ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ПЕРВОЕ ИЗДАНИЕ

УТВЕРЖДЕНА
приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан
от 11 марта 2008 года № 131

АСТАНА
2008

ББК 52.81 (5 Каз)
Г 72

Издано с разрешения Европейского Департамента качества лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы (Страсбург, Франция).
Тексты, приведенные в общей части, подготовлены на основе текущего издания Европейской фармакопеи.

Г 72 **Государственная фармакопея Республики Казахстан.** Т. 1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с.

ISBN 9965-759-97-9

ББК 52.81 (5 Каз)

ISBN 9965-759-97-9 - (Т. 1)
ISBN 9965-759-96-0

© Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2008
© ИД «Жибек жолы», 2008

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Перед Вами – первый том Государственной Фармакопеи Республики Казахстан. Необходимость ее создания продиктована вступлением Казахстана на путь самостоятельного развития и активного продвижения в мировое сообщество. Задача разработки национальных фармакопейных стандартов определена Законом Республики Казахстан «О лекарственных средствах». Издание первого тома Государственной Фармакопеи представляет один из важнейших результатов реализации Государственной программы реформирования и развития здравоохранения республики, утвержденной Президентом Республики Казахстан Н. Назарбаевым.

Государственная Фармакопея Республики Казахстан устанавливает тот уровень качества и безопасности лекарственных средств, который государство гарантирует своим гражданам. И это вполне понятно, так как лекарственные средства относятся к категории объектов национальной безопасности и поэтому являются предметом пристального внимания и заботы со стороны государства.

Считаю, что главной задачей фармакопеи является обнаружение брака и фальсификации лекарственной продукции. С введением в действие она явится эффективным инструментом в обеспечении качества и безопасности лекарственных средств как при их производстве, так и при медицинском применении.

Искренне поздравляю авторский коллектив и всю фармацевтическую общественность страны со значительным событием в развитии отечественной фармацевтической отрасли и выражаю уверенность в том, что внедрение Государственной Фармакопеи Республики Казахстан будет способствовать осуществлению задач, поставленных перед общественным здравоохранением.

Министр здравоохранения
Республики Казахстан,
доктор медицинских наук **А.Г. ДЕРНОВОЙ**

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Целью Государственной Фармакопеи Республики Казахстан является создание единообразного подхода в координации и совершенствовании контроля качества лекарственных средств на территории Республики Казахстан, путем утверждения единых стандартов, гармонизированных с международными, в частности с Европейской Фармакопеей.

Государственная Фармакопея – это фундамент системы обеспечения безопасности и качества фармацевтической продукции на рынке Казахстана.

Сегодня выполнен только первый этап огромной работы по стандартизации лекарственных средств в Казахстане, намечены реальные шаги и меры по скорейшей реализации данного проекта.

Государственная Фармакопея – это один из инструментов защиты рынка от продукции сомнительного качества и различного рода фальсификаций, и как следствие - обеспечение высокого качества лекарственных средств, поступающих на отечественный рынок.

Работа над Государственной Фармакопеей Республики Казахстан осуществлялась научным коллективом РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Комитета фармацевтического контроля, с участием ряда научно-исследовательских институтов и лабораторий Российской Федерации, Украины, республиканских ведомств, отечественных предприятий фармацевтической промышленности.

Издание 1 тома Фармакопеи Республики Казахстан – это только начало большого пути по обеспечению государственной политики в области качества лекарств. И весьма важным моментом на этом пути является ее целевое применение всеми участниками фармацевтического рынка в контексте обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на благо здоровья населения.

Генеральный директор РГП
«Национальный центр экспертизы
лекарственных средств, изделий
медицинского назначения
и медицинской техники» **Г.Д. БЕРДИМУРАТОВА**

УВАЖАЕМЫЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН!

В настоящее время фармацевтический рынок Республики Казахстан насчитывает около семи тысяч наименований лекарственных средств. Их качество должно быть регламентировано сводом государственных стандартов и положений – Государственной Фармакопеей Республики Казахстан (ГФ РК). ГФ РК является отражением того уровня качества и безопасности лекарственных средств, который государство гарантирует своим гражданам. Создание ГФ РК является важным достижением суверенного Казахстана, проявлением заботы государства о здоровье населения. Оно имеет важное социальное, экономическое и научное значение, так как благодаря установленным стандартам:

- позволит обеспечить высокое качество лекарственных средств, поступающих на фармацевтический рынок республики;
- явится одним из инструментов защиты фармацевтического рынка страны от продукции сомнительного качества и различного рода фальсификаций;
- явится фактором, стимулирующим внедрение требований надлежащей производственной практики в отечественную фармацевтическую промышленность;
- будет способствовать развитию научных исследований по созданию оригинальных лекарственных средств, в том числе из отечественного сырья.

Первое издание ГФ РК подготовлено Республиканским государственным предприятием «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Процесс создания ГФ РК был начат с определения концепции, принципов и подходов, положенных в ее основу. В качестве главного ориентира при создании ГФ РК были приняты требования Европейской Фармакопеи. Создание ГФ РК охватывало этапы разработки, трехкратного рецензирования, перевода на государственный язык и тщательного редактирования фармакопейных статей. Корректность частных фармакопейных статей (монографий) на готовые лекарственные средства определялась путем валидации методик испытаний и последующей их апробации в аккредитованных испытательных лабораториях.

Перечень лекарственных средств, требующих разработки монографий, был определен на основе следующих факторов:

- значительная доля присутствия лекарственных средств на фармацевтическом рынке республики;
- многочисленность торговых наименований одного лекарственного средства;
- перечень лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний.

Монографии, относящиеся к воспроизведенным (генерическим) лекарственным препаратам, были отработаны на основе сравнительного анализа их качества и установления фармакопейного уровня требований к ним, проведенных с высокой степенью скрупулезности. Каждая статья представляет собой результат острых профессиональных дискуссий на заседаниях Фармакопейной комиссии, а также широкого обсуждения фармацевтической общественностью.

В создании ГФ РК принимало участие большое число специалистов из многих научных, образовательных и практических учреждений и организации фармацевтического профиля Республики Казахстан. Неоценимая помощь оказана ведущими специалистами Государственного предприятия «Научно-экспертный фармакопейный центр» Украины, Института стандартизации и контроля качества лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, активно принимавшими участие практически на всех этапах работы, начиная от определения концепции создания ГФ РК до разработки материала. Большую профессиональную поддержку оказала Комиссия Европейской Фармакопеи, принципы которой нашли конкретное воплощение в ГФ РК. И наконец, издание ГФ РК стало реальным благодаря финансированию данного проекта Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Выражаю глубокую благодарность всем, кто принимал участие в столь трудном и ответственном деле как создание ГФ РК. Работа над ГФ РК потребовала от авторского коллектива комплекса профессиональных и личностных качеств – строгого мышления, обостренного чувства долга и ответственности, терпения, а главное, уверенности в достижении намеченного.

Заключаю свое предисловие скромной фразой выдающегося ученого и изобретателя Томаса Эдисона «Я сделал все, что мог сделать», которую в равной мере следует отнести к нашему коллективному труду.

Главный редактор Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, директор Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор фармацевтических наук, профессор

А.У. ТУЛЕГЕНОВА

I. РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Тулегенова Ардак Уринбасаровна

директор Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, заведующий кафедрой химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор фармацевтических наук, профессор

БЮРО РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Бердимуратова Гульнара Даумовна

генеральный директор РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат медицинских наук

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Даулетбакова Фаузия Досмухамедовна

главный специалист РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии с курсом фармакогнозии и ботаники Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат фармацевтических наук

ЧЛЕНЫ БЮРО

Адекенов Сергазы Мынжасарович

президент АО «Научно-производственный центр Фитохимия» Министерства образования и науки Республики Казахстан, академик НАН РК, заслуженный деятель науки Республики Казахстан, доктор химических наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан

Арыстанова Сарби Нусифовна

заместитель генерального директора РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Баймуканов Сыздык Асылбекович

председатель Комитета фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Дерновой Анатолий Григорьевич

министр здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук

Кузденбаева Раиса Салмагамбетовна

директор Фармакологического центра, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан

Локшин Вячеслав Натанович

президент Ассоциации представительств фармацевтических фирм в Республике Казахстан, доктор медицинских наук, доцент

Муминов Талгат Аширович

ректор Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, академик НАН РК, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Пак Лариса Юн-Бойевна
заместитель председателя Комитета фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Сабденалиев Даулет Мусралиевич
заместитель генерального директора РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Султанов Серик Егельевич
исполнительный директор Ассоциации «Фарммединдустрия Казахстана»

Сыбанкулова Зурият Нуралимовна
президент Ассоциации поддержки и развития фармацевтической деятельности Республики Казахстан

Шарманов Турегельды Шарманович
директор Регионального центра проблем питания Министерства здравоохранения Республики Казахстан, академик НАН РК, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдуллин Келесбек Ашинбекович
декан фармацевтического факультета Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор фармацевтических наук, профессор

Абдыкалыкова Раушан Асагатовна
доцент кафедры органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, кандидат химических наук

Абилькаева Сауле Асхатовна
эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук, доцент

Абрамова Татьяна Славьевна
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Айдосова Сауле Сагидуллаевна
заведующий кафедрой ботаники Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор биологических наук, доцент

Акбарова Гульмира Касимовна
главный специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Аккулов Аскар Гумарович
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

Алдабергенов Майлыби Капанович
заведующий кафедрой физической химии и электрохимии Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор химических наук, профессор

Алимжанова Салтанат Абильевна
начальник отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Алпысбаева Салтанат Исабековна
заведующий Испытательной лаборатории ТОО «Алматерра-Мед», эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат фармацевтических наук

Арыстанов Жалгаскали Мергалиевич
заведующий кафедрой организации и экономики фармации Южно-Казахстанской государственной медицинской академии, доктор фармацевтических наук, профессор

Арыстанова Танагуль Акимбаевна
заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской государственной медицинской академии, доктор фармацевтических наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан

Баимбетова Алмагуль Мажитовна
главный специалист Республиканской иммунологической лаборатории РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат биологических наук

Бакенова Загипа Муратовна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Батырбаева Айгуль Абдишукировна
старший преподаватель кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Бейсебеков Марат Киянович
доцент кафедры органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор химических наук

Бейсенбеков Алимхан Сабекович
заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии с курсом фармакогнозии и ботаники Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор фармацевтических наук, профессор

Белоносова Лидия Федоровна
главный специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Бижигитова Бибиткуль Байсултановна
доцент кафедры иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Бисенбаев Эдуард Мухамеджанович
главный специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор фармацевтических наук, профессор

Битанова Эльмира Женысхановна
доцент кафедры иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Бочкунова Лариса Михайловна
начальник службы контроля качества АО «Химфарм»

Бошкаева Асыл Кенесовна
доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии с курсом фармакогнозии и ботаники Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор фармацевтических наук

Будукова Гульниса Муратовна
заведующий Испытательной лабораторией ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», эксперт-аудитор

Бухарбаева Ботагоз Альбертовна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Веренцова Людмила Георгиевна
доцент кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

Винюкова Валентина Евдокимовна
главный специалист Испытательной лаборатории ТОО «Фирма по сертификации продукции Тексеру»

Гафурова Айгуль Акановна
специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Гуржина Марина Анатольевна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Давыдова Валентина Григорьевна
главный специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Дерябин Павел Николаевич
проректор Казахстанского медицинского университета, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии, эпидемиологии с курсом инфекционных и тропических болезней Казахстанского медицинского университета, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор

Джумабаев Бахыт Махатаевич
главный специалист Испытательной лаборатории ТОО «Фирма по сертификации продукции Тексеру»

Дильбарханов Рахимжан Дильбарханович
профессор кафедры организации и экономики фармации с курсом технологии лекарственных форм Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор фармацевтических наук

Дуйсенбекова Динара Бектасовна
эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат фармацевтических наук

Ержанов Казбек Бекмаганбетович
заведующий кафедрой органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор химических наук, профессор

Ермаганбетов Мубарак Ермаганбетович
заведующий кафедрой химической технологии Казахского национального технического университета имени К.И. Сатпаева, доктор химических наук, профессор

Жилкибаев Орал Таникеевич
доцент кафедры органической, физической и коллоидной химии Алматинского технологического университета, кандидат химических наук

Жубаева Рашида Акмышевна
директор ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», кандидат фармацевтических наук, доцент

Жубанова Ажар Ахметкызы
заведующий кафедрой биологии Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор биологических наук, профессор

Жубантурлиева Айнагуль Баубековна
ассистент кафедры иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова

Жубатова Индира Амангельдиевна
ведущий специалист Испытательной лаборатории ТОО «Фирма по сертификации продукции Тексеру»

Жумабаева Баян Абильмажиновна
главный специалист Республиканской иммунологической лаборатории РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат медицинских наук

Жунусова Гульзада Курметовна
заведующий лабораторией физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Жусупова Галия Евентаевна
доцент кафедры органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор химических наук

Ибрагимова Диана Рустамовна
химик Испытательной лаборатории АО «Химфарм»

Илиясова Мария
доцент кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Кабденова Акмарал Талаповна
заведующий Испытательным центром РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий

медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат фармацевтических наук

Казиева Балапан Кабыкеновна
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Калелова Римма Арысбековна
ученый секретарь Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат фармацевтических наук

Каракушикова Айгуль Садвакасовна
доцент кафедры иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Каральник Борис Вольфович
главный научный сотрудник Научного центра гигиены и эпидемиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор

Келимханова Сауле Есенкуловна
доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии с курсом фармакогнозии и ботаники Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор фармацевтических наук

Керейбаева Клара Кабдыгалымовна
заместитель заведующего Испытательной лабораторией ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ»

Киргабакова Жанар Нурлыбековна
специалист Испытательной лаборатории ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», кандидат химических наук

Кияшев Даулеткельды Каримович
профессор кафедры организации и экономики фармации с курсом технологии лекарственных форм Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор фармацевтических наук

Кожамкулова Жанар Алимбековна
главный специалист Республиканской иммунологической лаборатории РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Коканбаев Азимбек Коканбаевич
профессор кафедры катализа, коллоидной химии и нефтехимии Казахского национального университета имени аль-Фараби, кандидат химических наук

Кудайбергенова Алия Мамановна
преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии с курсом фармакогнозии и ботаники Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат фармацевтических наук

Кудайбергенулы Кулакмет
профессор кафедры микробиологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Ляпунов Владимир Викторович
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,

изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук, доцент

Лях Елена Николаевна
ученый секретарь Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

Маденова Патима Сейткалыковна
доцент кафедры химии Казахского национального аграрного университета, кандидат химических наук

Мезенцева Надежда Андреевна
заместитель директора ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», руководитель Органа по подтверждению соответствия, эксперт-аудитор

Молдакалыкова Анар Жоямергеновна
доцент кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Молокова Галина Михайловна
эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

Мотина Эльмира Еркеновна
ведущий специалист Испытательной лаборатории ТОО «ГЛОБАЛТЕСТ»

Мухтаркулова Ляззат Куланбековна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Мукшаева Токжан Ильясовна
специалист отдела стандартизации Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Музычкина Раиса Алексеевна
профессор кафедры органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор химических наук

Мурзагалиев Утеп Мурзагалиевич
заведующий кафедрой Международного казахско-турецкого университета, кандидат фармацевтических наук, доцент

Мутасова Лилия Александровна
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Мухитдинов Наштай
профессор кафедры ботаники Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор биологических наук

Мухтаркулова Ляззат Куланбековна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Нагимова Алия Дамировна
эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

Наден Гульнар Бисембаевна
начальник Испытательной лабораторией ТОО «Фирма по сертификации продукции Тексеру»

Нургалиева Аманкыз Нургалиевна
доцент кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Омирзакова Кулшат Калибековна
доцент кафедры органической и биологической химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат биологических наук

Омарбаева Гульнази Муратовна
специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Ордабаева Сауле Кутумовна
доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской государственной медицинской академии, доктор фармацевтических наук

Ормантаева Роза Каскировна
начальник отдела информационно-аналитического маркетинга РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат экономических наук

Паршина Галина Николаевна
доцент кафедры ботаники Казахского национального университета имени аль-Фараби, кандидат биологических наук

Полуяненкова Евгения Яковлевна
инженер по качеству первой категории Испытательной лаборатории АО «Химфарм»

Пругло Георгий Юрьевич
доцент кафедры общественного здравоохранения Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Прядко Ольга Николаевна
начальник отдела стандартизации АО «Химфарм»

Пучкина Лилия Николаевна
преподаватель кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Рахимова Меруерт Алибиевна
координатор программ Фонда Организации объединенных наций в области народонаселения, мастер общественного здравоохранения

Садвакасова Галия Садвакасовна
ассистент кафедры иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова

Сатыбалдиева Жаннат Абеновна
заведующий иммунобиологической лабораторией Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор

Сламжанова Сауле Бексултановна
доцент кафедры фармакологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук

Сулейманов Ерлан Мукаевич
ведущий специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тауекелова Алия Рамаевна
эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат фармацевтических наук

Токтабаева Асель Кыргызбаевна
старший преподаватель кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Тугамбаева Озипа Таласбаевна
главный специалист Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тусупбаев Несипбай Куандыкович
доцент кафедры катализа, коллоидной химии и нефтехимии Казахского национального университета имени аль-Фараби, ведущий специалист лаборатории синтеза флотореагентов Института металлургии и обогащения Министерства образования и науки республики Казахстан, кандидат химических наук

Шабикова Гульжахан Хасеновна
профессор кафедры физической химии и электрохимии Казахского национального университета имени аль-Фараби, кандидат химических наук

Шин Светлана Николаевна
заместитель заведующего Испытательным центром РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук

Шортанбаев Алихан Абжанович
проректор Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, доктор медицинских наук, профессор

Чекотаева Кларина Абиевна
доцент кафедры химии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат химических наук

Чуканова Балым Каировна
кандидат филологических наук, доцент

Юй Цун-син Татьяна Ивановна
ассоциированный профессор Казахско-Американского Университета, эксперт Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук, доцент

Яловенко Евгений Григорьевич
главный специалист Республиканской базовой лаборатории по экспертизе и стандартизации лекарственных средств Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат химических наук

II. СЕКРЕТАРИАТ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алтынникова Ольга Дмитриевна
главный специалист Информационно-аналитического маркетингового центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Байжанов Даурен Серикбаевич
программист Информационно-аналитического маркетингового центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Батырбекова Кулянда Увалхановна
начальник отдела финансово-экономического анализа и бухгалтерского учета РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Буженова Нурия Айдашевна
специалист РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Бурибаев Гани Бахитович
начальник Информационно-аналитического маркетингового центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Гуськова Светлана Ивановна
специалист баз данных Информационно-аналитического маркетингового центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Жекенова Мадина Дуйсенгалиевна
специалист отдела финансово-экономического анализа и бухгалтерского учета РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Ибрагимова Алия Махсутбековна
секретарь Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Кадиркулов Куаныш Кайсарович
программист Информационно-аналитического маркетингового центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Казиева Галина Кожабековна
главный специалист нормативно-правового отдела РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Мамаева Татьяна Владимировна
начальник нормативно-правового отдела РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Омарова Гульнара Аттиновна
главный специалист РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Янышевская Светлана Николаевна
секретарь Фармакопейного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

III. ИНОСТРАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Багирова Валерия Леонидовна
директор Института стандартизации и контроля качества лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Ученый секретарь Фармакопейного комитета Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации

Баскина Нина Никифоровна
старший лаборант лаборатории контроля качества биотехнологических препаратов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Батурина Ольга Анатольевна
руководитель лаборатории хроматографических методов исследования № 2 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук

Боярская Валентина Александровна
ведущий инженер сектора научно-технической экспертизы ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Георгиевский Виктор Петрович
директор Государственного научного центра лекарственных средств Министерства здравоохранения Украины, член-корреспондент НАН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор фармацевтических наук, профессор

Георгиевский Геннадий Викторович
руководитель группы «Монографии на лекарственные субстанции» ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Фармакопейного центра Украины, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник

Горюнова Мария Львовна
научный сотрудник лаборатории экспертизы и контроля качества антибиотиков Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Гризодуб Александр Иванович
директор ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и

изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины, член Международной ассоциации официальных химиков-аналитиков, доктор химических наук, профессор

Денисова Ирина Анатольевна
младший научный сотрудник лаборатории хроматографических методов исследования № 1 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Жемерова Екатерина Георгиевна
ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологических методов ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Зинченко Александр Анатольевич
заведующий лабораторией фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Ковалева Серафима Васильевна
ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества биотехнологических препаратов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

Кудрявцева Марина Петровна
руководитель лаборатории хроматографических методов исследования № 1 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук

Кулешова Светлана Ивановна
руководитель лаборатории экспертизы и контроля качества антибиотиков Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат биологических наук

Лавренчук Руслан Александрович
младший научный сотрудник лаборатории контроля радиофармацевтических препаратов и наборов реагентов для лабораторной диагностики Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Леонтьев Дмитрий Анатольевич
руководитель группы «Валидация методик, стандартные образцы и метрология» ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник

Милкина Светлана Евгеньевна
старший научный сотрудник лаборатории экспертизы химико-фармацевтических препаратов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Митькина Лидия Ивановна
руководитель аналитической лаборатории Института стандартизации и контроля качества лекарственных средств

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор фармацевтических наук

Петрова Елена Владимировна
младший научный сотрудник лаборатории контроля качества витаминов и гормонов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Пиотровская Алла Григорьевна
ученый секретарь ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Прохватилова Светлана Степановна
старший научный сотрудник лаборатории контроля качества фитопрепаратов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук

Прохорова Людмила Васильевна
руководитель лаборатории контроля качества фитопрепаратов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук

Процак Светлана Александровна
научный сотрудник лаборатории экспертизы и контроля качества антибиотиков Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Пшеничных Татьяна Ивановна
лаборант лаборатории экспертизы и контроля качества антибиотиков Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Рылин Александр Федорович
старший научный сотрудник лаборатории хроматографических методов исследования № 1 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Саматов Рустам Саматович
заведующий научно-техническим отделом ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Середенко Вера Ивановна
старший научный сотрудник лаборатории контроля качества витаминов и гормонов Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кандидат химических наук

Симонова Елена Павловна
научный сотрудник лаборатории хроматографических методов исследования № 1 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Терно Ирина Станиславовна
руководитель отдела по направлению «Общие статьи на методы анализа» ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины, кандидат химических наук

Тихоненко Татьяна Михайловна
старший научный сотрудник группы «Монографии на лекарственные субстанции» ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

Товмасян Ерануи Карапетовна
руководитель отдела по направлению «Общие статьи на лекарственные формы и фармакотехнологические тесты» ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины, кандидат биологических наук

Трухачева Людмила Андреевна
младший научный сотрудник лаборатории хроматографических методов исследования № 2 Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Чайка Леонид Александрович
ведущий научный сотрудник лаборатории биологических методов ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Юдина Ирина Ивановна
заведующий сектором научно-технической экспертизы ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

IV. ПРЕДПРИЯТИЯ И ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

АО «Химфарм» (Республика Казахстан, г. Шымкент)

ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ» (Республика Казахстан, г. Алматы)

ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации

V. ВВЕДЕНИЕ

Создание Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) осуществляется впервые за всю многовековую историю становления и развития Казахской государственности. ГФ РК является символом суверенного Казахстана наряду с флагом, гербом и гимном.

В период существования Казахстана в составе России, а затем СССР государственный контроль за качеством лекарственных средств проводился благодаря стандартам и положениям Государственной Русской фармакопеи, а начиная с 1926 г. – Государственной Фармакопеи СССР (ГФ СССР). Последние издания ГФ СССР – X (1969 г.) и XI (1988 г. и 1990 г.) сохранили свой законодательный характер в республике и до сего времени. Однако в новых экономических условиях развитие фармацевтического рынка Казахстана имеет свои особенности, которые не могут быть в полной мере регламентированы прежними правовыми актами, в том числе советскими изданиями фармакопеи. Кроме того, расширение номенклатуры лекарственных средств, повышение требований к их качеству, значительный прогресс в технике аналитического эксперимента, произошедшие в последнее десятилетие, неизбежно привели к устареванию многих положений ГФ СССР XI. Важным шагом в развитии государственного контроля за качеством лекарственных средств в республике явилось признание международных фармакопей – Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи, Фармакопеи США и Немецкой гомеопатической фармакопеи (Приказ Комитета фармации, фармацевтической и медицинской промышленности министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11 февраля 2004 года № 21 «О признании международных фармакопей и классификации лекарственных средств на территории Республики Казахстан»).

Впервые необходимость создания собственного национального стандарта была отмечена Указом Президента Республики Казахстан, имеющим силу закона, «О лекарственных средствах» № 2655 от 23 ноября 1995 г. Дальнейшее развитие вопрос создания ГФ РК нашел в Законе «О лекарственных средствах» № 522-II от 13 января 2004 г.

В соответствии с законом Государственная Фармакопея Республики Казахстан – это свод государственных стандартов и положений, нормирующих качество и безопасность лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению в установленном порядке. ГФ РК наделена законодательным статусом. Она устанавливает тот уровень требований к безопасности и качеству лекарственных средств, который государство гарантирует своим гражданам. Требования ГФ РК являются обязательными для всех предприятий и организаций Республики Казахстан, занимающихся производством, изготовлением, реализацией, хранением, контролем и применением лекарственных средств.

В 1996 г. Республикой Казахстан взят курс на вступление во Всемирную Торговую Организацию (ВТО). В соответствии с этим национальные стандарты качества лекарственных средств должны быть гармонизированы с международными стандартами в данной области, прежде всего с требованиями Европейской Фармакопеи.

Вступление Республики Казахстан в июне 2006 г. в статус страны-наблюдателя в Комиссии Европейской Фармакопеи позволяет республике решать вопросы:

- приобретения собственного опыта на основании европейского опыта работы в области контроля качества и методов испытания лекарственных средств;
- определения национальных подходов и путей развития в данной области;
- привлечения к научным исследованиям, проводимым под эгидой Европейской фармакопеи.

В настоящее время регуляторными органами республики и производителями лекарственных средств достигнуто ясное понимание неизбежности перехода к современным требованиям качества, так как только строгое следование им позволит обеспечить конкурентоспособность и экспортоориентированность отечественного производства. Реальным воплощением тенденций в данной области явились разработка и утверждение в декабре 2006 г. национальных стандартов в сфере обращения лекарственных средств, гармонизированных с международными стандартами – Надлежащих правил лабораторной (GLP), клинической (GCP), производственной (GMP), дистрибьюторской (GDP) и аптечной (GPP) практик. В республике осуществляются определенные усилия по реконструкции производства и развитию системы обеспечения качества фармацевтической продукции в соответствии с указанными выше правилами.

Европейская Фармакопея регламентирует качество лекарственных средств, произведенных в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP). В переходный период введение требований Европейской Фармакопеи в отсутствие реально выполняемых правил GMP не представляется разумным решением проблем качества отечественных лекарственных средств. Кроме того, значительное присутствие на рынке Казахстана фармацевтической продукции из республик бывшего СССР и других развивающихся стран, доступной для большинства населения по ценовому предложению, ограничивает в полной мере применение европейских стандартов качества.

В связи с этим создание национальной фармакопеи, основанной, на принципах и подходах Европейской Фармакопеи, но учитывающей особенности развития фармацевтического рынка республики и отечественного производства лекарственных средств, является насущным требованием времени. Эта концепция может быть реализована путем гармонизации национальных требований к качеству лекарственных средств с Европейской фармакопеей, с одной стороны, и ГФ СССР XI, с другой стороны. Кроме того, подобный подход согласуется с решениями Межгосударственной комиссии по стандартизации, регистрации и контролю качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники государств-участников СНГ. Целесообразность такого подхода была показана ранее Украиной, что нашло воплощение в издании Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

В свете изложенной выше концепции структура ГФ РК предусматривает двухчастность фармакопейных статей, как общих, так и частных. Первая часть статей идентична соответствующей статье Европейской Фармакопеи, а следующая за ней часть, обозначенная гербом Республики Казахстан и называемая национальной, отражает особенности подходов к качеству лекарственных средств в республике, производство которых не осуществлялось в соответствии с правилами GMP. Кроме требований ГФ СССР XI, она включает альтернативные методики, важные информационные и методические материалы, необходимые для пользователей фармакопеи.

Необходимость дифференцирования европейской и национальной частей в ГФ РК представляется важным условием соблюдения прав Европейской Фармакопеи на интеллектуальную собственность. Подобная концепция создания ГФ РК согласована с Комиссией Европейской Фармакопеи. Аналогичные принципы положены в основу конструкции фармакопей ряда стран Европейского Сообщества, когда национальная часть дополняет общеевропейские требования, не противореча им. В ряде стран национальные требования к качеству лекарственных средств изданы в виде специального дополнения.

Важным в понимании является категория соответствия требованиям ГФ РК. Лекарственные средства, произведенные согласно Правилам GMP, должны соответствовать требованиям общей (европейской) части статей ГФ РК. Требования национальной части относятся к лекарственным средствам, не произведенным согласно Правилам GMP. В случаях отсутствия национальной части требования статей ГФ РК распространяются на все лекарственные средства независимо от производства.

ГФ РК предусматривает два тома, из которых первый том содержит общие фармакопейные статьи, а второй – частные фармакопейные статьи (монографии) на лекарственные субстанции, вспомогательные вещества, лекарственное сырье природного происхождения, лекарственные формы и иммунобиологические медицинские препараты.

Так как в основу ГФ РК положены принципы и подходы Европейской Фармакопеи, то ГФ РК предполагает изложение материала в редакции, по возможности близкой Европейской фармакопее. Нумерация разделов и названия монографий, химические названия веществ, названия реактивов, единицы измерения физических величин, формулы расчета и др. практически идентичны приведенным в Европейской Фармакопее. Изменение претерпели лишь некоторые буквенные обозначения физических величин, подставляемые в формулы расчета, ввиду их традиционности использования в нормативной документации. В тех же соображениях расширен круг аббревиатур и сокращений, применяемых в ГФ РК.

С выходом в свет ГФ РК теряет свою силу ГФ СССР, что вполне логично в силу гармонизированности с ней национальной фармакопеи. В частности, выпуск 1 тома ГФ РК приводит к потере законодательного статуса общих статей ГФ СССР. Это в свою очередь требует указания ссылок в нормативных документах Республики Казахстан лишь на ГФ РК. Исключение может быть сделано в особых случаях, когда необходимый материал не освещен в национальной фармакопее, например, при использовании определенных реактивов, стандартных растворов и др. В этих случаях текст нормативной документации должен предусматривать полное их описание или приготовление.

1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Положения статьи *«Общие замечания»* распространяются на все общие статьи, монографии и другие материалы Государственной Фармакопеи Республики Казахстан.

В материалах Государственной Фармакопеи Республики Казахстан слово «Фармакопея» подразумевает Государственную Фармакопею Республики Казахстан. Наряду с этим может широко использоваться официальное сокращение ГФ РК.

Ссылка в материалах Фармакопеи на какую-либо статью и/или ее раздел означает, что продукт соответствует требованиям данной статьи. Название статьи, на которую приводится ссылка, и/или ее номер обычно выделены курсивом.

Готовое лекарственное средство должно соответствовать требованиям Фармакопеи на протяжении его срока хранения. Срок хранения лекарственного препарата, указанный в стандарте организации, должен быть согласован с уполномоченным органом на основании экспериментальных результатов испытаний стабильности. Любой другой продукт (лекарственная субстанция, вспомогательное вещество и др.) должен соответствовать требованиям Фармакопеи на всем протяжении периода его использования.

Требования монографии являются обязательными при отсутствии специальных указаний в статье *«Общие замечания»* или в данной монографии. Общие статьи становятся обязательными, если на них приводится ссылка в той или иной монографии или другой общей статье, за исключением случаев, когда ссылка имеет информационный или рекомендательный характер.

Лекарственные субстанции (активные ингредиенты), вспомогательные вещества, готовые лекарственные средства (лекарственные препараты) и другие продукты, описываемые в монографиях Фармакопеи, предназначены для использования человеком и в ветеринарии (при отсутствии других указаний).

Если продукт не соответствует всем без исключения требованиям монографии Фармакопеи, он не является продуктом фармакопейного качества. Это не означает, что для подтверждения соответствия требованиям Фармакопеи производитель должен перед выпуском продукта провести все испытания, предусмотренные монографией. Некоторые данные могут быть взяты производителем, например, из валидационных испытаний в сочетании с результатами постадийного (межоперационного) контроля процесса производства данного продукта. Такой подход, если уполномоченный орган считает его обоснованным, не противоречит необходимости соответствия требованиям Фармакопеи.

Испытания и методики количественного определения, приведенные в Фармакопее, являются официальными методиками, однако по согласованию с уполномоченным органом могут использоваться и другие (альтернативные) методики при условии, если они дают результаты, соответствующие фармакопейным методикам. В случае сомнений или разногласий решающей является фармакопейная методика.

Лекарственные субстанции, вспомогательные вещества и другие продукты, на которые распространяются требования Фармакопеи, могут использоваться в разных целях (например, для получения парентеральных лекарственных средств или таблетированных лекарственных форм и т.п.). При отсутствии других указаний требования монографии распространяются на продукт независимо от целей его применения. В ряде случаев, например для вспомогательных веществ, монография может быть дополнена перечнем характеристик, наиболее важных для использования данного вещества, с информационной или рекомендательной целью. В этих же целях могут быть также приведены методики контроля одной или нескольких таких характеристик.

Общая статья на ту или иную лекарственную форму распространяется на все лекарственные средства, изготовленные в виде данной лекарственной формы. Для конкретного лекарственного средства требования соответствующей общей статьи необязательно являются исчерпывающими и могут быть дополнены производителем по согласованию с уполномоченным органом.

Принятая терминология. Термин «компетентный уполномоченный орган» означает национальный, наднациональный или международный орган (организацию), уполномоченный принимать решения по соответствующим вопросам. Это может быть, например, национальный фармакопейный орган, лицензирующая инстанция или официальная контрольная лаборатория.

Словосочетание «при отсутствии других указаний в частной статье»[1] означает, что требования общей статьи должны быть выполнены, если только уполномоченный орган не внес в эти требования изменения, что указывается в частной статье.

В ряде общих статей и монографий Фармакопеи при описании реактива, микроорганизма, методики и т.д. используется термин «подходящий». Если при этом критерии их пригодности не сформулированы, то пригодность конкретных реактивов, методик и т.д., используемых в стандарте организации, должна быть обоснована уполномоченному органу.

[1] *Под частной статьей подразумевается монография Фармакопеи или стандарт организации, согласованный с уполномоченным органом.*

1.2. ДРУГИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ НА ОБЩИЕ СТАТЬИ И МОНОГРАФИИ

Количество вещества. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количество анализируемой пробы указано приблизительно. В действительности оно может отклоняться в пределах ± 10 % от указанного количества. Необходимо взять точную навеску анализируемой пробы (или отмерить ее каким-либо другим способом) и все вычисления производить для этого точного количества пробы. Если пределы испытания заданы не численно, а определяются путем сравнения со стандартом при тех же условиях, в испытаниях используют строго указанное количество анализируемой пробы. Реактивы всегда берут в строго указанных количествах.

Если значения массы навесок или объемов не используют для дальнейших расчетов, то точность их взятия (отмеривания, отвешивания) должна согласовываться с указанной в статье точностью. Точность взвешивания должна составлять ± 5 единиц после последней указанной цифры; например, навеску 0.25 г следует понимать как лежащую в интервале от 0.245 до 0.255 г. Объемы отмеряют следующим образом. Если после десятичной точки 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. Необходимо, однако, отметить, что в некоторых случаях точность, с которой указывают количество вещества, не соответствует числу значащих цифр при указании конкретного численного предела. Взвешивание и измерение осуществляют в этом случае с более высокой точностью.

Оборудование и аналитические операции. Стеклянная мерная посуда должна соответствовать требованиям Класса А Международного стандарта, выпущенного Международной организацией по стандартизации (ISO).

Аналитические операции, при отсутствии других указаний, осуществляют при температуре от 15 °С до 25 °С.

Сравнительные испытания, при отсутствии других указаний, проводят с использованием пробирок из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским основанием и внутренним диаметром 16 мм. Сравнивают равные объемы жидкостей на белом (или, при необходимости, на 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, этот растворитель предварительно нейтрализуют по этому индикатору.

Водяная баня. Под данным понятием, при отсутствии других указаний, подразумевают баню с кипящей водой. Допускается использование других способов, если они гарантированно обеспечивают температуру, близкую, но не превосходящую 100 °С (или другую указанную температуру).

Высушивание и прокаливание до постоянной массы. Результаты двух последовательных взвешиваний должны отличаться не более, чем на 0.5 мг; интервал времени между двумя взвешиваниями определяется свойствами и количеством высушиваемого/прокаливаемого остатка.

В тех случаях, когда требуется высушивание «в эксикаторе» или *«в вакууме»,* оно осуществляется в соответствии с условиями, описанными в *2.2.32. «Потеря в массе при высушивании».*

Реактивы. Надежность результатов, получаемых с помощью описанных в Фармакопее аналитических операций, зависит, в частности, от качества используемых реактивов. Реактивы описаны в общей статье *4. «Реактивы».* Подразумеваемая степень чистоты - не ниже ч.д.а. (analytical grade). Для некоторых реактивов описание включает испытания на определение пригодности.

Растворители. Если для растворов не указан растворитель, то подразумевают водные растворы. Для проведения описанных в Фармакопее аналитических операций и для приготовления реактивов используют воду, соответствующую требованиям частной статьи *«Вода очищенная».* Термин «вода дистиллированная» означает «вода очищенная», полученная путем дистилляции.

Термин «этанол» без уточнений означает абсолютный спирт. Термин «96 % спирт» без уточнений означает этиловый спирт, содержащий примерно 96 объемных процентов этанола. Другие степени разбавления обозначаются термином «спирт» с указанием содержания этанола в объемных процентах.

Способы выражения концентрации. Относительная доля вещества может быть выражена в виде:
- массовой доли *(м/м),* т.е. отношением массы вещества к массе смеси;
- объемной доли *(об/об),* т.е. отношением объема вещества к объему смеси.

Относительная доля вещества может быть выражена в следующих относительных единицах:

- процент (%), т.е. часть на сто;
- миллионная доля или миллионная часть (ppm, млн$^{-1}$), т.е. часть на миллион.

Массовая доля, выраженная в процентах, определяется числом грамм вещества в 100 граммах смеси.

Объемная доля, выраженная в процентах, определяется числом миллилитров вещества в 100 миллилитрах смеси.

Температура. Помимо указания значения температуры используют также следующие термины:

Глубокое охлаждение	ниже	-15 °С
В холодильнике	от	2 °С до 8 °С
В холодном или прохладном месте	от	8 °С до 15 °С
При комнатной температуре	от	15 °С до 25 °С

1.3. ОБЩИЕ СТАТЬИ

Контейнеры. Материалы, используемые для контейнеров, описаны в общей статье *3. «Контейнеры»*. Для материалов, используемых для производства контейнеров, особенно для полимерных материалов, используют общие названия, каждое из которых охватывает ряд материалов, отличающихся как свойствами основного компонента, так и используемыми добавками. Испытания и пределы нормирования зависят от конкретного состава материала и таким образом применимы только при условии, что материал соответствует вводной части к его спецификации. По согласованию с уполномоченным органом могут использоваться материалы других составов, а также испытания для них.

Спецификации на контейнеры, включенные в статью *3*, разрабатывались для всех контейнеров указанной категории. Однако, учитывая большое разнообразие существующих контейнеров и возможность появления новых контейнеров, публикация спецификации не исключает возможности использования контейнеров, соответствующих другой спецификации, если это обосновано и согласовано с уполномоченным органом.

В статьях Фармакопеи могут быть приведены ссылки на определения и спецификации контейнеров. В разделах «Определение», «Производство» общих статей на лекарственные формы может содержаться требование по использованию определенного типа контейнера. В разделе «Хранение» некоторых статей может указываться тип рекомендуемого контейнера.

1.4. МОНОГРАФИИ

НАЗВАНИЯ

Кроме названий на русском языке, приводится также латинское название. Это название может использоваться вместо русского названия, равно как и любой другой синоним, который признан эквивалентным уполномоченным органом.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ

Относительная атомная масса (A_r) или относительная молекулярная масса (M_r) указываются при необходимости в начале монографии. Относительную массу и графическую формулу приводят в качестве информационного материала.

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ МОНОГРАФИЙ

В вводной части, следующей после названия монографии, приводится официальное определение субстанции, готового лекарственного средства или иного продукта, являющегося предметом монографии.

Пределы содержания. Пределы содержания, указанные в монографии, означают пределы, полученные с использованием метода, приведенного в разделе «Количественное определение».

Лекарственные средства растительного происхождения. В монографиях на лекарственные средства растительного происхождения вводная часть включает указание на предмет монографии. Это может быть, например, растительное сырье в необработанном виде или растительное сырье, измельченное в порошок. Если монография распространяется на несколько вариантов, например, на оба из указанных, то это отмечается в вводной части.

ПРОИЗВОДСТВО

Информация в разделе «Производство» призвана привлечь внимание к некоторым важным аспектам процесса производства и необязательно является исчерпывающей. Содержащиеся в ней инструкции адресованы производителю. Они могут относиться, например, к источнику материалов, процессу производства, его валидации и контролю, постадийному (межоперационному) контролю, а также испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском каждой серии или выбранных серий продукта. Эти положения необязательно могут быть подтверждены независимым аналитиком путем анализа готового продук-

та. Уполномоченным органом может быть установлено, что приведенные в данном разделе инструкции были выполнены. Такое заключение может быть сделано на основании проверки полученных от производителя данных, или при инспектировании производства, или при испытании соответствующих образцов.

Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства, отмеченные выше, не требуют внимания. Любой описанный в Фармакопее продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для человека или в ветеринарии.

В разделе «Производство» в монографии на вакцину могут быть указаны свойства штамма и тестовые методы для подтверждения этих свойств. Эти методы приводятся для информации в качестве примера.

СВОЙСТВА

Информация, приведенная в данном разделе, носит рекомендательный характер.

Растворимость. Для указания растворимости в данном подразделе используются описательные термины, которым в температурном интервале от 15 °C до 25 °C соответствуют значения, указанные в Табл. 1.4-1.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Приводимые в данном разделе испытания не рассчитаны на полное подтверждение химической структуры или состава продукта. Они предназначены для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что продукт соответствует информации, приведенной на этикетке.

В некоторых монографиях имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Обычно проводят первую идентификацию. Если имеется гарантия того, что данная серия субстанции была ранее сертифицирована на соответствие всем требованиям монографии, методики испытаний из второго подраздела могут использоваться вместо методик испытаний из первого подраздела.

ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Область применения. Данные требования не рассчитаны на охват всех возможных примесей. В частности, если примесь не определяется с помощью описанных испытаний, не следует полагать, что она допустима. См. также ниже раздел «Примеси».

Расчеты. Если при проведении вычислений требуется пересчет на сухое вещество или безводное вещество или указывается какое-либо другое условие, то потерю в массе при высушивании, содержание воды или иной показатель определяют с помощью метода, описанного в монографии.

Пределы. Пределы, указанные в монографии, основаны на результатах обычной аналитической практики, когда в них уже учтены погрешности аналитического эксперимента, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения в приемлемой степени. При определении соответствия продукта требованиям мо-

Таблица 1.4-1

Термин	**Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества**	
Очень легко растворим	до 1	
Легко растворим	более 1	до 10
Растворим	« 10	до 30
Умеренно растворим	« 30	до 100
Мало растворим	« 100	до 1000
Очень мало растворим	« 1000	до 10000
Практически нерастворим	« 10000	
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты	
Смешивается с...	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях	

нографии к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

Результат, полученный в испытании, округляют до указанного в пределе количества значащих цифр (при отсутствии других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Допустимый предел примесей. Примерное допустимое содержание примеси или суммы примесей может быть приведено в скобках лишь для информации. Если для данной примеси не указано использование стандартного образца, ее содержание может быть выражено, исходя из номинальной концентрации вещества, используемого для приготовления указанного в монографии раствора сравнения (при отсутствии других указаний).

Лекарственные средства растительного происхождения. Для лекарственного средства растительного происхождения сульфатная зола, общая зола, растворимые в воде посторонние вещества, растворимые в спирте посторонние вещества, содержание воды, содержание эфирных масел и содержание действующих веществ вычисляют в расчете на лекарственное средство, которое не было специально высушено (при отсутствии других указаний).

Эквиваленты. Значения эквивалентов приводят с количеством значащих цифр, требуемым в данной монографии.

ХРАНЕНИЕ

Информация и рекомендации, приводимые в разделе «Хранение», не являются исчерпывающими фармакопейными требованиями, и уполномоченным органом могут быть указаны конкретные условия хранения, обязательные для исполнения.

Описанные в Фармакопее продукты следует хранить таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможности, разложение. Если рекомендуются особые условия хранения, включая тип контейнера (см. выше раздел «Контейнеры») и температурные пределы, эти рекомендации приводятся в монографии.

Ниже разъясняются выражения, используемые в монографиях в разделе «Хранение».

«Защищать от влаги». Выражение означает, что продукт должен храниться в воздухонепроницаемом контейнере. При вскрытии контейнера во влажной атмосфере следует проявлять осторожность. При необходимости низкое содержание влаги можно поддерживать с помощью осушающих веществ при условии, что их прямой контакт с продуктом будет исключен.

«В защищенном от света месте». Выражение означает одно из трех условий:

- контейнер должен быть изготовлен из материала, в достаточной степени поглощающего свет, способный вызвать фотохимические превращения;
- контейнер должен быть помещен во внешний контейнер, обеспечивающий такую защиту;
- лекарственное средство должно храниться в месте, исключающем возможность попадания света.

МАРКИРОВКА

Маркировка является предметом национальных и наднациональных законодательств, а также международных соглашений. Таким образом, информация в подразделе «Маркировка» не претендует на полноту. Она ориентирована прежде всего на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия продукта статье. Вся остальная информация носит рекомендательный характер. В тех случаях, когда в Фармакопее употребляется термин «этикетка», соответствующая информация может быть помещена на контейнере, на упаковке или во вкладыше.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Описываемые в статьях Фармакопеи продукты и реактивы могут оказаться опасными для здоровья, если не предпринять необходимые меры. Во всех случаях следует придерживаться принципов надлежащей лабораторной практики (GLP), а также соответствующих правил техники безопасности. В некоторые статьи включены специальные указания о необходимых мерах предосторожности. Но отсутствие таких указаний не следует трактовать как отсутствие всякого риска.

ПРИМЕСИ

В монографии может быть приведен перечень всех известных и потенциальных примесей, для которых показано, что они контролируются испытаниями. Этот перечень может быть разделен на две части: «Конкретно указываемые примеси» и «Другие обнаруживаемые примеси». В первую часть включают примеси, которые ранее уже были квалифицированы уполномоченным органом. В этот список также включают примеси, для которых известно, что они могут образовываться в результате естественного метаболизма. Во вторую часть списка включают потенциальные примеси, которые не были обнаружены ни в одном из образцов лекарственного средства за время разработки монографии или содержание которых не превышало 0.1 %, но которые могут быть обнаружены с помощью приведенных испытаний.

ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В монографии может также приводиться в качестве информации и рекомендаций перечень физических характеристик, которые не относятся к официальным требованиям, но являются важными при использовании продукта (см. выше *1.1. Общие положения*).

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, СТАНДАРТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СТАНДАРТНЫЕ СПЕКТРЫ

Некоторые монографии предусматривают использование стандартных образцов, стандартных препаратов или стандартных спектров. Они разработаны с учетом их назначения, и их следует использовать так, как предписывает Фармакопея. В других обстоятельствах они могут оказаться непригодными.

Стандартные образцы, стандартные препараты и стандартные спектры являются официальными в случае арбитража.

Рабочие стандартные образцы могут использоваться для проведения текущих анализов при условии, что они откалиброваны по Фармакопейным стандартным образцам (ФСО).

Вся информация, необходимая для правильного использования стандартного образца или стандартного препарата, приводится на упаковке, во вкладыше или в сопроводительной документации. При отсутствии указаний об условиях высушивания стандарт следует использовать в виде, в котором он получен. Ни сертификат анализа, ни какая-либо иная дополнительная информация не предоставляется. Не указывается также дата «Годен до ...»: гарантируется стабильность препарата в момент отправки и возможность его использования в течение шести месяцев при условии, что нераскупоренный контейнер хранится в условиях, указанных в сопроводительной документации. Стабильность содержимого вскрытого контейнера не гарантируется.

Химические стандартные образцы. Аббревиатура ФСО означает химические стандартные образцы, установленные Фармакопеей. Некоторые химические стандартные вещества используются для количественного определения антибиотиков микробиологическим методом. В этом случае их активность выражается в Международных Единицах (МЕ) аналогично биологическим стандартным препаратам и указывается на упаковке или в сопроводительном документе.

Биологические стандартные препараты. Большинство упоминаемых в Фармакопее биологических стандартных препаратов представляют собой соответствующие Международные стандарты и стандартные препараты, установленные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Поскольку они, как правило, доступны в ограниченных количествах, Фармакопея установила в тех случаях, когда это целесообразно, свои биологические стандартные препараты (БСП). Их активность выражена, когда это возможно, в МЕ.

Стандартные спектры. Стандартный спектр сопровождается информацией об условиях приготовления испытуемого образца и записи спектра.

1.5. СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

СИМВОЛЫ И АББРЕВИАТУРЫ

A_r	Относительная атомная масса
d_{20}^{20}	Относительная плотность
M	Единица измерения молярной концентрации, выраженная в моль/л
M_r	Относительная молекулярная масса
n_D^{20}	Показатель преломления
R_f	Качественная характеристика вещества, определяемая отношением пути, пройденного веществом, к пути, пройденному фронтом растворителя, на хроматограмме в тонком слое сорбента
$[\alpha]_D^{20}$	Удельное оптическое вращение
λ	Длина волны
БСП	Биологический стандартный препарат
ЕФЕ	Европейская фармакопейная единица
МЕ	Международная единица
P	Вещество или раствор, указанные в статье «Реактивы»
PO	Исходные стандартные вещества для установки титра в титриметрии
ФСО	Фармакопейный стандартный образец

КОЛЛЕКЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

ATCC	Американская коллекция типовых культур American Type Culture Collection 12301 Parklawn DriveRockville, MD 20852, USA
C.I.P.	Коллекция Пастеровского института (штаммы бактерий) Collection de l'Institut Pasteur (strains of bacteria)

I.P. Пастеровский институт (штаммы других микроорганизмов)
Institut Pasteur (strains of other microorganisms)
Service de la Collection Nationale de Culture de
Microorganismes (C.N.C.M.) 25 Rue du Docteur-Roux F-75015 Paris, France

NCIMB Национальная коллекция промышленных и морских бактерий
National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd
23 St Machar Drive Aberdeen AB2 1RY, Great Britain

NCPF Национальная коллекция патогенных грибов
National Collection of Pathogenic Fungi
London School of Hygiene and Tropical Medicine

NCTC Национальная коллекция типовых культур
National Collection of Type Cultures Central Public Health Laboratory
Colindale Avenue London NW9 5HT, Great Britain

NCYC Национальная коллекция дрожжевых культур
National Collection of Yeast Cultures AFCR Food Research Institute
Colney Lane Norwich NR4 7UA, Great Britain

S.S.I. Государственный институт сывороток
Statens Serum Institute 80 Amager Boulevard, Copenhagen, Denmark

1.6. ЕДИНИЦЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ СИСТЕМЫ (СИ), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЕ И ИХ СООТВЕТСТВИЕ ДРУГИМ ЕДИНИЦАМ

Международная система единиц (СИ) – это усовершенствованный вариант метрической системы единиц, в котором некоторые традиционные единицы заменены более рациональными единицами в тех случаях, когда их легко определить через более простые основные величины. СИ включает три класса единиц измерения физических величин:

- основные единицы;
- производные единицы;
- дополнительные единицы.

Основные единицы и их определения приведены в таблице 1.6.-1. Производные единицы могут быть выражены через основные единицы, имеют свои названия и символы. Единицы СИ, используемые в Фармакопее, приведены в Таблице 1.6.-2. Дополнительные единицы практически не используются в фармакопеях.

Наравне с единицами СИ допускается к применению ряд важных и широко используемых внесистемных единиц, перечисленных в Таблице 1.6.-3.

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

Таблица 1.6.-1

Основные единицы СИ

Величина		**Единица**		**Определение единицы**
Наименование	**Символ**	**Наименование**	**Символ**	
Длина	l	метр	м	Один метр представляет собой длину пути света в вакууме за 1/299 792 458 часть секунды
Масса	m	килограмм	кг	Один килограмм равен массе международного прототипа килограмма
Время	t	секунда	с	Одна секунда представляет собой время, равное 9 192 631 770 периодов излучения, соответствующего переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома цезия-133
Сила электрического тока	I	ампер	А	Один ампер представляет сбой 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	К	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 (электронов, атомов, молекул, ионов и т.п.), сколько атомов содержится в 0.012 килограмм углерода-12
Сила света	I_v	кандела	кд	Одна кандела представляет собой интенсивность свечения в данном направлении от источника монохроматического излучения частотой $540 \cdot 10^{12}$ герц и мощностью 1/683 ватт на один стерадиан

Таблица 1.6.-2

Единицы СИ, используемые Фармакопеей, и их соответствие другим единицам

Величина		**Единица**				**Преобразование иных единиц в единицы СИ**
Наименование	**Символ**	**Наименование**	**Символ**	**Выражение в основных единицах СИ**	**Выражение в иных единицах СИ**	
Волновое число	ν	единица на один метр	1/м	$м^{-1}$		
Длина волны	λ	микрометр нанометр	мкм нм	10^{-6} м 10^{-9} м		
Площадь	A,S	кв. метр	$м^2$	$м^2$		
Объем	V	куб. метр	$м^3$	$м^3$		1 мл = 1 $см^3$ = 10^{-6} $м^3$
Частота	ν	герц	Гц	$с^{-1}$		
Плотность	ρ	килограмм на куб. метр	$кг/м^3$	$кг \cdot м^{-3}$		1 г/мл = 1 $г/см^3$ = 10^3 $кг \cdot м^{-3}$
Скорость	V	метр в секунду	м/с	$м \cdot с^{-1}$		
Сила	F	ньютон	Н	$м \cdot кг \cdot с^{-2}$		1 дин = 1 $г \cdot см \cdot с^{-2}$ = 10^{-5} Н 1 кр = 9.806 65 Н
Давление	P	паскаль	Па	$м^{-1} \cdot кг \cdot с^{-2}$	$Н \cdot м^{-2}$	1 дин/$см^2$ = 10^{-1} Па = 10^{-1} $Н \cdot м^{-2}$ 1 атм = 101 325 Па = 101.325 кПа 1 бар = 105 Па = 0.1 Мпа 1 мм.рт.ст. = 133.322387 Па 1 Торр = 133.322 368 Па 1 psi = 6 894 757 кПа
Динамическая вязкость	η	паскаль-секунда	Па·с	$м^{-1} \cdot кг \cdot с^{-1}$	$Н \cdot с \cdot м^{-2}$	1 П = 10^{-1} Па·с = 10^{-1} $Н \cdot с \cdot м^{-2}$ 1сП = 1 мПа·с
Кинематическая вязкость	ν	квадратный метр на секунду	$м^2/с$	$м^2 \cdot с^{-1}$	$Па \cdot с \cdot м^3 \cdot кг^{-1}$ $Н \cdot м \cdot с \cdot кг^{-1}$	1 Ст = 1 $см^2 \cdot с^{-1}$=10^{-4} $м^2 \cdot с^{-1}$
Энергия	W	джоуль	Дж	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-2}$	Н·м	1 эрг = 1$см^2 \cdot г \cdot с^{-2}$= 1 дин·см = 10^{-1} Дж 1 кал = 4.1868 Дж
Поток электромагнитного излучения	P	ватт	Вт	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-3}$	$Н \cdot с \cdot м^{-1}$ $Дж \cdot с^{-1}$	1 эрг/с = 1 дин·см·$с^{-1}$ = 10^{-7} Вт = 10^{-7} $Н \cdot м \cdot с^{-1}$ = 10^{-7} $Дж \cdot с^{-1}$
Поглощенная доза ионизирующего излучения	D	грей	Гр	$м^2 \cdot с^{-2}$	$Дж \cdot кг^{-1}$	1 рад = 10^{-2} Гр

Электрический потенциал, электродвижущая сила	U	вольт	В	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-3} \cdot А^{-1}$	$Вт \cdot А^{-1}$	
Электрическое сопротивление	R	ом	Ом	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-3} \cdot А^{-2}$	$В \cdot А^{-1}$	
Количество электричества	Q	кулон	Кл	$А \cdot с$		
Радиоактивность вещества	A	беккерель	Бк	$с^{-1}$		1 Ku = $37 \cdot 10^9$ Бк = $37 \cdot 10^9$ $с^{-1}$
Молярная концентрация	C	моль на кубический метр	моль/$м^3$	моль·$м^{-3}$		1 моль/л = 1 М = 1моль/$дм^3$ = 10^3 моль·$м^{-3}$
Массовая концентрация	P	килограмм на кубический метр	кг/$м^3$	кг·$м^{-3}$		1 г/л = 1 г/$дм^3$ = 1 кг·$м^{-3}$

Таблица 1.6.-3

Единицы, используемые наряду с единицами СИ

Величина	**Единица**		**Значение в единицах СИ**
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 = (π/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) $с^{-1}$

Таблица 1.6.-4

Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц

Множитель	**Приставка**	**Обозначение**	**Множитель**	**Приставка**	**Обозначение**
10^{18}	экза	Е	10^{-1}	деци	д
10^{15}	пета	Р	10^{-2}	санти	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 для обозначения температуры по Цельсию используется символ t. Температура по Цельсию определяется согласно уравнению $t = T - T_0$, $T_0 = 273.15$ K. Температура по Цельсию выражается в градусах Цельсия (символ °C). Один градус Цельсия равен одному кельвину.

2. Практические выражения для концентраций, используемых в Фармакопее, определены в Общих замечаниях.

3. Радиан представляет собой плоский угол, вырезающий на окружности дугу, равную по длине радиусу.

4. В Фармакопее условия центрифугирования определяются центробежным ускорением по отношению к ускорению свободного падения (g), которое принимается равным 9.806 65 $м \cdot с^{-2}$.

5. В Фармакопее некоторые величины используются без размерности, например, относительная плотность *(2.2.5)*; оптическая плотность *(2.2.25)*; удельный показатель поглощения *(2.2.25)* и показатель преломления *(2.2.6)*; равно, как и величины, выраженные в иных единицах, например, удельный показатель оптического вращения *(2.2.7)*.

6. Микрокатал определяется как энзиматическая активность, которая при указанных условиях приводит к превращению (например, к гидролизу) 1 микромоль субстрата в одну секунду.

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Общие статьи на методы анализа, лекарственные формы и фармакотехнологические испытания (ОФС), а также частные статьи на лекарственные средства (монографии), входящие в ГФ РК, делятся на две части:

- часть, гармонизированная с Европейской Фармакопеей (ЕФ);
- национальная часть, гармонизированная с ГФ СССР и законодательством Республики Казахстан.

Часть статьи, гармонизированная с ЕФ, представляет собой адаптированный перевод соответствующего материала ЕФ. Национальная часть статьи включает особенности испытаний, детализацию их условий, имеющую важное значение, дополнительные испытания, информационные и иные материалы. В некоторых случаях национальная часть содержит требования к качеству лекарственных средств, производство которых не осуществляется в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP), установленными в Европейском Союзе. Национальная часть следует после герба Республики Казахстан. В ряде статей национальная часть может отсутствовать.

Нумерация ОФС ГФ РК совпадает с нумерацией соответствующих статей ЕФ. ОФС, не описанные в ЕФ, вынесены в конец соответствующего раздела. ОФС на субстанции и лекарственные формы расположены в алфавитном порядке.

Принятая терминология. Термин «уполномоченный орган в области здравоохранения» (сокращенно - уполномоченный орган) означает центральный исполнительный орган, осуществляющий государственное регулирование в области охраны здоровья граждан, медицинской и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, санитарно-эпидемиологического благополучия населения, обращения лекарственных средств, контроля за качеством медицинских услуг. В Республике Казахстан уполномоченным органом в области здравоохранения является Министерство здравоохранения Республики Казахстан.

Термин «государственный орган в сфере обращения лекарственных средств» (сокращенно – государственный орган) означает государственный орган, осуществляющий в пределах компетенции уполномоченного органа в области здравоохранения исполнительные, контрольные и надзорные функции, а также руководство в сфере обращения лекарственных средств. В Республике Казахстан государственным органом в сфере обращения лекарственных средств является Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

1.3. ДРУГИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ НА ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ СТАТЬИ

Относительная атомная масса и относительная молекулярная масса. В ГФ РК значения относительной атомной массы и относительной молекулярной массы указываются без единиц измерения (атомная единица массы, а.е.м.).

Время. Не допускается применение единиц времени с приставками.

Способы выражения концентрации. Количества жидких веществ и растворов, применяемых при приготовлении смесей, могут указываться в виде соотношения по объему.

Температура. Допускается использование следующих терминов:

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	

1.4. МОНОГРАФИИ

Требования национальной части не являются обязательными для продуктов, имеющих сертификат соответствия ЕФ.

ПРОИЗВОДСТВО

Описанные в ГФ РК продукты должны производиться в соответствии с требованиями, принятыми в РК.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, СТАНДАРТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СТАНДАРТНЫЕ СПЕКТРЫ

В качестве фармакопейных стандартных образцов и стандартных спектров в ГФ РК применяются стандартные образцы и стандартные спектры, регламентируемые фармакопеями, признанными действующими в РК.

КОЛЛЕКЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Коллекция штаммов микроорганизмов

РГП «Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева»
050074 Алматы, ул. Капальская 14

Коллекция штаммов Российского музея патогенных бактерий

Государственный институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов
им. Л.А. Тарасевича
121002 Москва, Сивцев-Вражек 41

Украинская коллекция микроорганизмов

Институт микробиологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины
01000 Киев, ул. Заболотного 154

1.5. СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

СИМВОЛЫ ФИЗИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН

Наряду с принятыми в ЕФ в Республике Казахстан могут быть использованы символы и аббревиатуры, традиционно применявшиеся в нормативных документах:

b	Средняя масса единицы лекарственной формы
D	Оптическая плотность
$E^{1\%}_{1см}$	Удельный показатель поглощения
pH	Водородный показатель
R_t	Время удерживания
W	Потеря в массе при высушивании
X	Содержание определяемого компонента
ε	Молярный показатель поглощения

АББРЕВИАТУРЫ

ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ	Газовая хроматография
ГЖХ	Газожидкостная хроматография
ИЮПАК	Международный союз теоретической и прикладной химии
ОФС	Общая фармакопейная статья
СИ	Международная система единиц
СО ГФ РК	Стандартный образец Государственной Фармакопеи Республики Казахстан
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ЭЕ	Эндотоксиновая единица

2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА

2.1. ОБОРУДОВАНИЕ

2.1.2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА ПОРИСТОСТИ СТЕКЛЯННЫХ ФИЛЬТРОВ[1].

Возможно следующее применение фильтров:

< 2.5 Бактериологическое фильтрование.

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 Грубая фильтрация, диспергирование и промывка газов, использование в качестве подложки для других фильтрующих материалов.

160 – 500 Очень грубая фильтрация частиц, диспергирование и промывка газов.

Таблица 2.1.2.-1

Пористость фильтра (ЕФ)[2]	**Максимальный диаметр пор в микрометрах**	**Германия**	**Франция**	**Велико-британия**	
-	менее 1.0	-	-	-	ПОР1.0
1.6	менее 1.6	5f	-	-	ПОР1.6
-	1 – 2.5	5	-	5	
-	1.6 - 3	-	-	-	ПОР3.0
4	1.6 – 4	-	-	-	
-	4 – 6	-	5	-	
-	3 - 10	-	-	-	ПОР10
10	4 – 10	4f	-	4	
16	10 – 16	4	4	-	ПОР16
40	16 –40	3	3	3	ПОР40
-	40 – 50	-	-	2	
100	40 – 100	2	2	-	ПОР100
-	100 – 120	-	-	1	
160	100 – 160	1	1	-	ПОР160
-	150 – 200	0	0	-	
250	160 – 250	-	-	-	ПОР250
-	200 – 500	-	00	-	
500[1]	250 - 500	-	-	-	ПОР500

[1] *Данные пределы являются приблизительными.*

[2] *Европейская фармакопея приняла систему, предложенную Международной Организацией по Стандартизации (ISO).*

2.1.4. СИТА

Сита с квадратными отверстиями изготавливают из соответствующих материалов. Для неаналитических процедур также 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. Измельченность указывают в частной статье, используя номер сита, соответствующий номинальному размеру стороны отверстия в микрометрах, который приводится в скобках после названия вещества.

Максимальный допуск[1] для размера отверстия $(+ X)$ вычисляют по формуле:

$$X = \frac{2 \cdot (w^{0.75})}{3} + 4 \cdot (w^{0.25}),$$

где

w – номинальный размер отверстия.

При этом не должно быть отверстий, размер которых превышает номинальный размер более, чем на величину X.

Допуск для среднего значения размера отверстия $(\pm Y)$ вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{w^{0.98}}{27} + 1.6$$

При этом средний размер отверстия не должен отклоняться от номинального размера более чем на величину $(\pm Y)$.

Промежуточный допуск $(+ Z)$ вычисляют по формуле:

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

При этом не более чем 6 % общего числа отверстий могут иметь размеры между «номинальный + X» и «номинальный + Z».

Диаметр d проволоки, применяемой для плетения металлической проволочной ткани, вставленной в раму, представлен в Табл. 2.1.4.-1. Диаметр проволоки должен находиться в пределах от d_{min} до d_{max}. Эти пределы соответствуют допускам (± 15 %) от рекомендованного номинального диаметра. Диаметр проволоки в ситах должен быть одинаковым по всему ситу.

Таблица 2.1.4.-1

Номер сита (номинальный размер отверстия, мкм)	Допуск для отверстия, мкм			Диаметр проволоки, мкм		
	Максимальный допуск для отверстия	Допуск для среднего значения размера отверстия	Промежуточный допуск	Рекомендованный номинальный диаметр	Допустимый предел	
	$+ X$	$\pm Y$	$+ Z$	d	d_{max}	d_{min}
11200	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

[1] *См. Международный Стандарт ISO 3310/1(1975).*

2.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЗРАЧНОСТИ И СТЕПЕНИ ОПАЛЕСЦЕНЦИИ ЖИДКОСТЕЙ

ВИЗУАЛЬНЫЙ МЕТОД

Для определения прозрачности и степени опалесценции жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном, имеющие внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сопоставляют испытуемую жидкость с толщиной слоя 40 мм со свежеприготовленной суспензией сравнения с той же толщиной слоя. Сравнение жидкостей проводят в рассеянном дневном свете через 5 мин после приготовления суспензии сравнения, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Рассеяние света должно быть таким, чтобы суспензия сравнения I легко отличалась от *воды Р*, а суспензия сравнения II легко отличалась от суспензии сравнения I.

Испытуемую жидкость считают *прозрачной*, если она выдерживает сравнение с *водой Р* или растворителем, используемым для приготовления испытуемой жидкости, при просмотре в описанных выше условиях или ее опалесценция не превышает опалесценцию суспензии сравнения I.

РЕАКТИВЫ

Раствор гидразина сульфата. 1.0 г *гидразина сульфата Р* растворяют *в воде Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100.0 мл. Раствор выдерживают в течение 4-6 ч.

Раствор гексаметилентетрамина. 2.5 г *гексаметилентетрамина Р* растворяют в 25.0 мл *воды Р* в колбе вместимостью 100 мл со стеклянной притертой пробкой.

Первичная опалесцирующая суспензия (суспензия формазина). 25.0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют к приготовленному раствору гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч. Суспензия стабильна в течение 2 мес при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности. Суспензия не должна прилипать к стеклу, перед использованием ее необходимо тщательно взбалтывать.

Стандарт опалесценции. 15.0 мл первичной опалесцирующей суспензии доводят *водой Р* до объема 1000.0 мл. Срок хранения стандарта опалесценции 24 ч.

Суспензии сравнения. Приготовление суспензий сравнения проводят в соответствии с Табл. 2.2.1-1. Стандарт опалесценции и *воду Р* смешивают и непосредственно перед использованием встряхивают.

Таблица 2.2.1.-1

	Суспензии сравнения			
	I	II	III	IV
Стандарт опалесценции	5.0 мл	10.0 мл	30.0 мл	50.0 мл
Вода Р	95.0 мл	90.0 мл	70.0 мл	50.0 мл

Стандарт мутности. Суспензия формазина, приготовленная путем смешивания равных объемов растворов гидразина сульфата и гексаметилентетрамина, применяется в качестве первичного стандарта с характеристичным значением мутности 4000 НЕМ (нефелометрических единиц мутности). Суспензии сравнения I, II, III и IV должны иметь характеристичные значения мутности 3 НЕМ, 6 НЕМ, 18 НЕМ и 30 НЕМ соответственно. Допускается применение имеющихся в продаже стабильных суспензий формазина для приготовления устойчивых разбавленных стандартов мутности после их приведения к стандарту в соответствии с указаниями в частной статье.

По физическим свойствам формазин является идеальным стандартом мутности, приготовление которого легко воспроизводится из контролируемых исходных веществ.

Формазин представляет собой полимер, состоящий из цепей различной длины, которые вследствие гибкости принимают различные конформации и образуют частицы различных форм и размеров. Ввиду многообразия частиц суспензия формазина аналитически сопоставима с возможными формами и размерами частиц в испытуемых образцах. Благодаря воспроизводимости, характеристикам рассеяния и чувствительности суспензию формазина используют в качестве светорассеивающего стандарта для калибровки прибора.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

ВВЕДЕНИЕ

Степень опалесценции определяют также по оптической плотности опалесцирующих растворов и суспензий с помощью инструментальных методов путем измерения поглощенного (турбидиметрия) или рассеянного (нефелометрия) света. Для измерения мутности окрашенных образцов используют Ratio-вариант, объединяющий принципы нефелометрии и турбидиметрии.

Турбидиметрию и нефелометрию применяют для измерения слабо рассеивающих суспензий с использованием суспензий сравнения, приготовленных в одинаковых условиях. Для количественного определения необходимо построение калибровочных графиков ввиду полуэмпирического характера соотношения между оптическими свойствами суспензии и концентрацией дисперсной фазы.

Использование соотношения сигналов в Ratio-турбидиметрии или нефелометрии обусловлено тем, что окраска жидкости вызывает отрицательную интерференцию, ослабляющую интенсивность как падающего, так и рассеянного света. Вследствие этого наблюдается существенное понижение степени мутности, что ограничивает использование традиционных нефелометров даже для умеренно окрашенных растворов.

Применение инструментальных методов является более предпочтительным, так как не зависит от остроты зрения исследователя. Полученные числовые данные важны для контроля качества и управления процессом, особенно при испытаниях стабильности. Например, предварительные числовые значения при испытании стабильности позволяют прогнозировать срок хранения лекарственных средств.

НЕФЕЛОМЕТРИЯ

При рассмотрении суспензии под прямым углом к направлению падающего света наблюдается рассеяние, обусловленное отражением света от частиц суспензии (эффект Тиндаля). Определенная часть падающего света пропускается, другая часть поглощается, а оставшаяся – рассеивается взвешенными частицами мутной жидкости. Если измерение проведено под углом 90 ° к падающему лучу, то светорассеяние может быть использовано для определения концентрации частиц при условии постоянства их числа и размеров. Испытуемая жидкость и суспензия сравнения должны быть приготовлены в одинаковых условиях, при этом степень мутности суспензии сравнения должна быть постоянной. Эффект Тиндаля зависит как от числа частиц, так и от их размера. Нефелометрические измерения наиболее достоверны в области низкой мутности, в которой соблюдается линейное соотношение между величиной рассеяния света и относительным сигналом детектора. При увеличении степени мутности жидкости падающий свет претерпевает множественное рассеяние, в результате которого интенсивность проходящего света становится ниже интенсивности рассеянного, что приводит к завышению показаний прибора. Измерения достоверны в интервале значений мутности 1750 – 2000 НЕМ. Линейная зависимость должна быть установлена построением калибровочной кривой с использованием не менее четырех концентраций.

ТУРБИДИМЕТРИЯ

Мутность как оптическое свойство представляет собой взаимодействие света и взвешенных в жидкости частиц. Оно вызывает рассеяние и поглощение света в большей степени, чем пропускание света через образец. Количество твердых частиц в суспензии может быть определено измерением прошедшего света. Линейное соотношение между мутностью и концентрацией соблюдается в очень разбавленных суспензиях, содержащих однородные мелкие частицы одинакового размера. Линейная зависимость мутности от концентрации должна быть установлена построением калибровочной кривой с использованием не менее четырех концентраций.

RATIO-ТУРБИДИМЕТРИЯ

В Ratio-турбидиметрии определяют отношение интенсивностей прошедшего и рассеянного света, направленных под углом 90 °, компенсируя интенсивность света, снижаемого окраской образца. Влияние окраски образца может быть также исключено путем использования в качестве источника света инфракрасных светодиодов (ИК СД) с длиной волны 860 нм. Фотодиодные детекторы прибора принимают и измеряют рассеянный свет под углом 90 ° по отношению к образцу, а также суммарное значение интенсивностей отраженного и прошедшего света. Результаты измерений выражают в НЕМ и получают путем расчета отношения интенсивности рассеянного света под углом 90 ° к сумме значений интенсивности отраженного и прошедшего света. В Ratio-турбидиметрии влияние рассеянного света вследствие компенсации становится незначительным. Нефелометры используют для измерения степени опалесценции бесцветных растворов.

Линейную зависимость опалесценции от концентрации устанавливают методом Ratio-турбидиметрии на суспензиях сравнения I – IV.

Для калибровки прибора могут быть использованы суспензии сравнения I – IV .

Таблица 2.2.1.-2

Суспензии формазина	**Значения опалесценции (НЕМ)**
Суспензия сравнения I	3
Суспензия сравнения II	6
Суспензия сравнения III	18
Суспензия сравнения IV	30
Стандарт опалесценции	60
Первичная опалесцирующая суспензия	4000

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ОПАЛЕСЦЕНЦИИ

В монографиях степень мутности определяют визуальным методом, используя суспензии сравнения. Допускается применение инструментальных методов. При этом характеристики приборов должны соответствовать указанным в монографии. Прибор должен быть откалиброван с помощью суспензий сравнения I – IV и *воды Р*, или используемого растворителя.

Приборы. В Ratio-турбидиметрах и нефелометрах в качестве источника света используют вольфрамовую лампу с нитью накала 2700 K и максимальной чувствительностью при длине волны 550 нм или ИК СД с длиной волны 860 нм и шириной спектральной полосы 60 нм. Допускается использование других источников света. В качестве детекторов обычно используют кремниевые фотодиоды и фотоэлектронные умножители.

Детектор, определяющий рассеяние света под углом 90 ° ± 2.5 ° к направлению падающего луча, является основным. Другие детекторы служат для фиксирования проходящего света, обратного и прямого рассеяния. Используемые приборы должны быть откалиброваны с помощью стандартов мутности и определять мутность автоматически. Результаты измерения, выраженные в НЕМ, считывают непосредственно с прибора и сравнивают с требованиями спецификаций в частных статьях.

Характеристики приборов:

- *Единицы измерения:* НЕМ.

НЕМ основана на мутности первичного стандарта сравнения формазина. Допускается применение ЕМФ (единицы мутности по формазину) или НЕФ (нефелометрические единицы по формазину), эквивалентные НЕМ в области низкой мутности (до 40 НЕМ).

Приведенные единицы используют во всех инструментальных методах (нефелометрии, турбидиметрии и Ratio-турбидиметрии).

- *Область измерения:* 0.01-1100 НЕМ.

- *Разрешение:* 0.01 НЕМ в диапазоне 0-10 НЕМ, 0.1 НЕМ в диапазоне 10-100 НЕМ и 1 НЕМ для диапазона более 100 НЕМ. Прибор калибруют и контролируют по *СО ГФ РК формазина*.

- *Правильность:* 0-10 НЕМ: ± 0.01 НЕМ, 0-1000 НЕМ: ± 5 %.

- *Сходимость:* 0-10 НЕМ: ± 0.01 НЕМ, 10-1000 НЕМ: ± 2 %.

- *Калибровка:* прибор калибруют, используя четыре суспензии сравнения формазина в исследуемой области. Допускается применение описанных в данной главе суспензий сравнения или подходящих стандартов сравнения, откалиброванных относительно первичных суспензий сравнения.

- *Постороннее светорассеяние:* исходит не от образца и, достигая детектор, является источником существенной погрешности при низких значениях мутности. Значение постороннего светорассеяния составляет менее 0.15 НЕМ для диапазона 0-10 НЕМ, менее 0.5 НЕМ для диапазона 10-1000 НЕМ.

Допускается использование других аттестованных и пригодных для указанных целей приборов, отличающихся по вышеперечисленным характеристикам. Методики испытаний лекарственных средств должны быть валидированы. При выборе приборов и методик следует учитывать их совместимость со свойствами испытуемой жидкости.

2.2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ОКРАСКИ ЖИДКОСТЕЙ

Определение степени окраски жидкостей в ряду коричневый – желтый – красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими растворами сравнения одним из двух описанных ниже методов, указанным в частной статье.

Раствор считают бесцветным, если он выдерживает сравнение с *водой Р* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем раствор сравнения B_9.

МЕТОД I

2.0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2.0 мл *воды Р* или растворителя, или раствора сравнения (см. Таблицы растворов сравнения), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм. Сравнение окраски проводят в рассеянном дневном свете, просматривая образцы горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на белом фоне.

МЕТОД II

40 мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40 мм слоем *воды Р* или растворителя, или раствора сравнения (см. Таблицы растворов сравнения), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном, имеющие внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят в рассеянном дневном свете, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне.

РЕАКТИВЫ

Исходные растворы

Желтый раствор. 46 г *железа(III) хлорида Р* помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл смеси: *кислота хлороводородная Р – вода Р* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $FeCl_3,6H_2O$ в 1 мл составляло 45.0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Определение концентрации. 10.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл *воды Р*, 5 мл *кислоты хлороводородной Р* и 4 г *калия йодида Р*, колбу закрывают и оставляют на 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 *раствора крахмала Р*.

1 мл *0.1 М раствора натрия тиосульфата* соответствует 27.03 мг $FeCl_3,6H_2O$.

Красный раствор. 60 г *кобальта хлорида Р* помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл смеси: *кислота хлороводородная Р – вода Р* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $CoCl_2,6H_2O$ в 1 мл составляло 59.5 мг.

Определение концентрации. 5.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5 мл *раствора пероксида водорода разбавленного Р* и 10 мл раствора 300 г/л *натрия гидроксида Р*, осторожно кипятят 10 мин, охлаждают и прибавляют 60 мл *кислоты серной 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*, прибавляют в конце титрования в качестве индикатора 0.5 мл *раствора крахмала Р* и титруют до бледно-розового окрашивания.

1 мл *0.1 М раствора натрия тиосульфата* соответствует 23.79 мг $CoCl_2,6H_2O$.

Голубой раствор. 63 г *меди сульфата Р* помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл смеси: *кислота хлороводородная Р – вода Р* (25:975), доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют концентрацию полученного раствора и разбавляют раствор этой же смесью таким образом, чтобы содержание $CuSO_4,5H_2O$ в 1 мл составляло 62.4 мг.

Определение концентрации. 10.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 50 мл *воды Р*, 12 мл *кислоты уксусной разбавленной Р* и 3 г *калия йодида Р*. Выделившийся йод титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата*, прибавляют в конце титрования в качестве индикатора 0.5 мл *раствора крахмала Р* и титруют до бледно-коричневого окрашивания.

1 мл *0.1 М раствора натрия тиосульфата* соответствует 24.97 мг $CuSO_4,5H_2O$.

Стандартные растворы

Пять стандартных растворов готовят с использованием трех исходных растворов в соответствии с указаниями в Табл. 2.2.2.-1.

Таблица 2.2.2.-1

Стандартный раствор	Объем в миллилитрах			
	Желтый раствор	Красный раствор	Голубой раствор	Кислота хлороводородная (10 г/л HCl)
B (коричневый)	3.0	3.0	2.4	1.6
BY (коричневато-желтый)	2.4	1.0	0.4	6.2
Y (желтый)	2.4	0.6	0.0	7.0
GY (зеленовато-желтый)	9.6	0.2	0.2	0.0
R (красный)	1.0	2.0	0.0	7.0

Растворы сравнения для методов I и II

Растворы сравнения готовят из пяти стандартных растворов.

Таблица 2.2.2.-2

Растворы сравнения шкалы B

Раствор сравнения	Объем в миллилитрах	
	Стандартный раствор B	Кислота хлороводородная (10 г/л HCl)
B_1	75.0	25.0
B_2	50.0	50.0
B_3	37.5	62.5
B_4	25.0	75.0
B_5	12.5	87.5
B_6	5.0	95.0
B_7	2.5	97.5
B_8	1.5	98.5
B_9	1.0	99.0

Таблица 2.2.2.-3

Растворы сравнения шкалы BY

Раствор сравнения	Объем в миллилитрах	
	Стандартный раствор BY	Кислота хлороводородная (10 г/л HCl)
BY_1	100.0	0.0
BY_2	75.0	25.0
BY_3	50.0	50.0
BY_4	25.0	75.0
BY_5	12.5	87.5
BY_6	5.0	95.0
BY_7	2.5	97.5

ХРАНЕНИЕ

Растворы сравнения для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в запаянных пробирках из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте.

Растворы сравнения, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

Таблица 2.2.2.-4

Растворы сравнения шкалы Y

Раствор сравнения	Объем в миллилитрах	
	Стандартный раствор Y	Кислота хлороводородная (10 г/л HCl)
Y_1	100.0	0.0
Y_2	75.0	25.0
Y_3	50.0	50.0
Y_4	25.0	75.0
Y_5	12.5	87.5
Y_6	5.0	95.0
Y_7	2.5	97.5

Таблица 2.2.2.-5

Растворы сравнения шкалы GY

Раствор сравнения	Объем в миллилитрах	
	Стандартный раствор GY	Кислота хлороводородная (10 г/л HCl)
GY_1	25.0	75.0
GY_2	15.0	85.0
GY_3	8.5	91.5
GY_4	5.0	95.0
GY_5	3.0	97.0
GY_6	1.5	98.5
GY_7	0.75	99.25

Таблица 2.2.2.-6

Раствор сравнения шкалы R

Раствор сравнения	Объем в миллилитрах	
	Стандартный раствор R	Кислота хлороводородная (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

Сравнение степени окраски жидкости с растворами сравнения (B, BY, Y, GY, R)$_{1-3}$ обычно проводят по методу I; в случае использования растворов сравнения (B, BY, Y, GY, R)$_{4-9}$ применяют метод II.

Степень окраски испытуемого образца не должна превышать степень окраски соответствующего раствора сравнения. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего раствора сравнения.

ХРАНЕНИЕ

Срок хранения исходных и стандартных растворов 1 год.

2.2.3. ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ pH

pH – число, условно характеризующее концентрацию ионов водорода в водных растворах. На практике pH определяют экспериментально. pH испытуемого раствора связано с pH стандартного раствора (pH$_s$) следующим уравнением:

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

где

E – потенциал электрода в испытуемом растворе в вольтах;

E_s – потенциал того же электрода в растворе с известным pH (pH$_s$) в вольтах.

Температурный коэффициент (k), выраженный в вольтах, при любой температуре может быть рассчитан по формуле:

$$k \approx 0.05916 + 0.000198\ (t - 25\ °C).$$

Таблица 2.2.3.-1

Значения k при различных температурах

Температура °C	k
15	0.0572
20	0.0582
25	0.0592
30	0.0601
35	0.0611

Потенциометрическое определение pH проводят путем измерения разности потенциалов между двумя соответствующими электродами, погруженными в испытуемый раствор: один из электродов чувствителен к ионам водорода (обычно стеклянный электрод), второй – электрод сравнения (например, насыщенный каломельный электрод).

Прибор. Измерительным прибором является вольтметр с входным сопротивлением по крайней мере в 100 раз большим, чем сопротивление используемых электродов. Прибор обычно градуируется в единицах pH и он должен иметь такую чувствительность, чтобы можно было обнаружить различие по крайней мере 0.05 единиц pH или 0.003 В.

Методика. Все измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 °C до 25 °C при отсутствии других указаний в частной статье. В табл. 2.2.3.-2 показана зависимость значений pH от температуры для различных стандартных буферных растворов, используемых для калибровки. При необходимости учитывают температурные поправки в соответствии с инструкцией предприятия-производителя. Прибор калибруют при помощи буферного раствора калия гидрофталата (первичный стандарт) и одного из буферных растворов с другим значением pH (предпочтительно, одного из приведенных в таблице 2.2.3.-2). Показания прибора для третьего буферного раствора с промежуточным значением pH не должны отличаться больше, чем на 0.05 единиц pH от табличного значения pH этого раствора. Электроды погружают в испытуемый раствор и измеряют pH в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Если прибор используют часто, его калибровку проводят регулярно. В противном случае, калибровка прибора должна проводиться перед каждым измерением.

Все испытуемые растворы и стандартные буферные растворы должны быть приготовлены на *воде, свободной от диоксида углерода, P.*

Приготовление стандартных буферных растворов

0.05 M раствор калия тетраоксалата. 12.61 г $KC_4H_3O_8,2H_2O$ растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л.

Насыщенный при 25 °C раствор калия гидротартрата. Избыток $KC_4H_5O_6$ энергично встряхивают с *водой, свободной от углерода диоксида, P* при температуре 25 °C. Фильтруют или декантируют. Раствор используют свежеприготовленным.

0.05 M раствор калия дигидроцитрата. 11.41 г

$KC_6H_7O_7$ растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л. Раствор используют свежеприготовленным.

0.05 М раствор калия гидрофталата. 10.13 г $KC_8H_5O_4$, предварительно высушенного при температуре от 110 °С до 135 °С до постоянной массы, растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л.

0.025 М раствор калия дигидрофосфата и 0.025 М раствор натрия гидрофосфата. 3.39 г KH_2PO_4 и 3.53 г Na_2HPO_4, предварительно высушенных в течение двух часов при температуре от 110 °С до 130 °С до постоянной массы, растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л.

0.0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0.0303 М раствор динатрия гидрофосфата. 1.18 г KH_2PO_4 и 4.30 г Na_2HPO_4, предварительно высушенных при температуре от 110 °С до 130 °С, растворяют в *воде, свободной от углрода диоксида Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л.

0.01 М раствор натрия тетрабората. 3.80 г $Na_2B_4O_7,10H_2O$ растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л. Хранят, защищая от диоксида углерода.

0.025 М раствор натрия карбоната и 0.025 М раствор натрия гидрокарбоната. 2.64 г Na_2CO_3 и 2.09 г $NaHCO_3$ растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л. Хранят, защищая от диоксида углерода.

Насыщенный при 25 °С *раствор кальция гидроксида Р.* $Ca(OH)_2$ встряхивают в течение часа *с водой, свободной от углерода диоксида Р* при 25 °С и после отстаивания декантируют или фильтруют. Хранят, защищая от диоксида углерода.

Таблица 2.2.3.-2

pH стандартных буферных растворов при различных температурах

Температура °С	**0.05 М раствор калия тетраоксалата**	**Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата**	**0.05 М раствор калия дигидроцитрата**	**0.05 М раствор калия гидрофталата**	**0.025 М раствор калия дигидрофосфата и 0.025 М раствор натрия гидрофосфата**	**0.0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0.0303 М раствор натрия гидрофосфата**	**0.01 М раствор натрия тетрабората**	**0.025 М раствор натрия карбоната и 0.025 М раствор натрия гидрокарбоната**	**Насыщенный при 25 °С раствор кальция гидроксида**
	$KC_4H_3O_8$, $2H_2O$	**$KC_4H_5O_6$**	**$KC_6H_7O_7$**	**$KC_8H_5O_4$**	**KH_2PO_4 + Na_2HPO_4**	**KH_2PO_4 + Na_2HPO_4**	**$Na_2B_4O_7$ ·10 H_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 pH на градус Цельсия.*

Водородным показателем (pH) называется отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода.

$$pH = - \lg a_{H}^{+}$$

Прибор. Подготовку прибора, электродной системы, а также калибровку прибора проводят в соответствии с инструкцией предприятия-производителя.

Допускается использование в качестве электрода сравнения хлорсеребряного электрода, а также применение электролитического мостика.

Приготовление стандартных буферных растворов

Для приготовления стандартных буферных растворов могут быть использованы реактивы квалификации «Для pH-метрии», х.ч., ч.д.а. или реактивы импортного производства соответствующей чистоты.

Допускается измерение pH в смешанных водно-органических растворителях. В этих случаях, а также для некоторых коллоидных систем полученные значения pH являются условными.

2.2.4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕАКЦИЕЙ РАСТВОРА, ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ pH И ОКРАСКОЙ ИНДИКАТОРОВ

К 10 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл раствора индикатора, кроме исключений, указанных в Табл. 2.2.4.-1.

Таблица 2.2.4.-1

Реакция раствора	pH	Индикатор	Окраска
Щелочная	> 8	*Лакмусовая бумага красная Р* *Тимолового синего раствор Р*	Синий Серый или фиолетово-синий
Слабо щелочная	8.0 –10.0	*Фенолфталеина раствор Р* * *Тимолового синего раствор Р*	От бесцветного до розового Серый
Сильно щелочная	> 10	*Фенолфталеиновая бумага Р* *Тимолового синего раствор Р*	Красный Фиолетово-синий
Нейтральная	6.0 – 8.0	*Метилового красного раствор Р* *Фенолового красного раствор Р* *	Желтый Желтый
Нейтральный по метиловому красному	4.5 –6.0	*Метилового красного раствор Р*	Оранжево-красный
Нейтральный по фенолфталеину	< 8.0	*Фенолфталеина раствор Р* *	Бесцветный; розовый или красный после прибавления 0.05 мл 0.1 М раствора основания
Кислая	< 6	*Метилового красного раствор Р* *Бромтимолового синего раствор Р 1*	Оранжевый или красный Желтый
Слабо кислая	4.0 – 6.0	*Метилового красного раствора Р* *Бромкрезолового зеленого раствор*	Оранжевый Зеленый или синий
Сильно кислая	< 4	*Конго красного бумага Р*	Зеленый или синий

* *Используют 0.05 мл.*

2.2.5. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ

Относительная плотность d_{t2}^{t1} представляет собой отношение массы определенного объема вещества при температуре t_1 к массе равного объема воды при температуре t_2. При отсутствии других указаний используют относительную плотность d_{20}^{20}.

Относительную плотность также выражают как d_4^{20}.

Плотность ρ_{20} вещества – это отношение массы вещества к его объему при температуре 20 °С. Плотность выражают в килограммах на кубический метр или в граммах на кубический сантиметр (1 кг·м$^{-3}$ = 10^{-3} г·см$^{-3}$).

Числовые соотношения между относительной плотностью и плотностью, в килограммах на кубический сантиметр, выражаются как:

$$\rho_{20} = 0.998203 \cdot d_{20}^{20}$$

или

$$d_{20}^{20} = 1.00180 \cdot \rho_{20},$$

$$\rho_{20} = 0.999972 \cdot d_{4}^{20}$$

или

$$d_{4}^{20} = 1.00003 \cdot \rho_{20},$$

$$d_{4}^{20} = 0.998230 \cdot d_{20}^{20}$$

Относительную плотность или плотность измеряют с помощью пикнометра (твердые вещества и жидкости), гидростатических весов (твердые вещества), ареометра (жидкости) или цифрового денситометра с осциллографическим датчиком (жидкости и газы) с точностью до третьего десятичного знака в соответствии с указаниями в частной статье.

Атмосферным давлением при взвешивании пренебрегают, так как связанная с этим ошибка не превышает единицы в третьем десятичном знаке. При использовании денситометра атмосферное давление влияния не оказывает.

Денситометр с осциллографическим датчиком. Прибор включает:
- U-образную трубку, изготавливаемую обычно из боросиликатного стекла, которую заполняют испытуемой жидкостью;
-магнито-электрическую или пьезо-электрическую систему возбуждения, которая заставляет трубку вибрировать как стрелку осциллятора при характеристической частоте, зависящей от плотности испытуемой жидкости;
- устройство для измерения периода колебаний (T); период колебаний может быть преобразован в плотность, непосредственно считываемую с прибора, или может быть использован для расчета плотности с помощью констант A и B, описанных ниже.

Резонансная частота *(f)* является функцией жесткости пружины *(c)* и массы системы *(m)*:

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

Следовательно:

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

где
M - масса трубки,
V - внутренний объем трубки.

Введение двух констант $A = c / (4\pi^2 \times V)$ и $B = M / V$ приводит к классическому уравнению для осциллографического датчика:

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Константы *A* и *B* определяют при работе на приборе с U-образной трубкой, заполненной двумя различными образцами известной плотности, например, дегазированной *воды P* и воздуха. Контроль измерений осуществляют ежедневно, используя дегазированную *воду P*. При этом результаты не должны отклоняться от стандартного значения (ρ_{20} = 0.998203 г·см$^{-3}$, d_{20}^{20} = 1.000000) более допустимой ошибки. Например, прибор, пригодный для измерений с точностью до ± 0.0001 г·см$^{-3}$, должен показывать значение 0.9982 ± 0.0001 г·см$^{-3}$. В противном случае необходима перенастройка. Прибор регулярно калибруют по сертифицированным материалам. Измерения проводят по методике, применяемой для калибровки прибора. Во избежание образования пузырьков и сокращения времени измерения, при необходимости, испытуемую жидкость перед введением в трубку термостатируют при 20 °С.

Факторы, влияющие на точность измерения:
- постоянство температуры по всей длине трубки;
- отсутствие линейности в области, превышающей измеряемую плотность;
- фоновые резонансные эффекты;
- вязкость; для растворов с более высокой вязкостью, чем вязкость калибровочной жидкости, измеряемые значения плотности превышают истинные значения. Для исключения влияния вязкости и нелинейности калибровочные и испытуемые жидкости должны иметь близкие значения плотности (± 5 %) и вязкости (± 50 %).

Денситометр может автоматически корректировать вязкость и ошибки, возникающие вследствие изменения температуры и отсутствия линейности.

Точность является функцией повторяемости и устойчивости частоты колебаний, которая зависит от постоянства объема, массы и жесткости пружины ячейки.

Погрешность измерений на денситометре лежит в пределах от 1×10^{-3} г·см$^{-3}$ до 1×10^{-5} г·см$^{-3}$, а повторяемость - от 1×10^{-4} г·см$^{-3}$ до 1×10^{-5} г·см$^{-3}$.

В тех случаях, когда для вещества регламентируют значение *плотности*, ее определение проводят одним из нижеперечисленных методов при отсутствии других указаний в частной статье.

Метод 1. Применяют в случае определения плотности (г/см^3) жидкостей с точностью до 10^{-3}.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до $2 \cdot 10^{-4}$ г, заполняют с помощью сухой воронки водой очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20 °С с точностью до 0,1 °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, быстро отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность горлышка пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом этиловым и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем производят те же операции, что и с водой очищенной.

Плотность (г/см^3) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{m_1 - m} + 0.0012,$$

где

m – масса пустого пикнометра в граммах;

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной в граммах;

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью в граммах;

0.99703 – значение плотности воды очищенной при 20 °С (в г/см^3 с учетом плотности воздуха);

0.0012 – плотность воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 1013 гПа (760 мм.рт.ст.).

Метод 2. Применяют в случае определения плотности (г/см^3) жидкостей с точностью до 0.01.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не выпускают из рук до тех пор, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3-4 мин после погружения по делению на шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости.

Примечание. Определение плотности легколетучих веществ ареометром не допускается.

Метод 3. Применяют для определения плотности (г/см^3) твердых жиров и воска. Точно взвешивают пустой пикнометр, затем взвешивают тот же пикнометр, наполненный водой очищенной, температура которой 20 °С. 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 тонко оттянутым концом расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал 1/3 – 1/2 объема пикнометра. Пикнометр ставят на 1 ч без пробки в горячую воду, затем охлаждают до 20 °С и взвешивают; доводят до метки водой очищенной при 20 °С, вытирают насухо и вновь взвешивают. В обеих фазах на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Плотность (г/см^3) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0.99703}{(m_1 + m_3) - (m - m_2)} + 0.0012,$$

где

m – масса пустого пикнометра в граммах;

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной в граммах;

m_2 – масса пикнометра с жиром в граммах;

m_3 – масса пикнометра с жиром и водой очищенной в граммах.

2.2.6. ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ (ИНДЕКС РЕФРАКЦИИ)

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

При отсутствии других указаний в частной статье определение показателя преломления проводят при температуре 20 ± 0.5 °С и длине волны линии D спектра натрия (λ = 589.3 нм); показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначают индексом n_D^{20}.

Рефрактометры обычно определяют критический угол. В таких приборах основной частью является призма с известным показателем преломления, находящаяся в контакте с анализируемой жидкостью.

Для калибровки приборов используют стандартные жидкости, указанные в Табл. 2.2.6.-1. Значение показателя преломления каждой стандартной жидкости указывается на этикетке.

Таблица 2.2.6.-1

Стандартная жидкость	***Δn/Δt* (температурный коэффициент)**
Триметилпентан СО ГФ РК	-0.00049
Толуол СО ГФ РК	-0.00056
Метилнафтолин СО ГФ РК	-0.00048

При использовании белого света рефрактометры должны быть снабжены 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.

К факторам, влияющим на величину показателя преломления, относятся:
- температура испытания;
- длина волны;
- концентрация раствора;
- природа растворителя.

Метод рефрактометрии применяют для установления подлинности, химической чистоты, содержания вещества в растворе по графику зависимости показателя преломления от концентрации раствора. Диапазон значений показателя преломления, измеряемого в проходящем свете, должен быть 1,3 – 1,7, точность измерения при этом должна быть не ниже ± $2 \cdot 10^{-4}$. На графике выбирают интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость.

Концентрацию вещества (x) в растворе вычисляют также по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{F},$$

где

n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления растворителя при той же температуре;

F – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 % (устанавливается экспериментально).

Для калибровки рефрактометров кроме стандартных жидкостей, указанных в таблице 2.2.6.-1, используют воду очищенную, для которой n_D^{20} = 1.3330 ($\Delta n/\Delta t = -85 \cdot 10^{-6}$).

2.2.7. ОПТИЧЕСКОЕ ВРАЩЕНИЕ

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

Оптическое вращение считают положительным (+) для правовращающих веществ (т.е. веществ, вращающих плоскость поляризации по часовой стрелке) и отрицательным (-) для левовращающих веществ.

Удельное оптическое вращение $[\alpha_m]_\lambda^t$, выраженное в радианах (рад), представляет собой вращение, вызванное слоем жидкости или раствора толщиной 1 метр, содержащим 1 килограмм оптически активного вещества в 1 метре кубическом при прохождении через него поляризованного света с длиной волны λ при температуре *t*. Для практических целей удельное оптическое вращение $[\alpha_m]_\lambda^t$ обычно выражают в миллирадиан-метрах квадратных на килограмм ($мрад \cdot м^2 \cdot кг^{-1}$).

В Фармакопее используют следующие определения.

Угол оптического вращения жидких веществ представляет собой угол вращения плоскости поляризации α, выраженный в градусах (°), при длине волны линии D спектра натрия (λ = 589.3 нм), измеренный при температуре 20 °С в толщине слоя 1 дециметр. Для растворов способ приготовления указывают в частной статье.

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ жидкости представляет собой угол вращения плоскости поляризации α, выраженный в градусах (°), при длине волны

линии D спектра натрия (λ = 589.3 нм), измеренный при температуре 20 °С, рассчитанный для толщины слоя 1 дециметр испытуемого вещества и деленный на плотность, выраженную в граммах на кубический сантиметр.

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ вещества в растворе представляет собой угол вращения плоскости поляризации α, выраженный в градусах (°), при длине волны линии D спектра натрия (λ = 589.3 нм), измеренный при температуре 20 °С в растворе испытуемого вещества, и рассчитанный для слоя 1 дециметр в пересчете на содержание 1 грамма вещества в 1 миллилитре раствора. Для удельного вращения вещества в растворе всегда указывают используемый растворитель и концентрацию раствора.

В Фармакопее удельное оптическое вращение выражают 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:

$$[\alpha_m]^t_\lambda = [\alpha]^t_\lambda \cdot 0.1745$$

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

Используемый поляриметр должен обеспечивать измерения с точностью до 0.01°. Шкалу обычно проверяют при помощи сертифицированных кварцевых пластинок. Линейность шкалы может быть проверена при помощи растворов сахарозы.

Методика. Определяют ноль поляриметра и угол вращения плоскости поляризации при длине волны линии D спектра натрия (λ = 589.3 нм) при температуре 20 ± 0.5 °С. Измерения оптического вращения могут проводиться при других температурах только в тех случаях, если в частной статье указан способ учета температуры. Определяют ноль прибора с закрытой трубкой; для жидкостей – с пустой трубкой; для растворов твердых веществ – с трубкой, заполненной соответствующим растворителем. Проводят не менее пяти измерений и рассчитывают среднее значение.

Удельное оптическое вращение вычисляют по формулам, обозначая правое и левое вращение соответственно (+) и (-).

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 раствора в г/л.

Содержание c или c' растворенного вещества в г/л или в процентах (*м/м*) соответственно, рассчитывают по формулам:

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

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

где

α – угол вращения, измеренный при температуре 20 ± 0.5 °С в градусах;

l – длина поляриметрической трубки в дециметрах;

ρ_{20} – плотность при температуре 20 °С в граммах на кубический сантиметр.

В фармакопейном анализе плотность заменяют относительной плотностью *(2.2.5)*.

2.2.8. ВЯЗКОСТЬ

Динамическая вязкость или коэффициент вязкости η - это приходящаяся на единицу поверхности тангенциальная сила, называемая также *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 (м·с$^{-1}$), находящийся на расстоянии *(x)* 1 метр относительно другого слоя, параллельно плоскости скольжения.

Величина dv/dx представляет собой градиент скорости и определяет скорость сдвига D, выраженную в обратных секундах (с$^{-1}$), таким образом:

$$\eta = \tau / D$$

Единицей динамической вязкости является паскаль-секунда (Па·с). Наиболее часто используемой дольной единицей является миллипаскаль-секунда (мПа·с).

Кинематическую вязкость ν, выраженную в метрах квадратных на секунду (м^2·с$^{-1}$), получают делением ве-

личины динамической вязкости η на плотность жидкости ρ, выраженную в килограммах на метр кубический ($кг \cdot м^{-3}$), измеренную при той же температуре, то есть:

$$\nu = \eta / \rho$$

Кинематическую вязкость обычно выражают в миллиметрах квадратных на секунду ($мм^2 \cdot с^{-1}$).

Для определения вязкости ньютоновских жидкостей может быть использован капиллярный вискозиметр; для определения вязкости как ньютоновских, так и неньютоновских жидкостей может быть использован ротационный вискозиметр.

Допускается использование и других вискозиметров при условии, что точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае использования вискозиметров, описываемых ниже.

Вязкость (внутреннее трение) – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой. Вязкость η является важной характеристикой простых жидкостей и растворов.

Жидкости, для которых вязкость зависит только от концентрации и температуры, называются ньютоновскими, а все другие – неньютоновскими.

Для ньютоновских жидкостей различают динамическую, кинематическую, относительную, удельную, приведенную и характеристическую вязкости. Для неньютоновсих жидкостей характерна структурная вязкость – вязкость при данном напряжении сдвига.

Динамическую вязкость обычно выражают в пуазах (Пз) или сантипуазах (сПз). Кинематическую вязкость выражают в стоксах (Ст) или сантистоксах (сСт).

При определении вязкости одной жидкости относительно другой находят *относительную вязкость* $\eta_{отн}$

Часто используют *удельную вязкость* $\eta_{уд}$, которая показывает влияние растворенного вещества на вязкость раствора:

$$h_{уд} = (h - h_0)/h_0 = h/h_0 - 1 = h_{отн} - 1,$$

где

η - вязкость раствора;

η_0 - вязкость растворителя.

Приведенная вязкость $\eta_{прив}$ – это удельная вязкость, отнесенная к единице концентрации раствора:

$$\eta_{прив} = \eta_{уд}/c,$$

где

c - концентрация раствора.

Для определения структурных характеристик полимеров приведенную вязкость экстраполируют к нулевой концентрации. В этом случае вводят понятие *характеристической вязкости [η]:*

$$[\eta] = \lim_{c \to 0} \eta_{прив} = \lim_{c \to 0} \eta_{уд} / c$$

Характеристическая вязкость выражается в единицах, обратных единицам концентрации.

2.2.9. МЕТОД КАПИЛЛЯРНОЙ ВИСКОЗИМЕТРИИ

Определение вязкости проводят, используя подходящий капиллярный вискозиметр, при температуре 20 ± 0.1 °С, если не указана другая температура в частной статье. Время истечения жидкости от одного деления вискозиметра до другого деления измеряется секундомером с точностью до одной пятой секунды. Полученные данные являются приемлемыми при условии, что результаты двух последовательных измерений отличаются не более чем на 1 %.

Время истечения испытуемой жидкости определяют как среднее не менее чем трех измерений.

Динамическую вязкость η *(2.2.8),* выраженную в миллипаскаль-секундах (мПа·с), рассчитывают по формуле:

$$\eta = k\rho t,$$

где

k – постоянная вискозиметра, в миллиметрах квадратных на секунду квадратную ($мм^2 \cdot с^{-2}$);

ρ – плотность испытуемой жидкости, в миллиграммах на миллиметр кубический ($мг \cdot мм^{-3}$), полученная умножением относительной плотности (d_{20}^{20}) на 0.9982;

t – время истечения испытуемой жидкости в секундах (с).

Постоянную k определяют с использованием подходящей фармакопейной жидкости для калибровки вискозиметров.

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

$$\nu = kt$$

Таблица 2.2.9.-1

Размер	Номинальная постоянная вискозиметра	Диапазон кинематической вязкости	Внутренний диаметр трубки *R*	Объем расширения *C*	Внутренний диаметр трубки *N*
	$мм^2 \cdot с^{-2}$	$мм^2 \cdot с^{-1}$	мм (± 2 %)	мл (± 5 %)	мм
1	0.01	3.5 - 10	0.64	5.6	2.8-3.2
1A	0.03	6 - 30	0.84	5.6	2.8-3.2
2	0.1	20 - 100	1.15	5.6	2.8-3.2
2A	0.3	60 - 300	1.51	5.6	2.8-3.2
3	1.0	200 - 10^3	2.06	5.6	3.7-4.3
3A	3.0	600 - $3 \cdot 10^3$	2.74	5.6	4.6-5.4
4	10	$2 \cdot 10^3$ - 10^4	3.70	5.6	4.6-5.4
4A	30	$6 \cdot 10^3$ - $3 \cdot 10^4$	4.07	5.6	5.6-6.4
5	100	$2 \cdot 10^4$ - 10^5	6.76	5.6	6.8-7.5

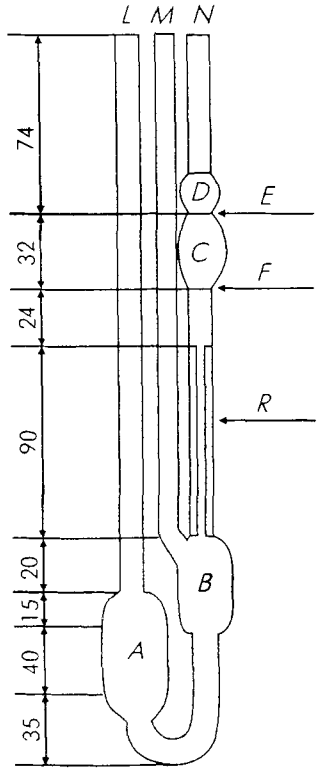


Рисунок. 2.2.9.-1. - *Вискозиметр с висячим уровнем*

Размеры приведены в миллиметрах

Определение вязкости может проводиться с помощью прибора[1] (рис. 2.2.9.-1), характеристики которого указаны в Табл. 2.2.9.-1:

Минимальное время истечения должно составлять 350 с в случае размера 1 и 200 с – во всех остальных случаях.

Методика. Испытуемую жидкость, имеющую температуру 20 °С, если не указана другая температура в частной 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 в вентиляционную трубку *(M)*. Вискозиметр погружают в вертикальном положении в водяную баню при температуре 20 ± 0.1 °С, если не указана другая температура в частной статье, удерживая его в этом положении не менее 30 мин для установления температурного равновесия. Трубку *(M)* закрывают и повышают уровень жидкости в трубке *(N)*, таким образом, чтобы он находился 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 понизится от метки *(E)* до метки *(F)*, секундомером с точностью до одной пятой секунды.

[1] *В Государственной Фармакопее РК (по аналогии с Европейской Фармакопеей) описывается система, предложенная Международной Организацией по Стандартизации.*

Для измерения кинематической и динамической вязкостей применяют капиллярные вискозиметры типа ВПЖ и вискозиметры Оствальда и Уббелоде с различными модификациями. Капиллярные вискозиметры используют для определения вязкости при одном значении скорости сдвига и применяют в основном для исследования ньютоновских жидкостей. При работе на вискозиметре учитывают K - постоянную прибора, обычно выражаемую в $мм^2 \cdot с^{-2}$, которую рассчитывают по формуле:

$$K = \pi R^4 g\, H/8LV,$$

где

R и L – радиус и длина капилляра прибора;

H – средняя высота жидкости;

g – ускорение силы тяжести;

V – объем вытекающей жидкости.

Для определения вязкости в каждом конкретном случае капиллярные вискозиметры выбирают по известным значениям K и V в зависимости от характера изучаемой жидкости, ее объема и значения вязкости.

Для определения *относительной вязкости* измеряют время истечения между верхней и нижней меткой вискозиметра той жидкости, относительно которой проводят измерение $\eta_{отн.}$ Затем в том же чистом и сухом вискозиметре определяют время истечения испытуемой жидкости.

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

$$\eta_{отн} = t\rho / t_0\rho_0$$

Для определения *характеристической вязкости* готовят не менее 5 растворов различной концентрации. При этом должно выполняться условие возможности применения метода линейной экстраполяции приведенной вязкости к нулевой концентрации, т.е. концентрации раствора следует выбирать минимальными в пределах чувствительности и точности метода измерения. Для каждой концентрации раствора определяют ρ и $\eta_{отн}$ и рассчитывают приведенную вязкость. Затем строят зависимость $\eta_{прив}$ от концентрации С и графически или линейным методом наименьших квадратов экстраполируют приведенную вязкость к нулевой концентрации, т.е. находят характеристическую вязкость.

2.2.10. МЕТОД РОТАЦИОННОЙ ВИСКОЗИМЕТРИИ

Принцип действия наиболее часто используемых ротационных вискозиметров заключается в измерении силы сдвига в жидкой среде, расположенной между двумя коаксиальными цилиндрами, один из которых вращается двигателем, а второй приводится во вращение первым. Вязкость (структурная, эффективная или кажущаяся вязкость) характеризуется углом *(M)*, на который поворачивается второй цилиндр; этот угол пропорционален моменту силы, выраженному в ньютон-метрах (Н·м).

В случае ламинарного потока, динамическую вязкость η, выраженную в паскаль-секундах (Па·с), рассчитывают по формуле:

$$\eta = \frac{1}{\omega}\left(\frac{M}{4\pi \cdot h}\right) \cdot \left(\frac{1}{R_A^2} - \frac{1}{R_B^2}\right),$$

где

h - глубина погружения (м) второго цилиндра в жидкую среду,

R_A -радиус меньшего из цилиндров в метрах;

R_B - радиус большего из цилиндров в метрах;

ω - угловая скорость в радианах на секунду.

Постоянная вискозиметра k [2] может быть определена при разных скоростях вращения с использованием фармакопейных жидкостей для калибровки вискозиметров.

При этом вязкость рассчитывают по формуле:

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

Методика. Вязкость измеряют в соответствии с инструкцией по применению ротационного вискозиметра. Температуру, при которой измеряют вязкость, указывают в частной статье. Для псевдопластических и других неньютоновских систем в частной статье указывают тип вискозиметра и угловую скорость или скорость сдвига, при которых проводят измерения. Если невозможно получить точное значение указанной скорости, измерения проводят при несколько большей и несколько меньшей скоростях. Полученные результаты интерполируют.

[2] *К промышленным вискозиметрам прилагается таблица со значениями постоянных вискозиметров в зависимости от площади поверхности цилиндров и скорости их вращения.*

Ротационные вискозиметры обычно используются для измерения динамической вязкости. Они представляют собой системы с жесткими соосно расположенными цилиндрами, конусами или дисками, в которых осуществляется сдвиговое течение.

Ротационные вискозиметры позволяют определять реологические свойства жидкостей в широком диапазоне скоростей сдвига, что особенно важно для неньютоновских жидкостей.

Допускается использование различных типов ротационных вискозиметров с коаксиальными цилиндрами, у которых вращается два или только один цилиндр.

2.2.11. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПЕРЕГОНКИ

Температурные пределы перегонки представляют собой интервал температур, приведенный для давления 101.3 кПа (760 мм рт. ст.), в пределах которого перегоняется жидкость или определенная ее фракция в предусмотренных условиях.

Прибор. Прибор (см. Рис. 2.2.11.-1) состоит из перегонной колбы *(A)*, прямого холодильника *(B)*, присоединенного к колбе с боковой стороны, и вставной трубки (аллонжа) *(C)*, присоединенной к концу холодильника. В горловину колбы помещают термометр таким образом, чтобы верхний конец ртутного резервуара находился на 5 мм ниже от нижнего края присоединения отводной трубки перегонной колбы. Применяют термометр с диапазоном шкалы около 50 °С и ценой деления 0.2 °С. Во время испытания колбу, включая и горловину, защищают от охлаждения соответствующим экраном.

Методика. 50.0 мл испытуемой жидкости и несколько кусочков пористого материала помещают в колбу *(A)*. Для жидкостей, кипящих при температуре ниже 150 °С, необходимо охлаждение циркулирующей водой. Колбу нагревают таким образом, чтобы быстро достичь кипения, и отмечают температуру, при которой в цилиндр попадают первые капли дистиллята. Устанавливают нагрев, обеспечивающий перегонку от 2 мл до 3 мл в минуту и отмечают температуру, при которой вся жидкость или предусмотренная фракция, объем которой измеряют при температуре 20 °С, перегнаны. Дистиллят собирают в цилиндр вместимостью 50 мл с ценой деления 1 мл.

Вносят поправку в наблюдаемые температуры для приведения к нормальному давлению по формуле:

$$t_1 = t_2 + k\,(101.3 - b),$$

где

t_1 – исправленная температура в градусах Цельсия;

t_2 – наблюдаемая температура при давлении b в градусах Цельсия;

k – поправочный коэффициент берут, при необходимости, из таблицы 2.2.11.-1;

b – барометрическое давление в процессе перегонки, в килопаскалях.

Таблица 2.2.11.-1

Поправочный коэффициент для приведения к нормальному давлению

Температура перегонки	**Поправочный коэффициент *k***
до 100 °С	0.30
от 100 °С до 140 °С	0.34
от 140 °С до 190 °С	0.38
от 190 °С до 240 °С	0.41
выше 240 °С	0.45

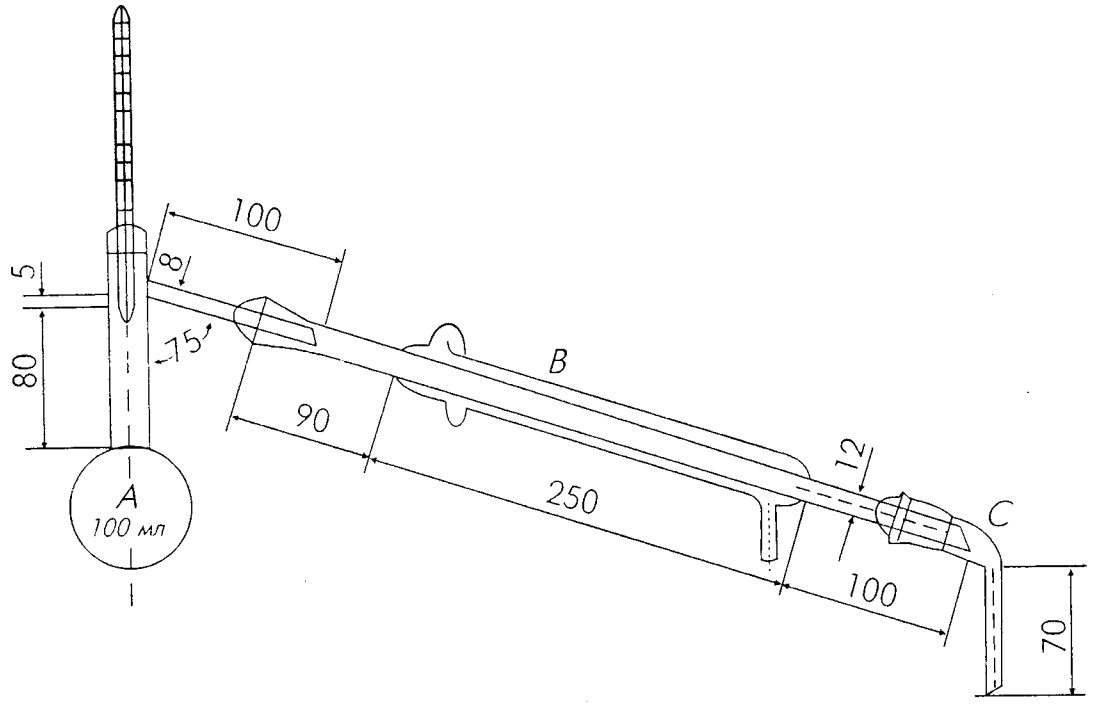


Рисунок 2.2.11.-1. Прибор для определения температурных пределов перегонки

Размеры указаны в миллиметрах

2.2.12. ТЕМПЕРАТУРА КИПЕНИЯ

Температура кипения – это температура, при которой давление насыщенного пара над жидкостью равно 101.3 кПа.

Прибор. Для определения температуры кипения применяют тот же прибор, что и для определения температурных пределов *(2.2.11)*. При этом термометр устанавливают таким образом, чтобы нижний конец ртутного резервуара находился на уровне нижнего края отводной трубки перегонной колбы. Колбу помещают на лист изоляционного материала, имеющего отверстие диаметром 35 мм.

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

Вносят поправку в наблюдаемые температуры для приведения к нормальному давлению по формуле:

$$t_1 = t_2 + k\,(101.3 - b),$$

где

t_1 - скорректированная температура;

t_2 - наблюдаемая температура при давлении b;

k - поправочный коэффициент, приведенный в Таблице 2.2.11.-1;

b - барометрическое давление во время определения в килопаскалях.

Температура кипения – это температура, при которой давление насыщенного пара над жидкостью равно атмосферному давлению.

Нормальное атмосферное давление составляет 101.3 кПа. В ряде условий (например, высокогорье) атмосферное давление ниже значения, соответствующего нормальному давлению. В связи с этим температура кипения жидкостей в указанных условиях отличается от измеренной при нормальном атмосферном давлении.

2.2.13. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ МЕТОДОМ ПЕРЕГОНКИ

Прибор (см. Рис. 2.2.13.-1) состоит из стеклянной колбы *(A)*, которая соединена трубкой *(D)* с цилиндрической трубкой *(B)*, снабженной градуированным приемником *(E)* и обратным холодильником *(C)*. Цена деления приемника *(E)* 0.1 мл. В качестве источника нагревания преимущественно используют электрический нагреватель с реостататом или масляную баню. Верхняя часть колбы и соединительная трубка могут быть покрыты теплоизоляцией.

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

200 мл *толуола P* и около 2 мл *воды P* помещают в сухую колбу и перегоняют в течение 2 ч. Колбу оставляют для охлаждения на 30 мин и записывают объем воды с точностью до 0.05 мл. В колбу помещают количество вещества, взвешенное с точностью до 1 %, содержащее приблизительно от 2 мл до 3 мл воды. Если вещество имеет пастообразную консистенцию, его взвешивают в лодочке из металлической фольги. В колбу вносят несколько кусочков пористого материала и осторожно нагревают в течение 15 мин. Когда толуол начинает кипеть, перегоняют со скоростью около двух капель в секунду до тех пор, пока большая часть воды не перегонится, а затем повышают скорость перегонки до около четырех капель в секунду. Когда вода перегонится полностью, внутреннюю трубку холодильника промывают *толуолом P*. Перегонку продолжают в течение 5 мин, затем нагреватель убирают, дают приемнику остыть до комнатной температуры и стряхивают все капли воды, прилипшие к стенкам приемника. После полного разделения воды и толуола записывают объем воды и рассчитывают ее содержание в мл/кг в веществе по формуле:

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

где

m – масса испытуемого вещества в граммах;

n_1 – объем воды, полученный при первой перегонке, в миллилитрах;

n_2 – общий объем воды, полученный при двух перегонках, в миллилитрах.

Кипячение прекращают, когда объем воды в приемнике перестанет увеличиваться и верхний слой растворителя в приемнике станет прозрачным.

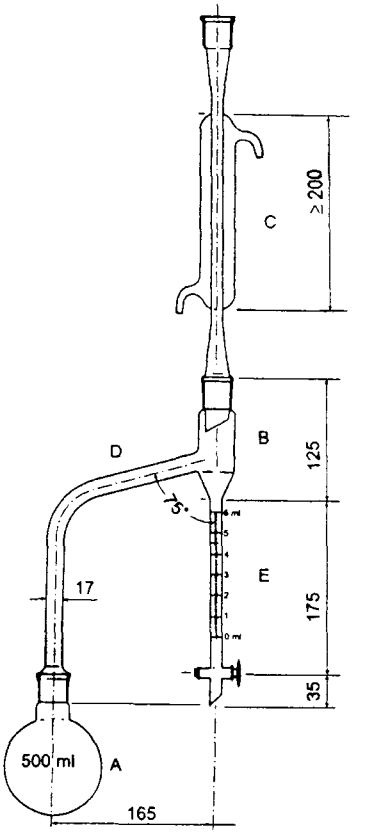


Рисунок 2.2.13.-1

Прибор для определения воды методом перегонки

Размеры указаны в миллиметрах

2.2.14. 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.

При отсутствии других указаний в частной 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;

- подходящее устройство для перемешивания, обеспечивающее однородность температуры внутри бани;

- подходящий 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 тугоплавкого 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 статье, тонкоизмельченное в порошок вещество сушат в *вакууме (2.2.32, способ b)* над *силикагелем безводным Р* в течение 24 ч. Достаточное количество вещества вводят в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 мм до 6 мм. Повышают температуру бани приблизительно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и продолжают нагревание со скоростью около 1 °С в мин. Когда температура достигнет значения на 5 °С ниже предполагаемой температуры плавления, помещают капиллярную трубку в прибор. При использовании прибора, описанного выше, капиллярную трубку погружают в баню так, чтобы ее запаянный конец находился на уровне 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 температуру плавления таких веществ, как стандартные образцы Всемирной Организации Здравоохранения или другие подходящие вещества, пригодные для этих целей.

Капиллярный метод применяют для определения температуры плавления твердых веществ, легко превращаемых в порошок.

Необходимое уплотнение вещества при заполнении капиллярной трубки можно получить, если ее несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной не менее 1.0 м, поставленную вертикально на твердую поверхность.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение. Расхождение между определениями не должно превышать 1 °С.

Допускается применение других приборов, использующих капиллярный метод, при условии, что точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения прибора, описанного выше.

Весь процесс плавления протекает в течение определенного промежутка времени и определенного интервала температур: началом плавления – появлением первой капли жидкости и концом плавления (температурой плавления) – полным переходом вещества в жидкое состояние. Этот интервал температур, называемый диапазоном плавления, не должен превышать 2 °С при отсутствии других указаний в частной статье.

Целый ряд органических соединений при плавлении разлагается (происходит резкое изменение внешнего вида вещества, например вспенивание). Такую температуру называют температурой разложения. Она в значительной мере зависит от скорости нагрева, поэтому при определении температуры разложения в частных статьях указывают скорость нагрева. Наряду с определением температуры плавления при отсутствии других указаний в частной статье, прибор и методику, описанные в этом разделе, применяют для определения диапазона плавления или температуры разложения.

2.2.15. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ - ОТКРЫТЫЙ КАПИЛЛЯРНЫЙ МЕТОД

Для некоторых веществ определяют температуру разжижения, называемую обычно температурой плавления. Определение проводят следующим методом.

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 в соответствии с указаниями в частной статье, помещают в каждую из пяти капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Трубки оставляют на определенное время при температуре, указанной в частной статье.

При отсутствии других указаний вещества с воскообразной консистенцией перед введением в капиллярные трубки осторожно и полностью расплавляют на водяной бане. Трубки оставляют на 2 часа 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 шарику 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 так, чтобы высота слоя составляла 5 см. Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в 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.

Открытый капиллярный метод применяют для веществ, имеющих аморфную структуру, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы. Если столбик вещества не поднимается в капилляре, за температуру плавления принимают температуру, при которой столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

2.2.16. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ – МЕТОД МГНОВЕННОГО ПЛАВЛЕНИЯ

Температуру плавления по этому методу рассчитывают по формуле:

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

где

t_1 – первая температура;

t_2 – вторая температура, определяемые 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, столбик ртути которого 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 нагрева около 1 °С в мин. Несколько частичек тонкоизмельченного в порошок вещества, высушенного в *вакууме (2.2.32, способ b)* 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 нагрев. Во время охлаждения через равные промежутки времени 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 температуру плавления таких веществ как, например, стандартные вещества Всемирной Организации Здравоохранения или другие подходящие вещества, пригодные для этих целей.

Метод мгновенного плавления применяют для твердых веществ, легко превращаемых в порошок.

2.2.17. ТЕМПЕРАТУРА КАПЛЕПАДЕНИЯ

Температура каплепадения представляет собой температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки.

Прибор. Прибор (см. Рис. 2.2.17.-1) состоит из двух металлических гильз *(A)* и *(B)*, соединенных одна с дру-

гой посредством резьбы. Гильза *(A)* прикреплена к ртутному термометру.

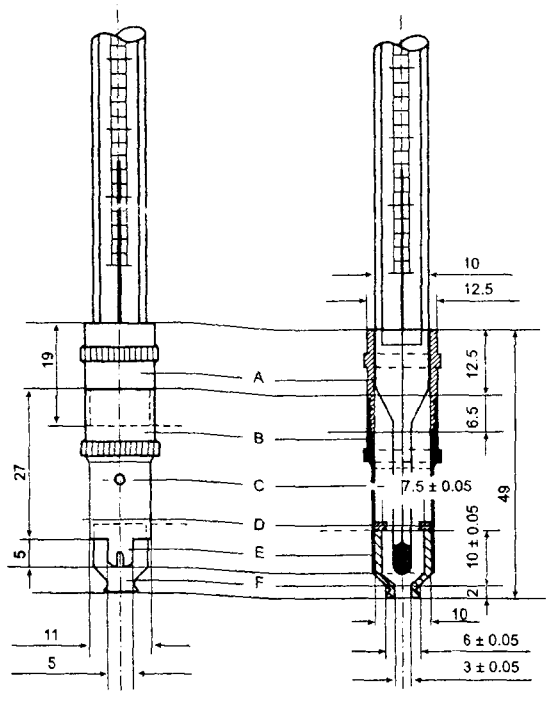


Рисунок 2.2.17.-1. *Прибор для определения температуры каплепадения*

Размеры приведены в миллиметрах

В нижней части гильзы *(B)* с помощью двух уплотнителей *(E)* свободно закреплена металлическая чашечка *(F)*. Точное положение чашечки определяется фиксаторами *(D)* длиной 2 мм, которые используются также для центровки термометра. Отверстие *(C)* в стенке гильзы *(B)* предназначено для выравнивания давления. Отводящая поверхность чашечки должна быть плоской, а края выходного отверстия - под прямым углом к поверхности. Нижняя часть ртутного термометра имеет форму и размер, указанные на рисунке; термометр градуирован от 0 °С до 110 °С и расстояние на шкале в 1 мм соответствует разности температур в 1 °С. Ртутный шарик термометра имеет диаметр 3.5 ± 0.2 мм и высоту 6.0 ± 0.3 мм.

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 чашечки 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 *(A)*. Для равномерного распределения температуры в стакане используют мешалку.

Методика. Заполняют чашечку до краев нерасплавленным испытуемым веществом при отсутствии других указаний в частной статье. Избыток вещества удаляют с обеих сторон шпателем. После того как гильзы *(A)* и *(B)* соединены, проталкивают чашечку внутрь на ее место в гильзе *(B)* до упора. Удаляют шпателем вещество, выдавленное 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 в минуту. Отмечают температуру падения первой капли. Проводят не менее трех определений, каждый раз с новым образцом вещества. Разность между показаниями не должна превышать 3 °С. Среднее значение из трех измерений является температурой каплепадения.

Определение температуры каплепадения проводят для веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы.

2.2.18. ТЕМПЕРАТУРА ЗАТВЕРДЕВАНИЯ

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

Прибор. Прибор (см. Рис. 2.2.18-1) состоит из пробирки для проведения испытания диаметром около 25 мм и длиной около 150 мм, помещенной внутри 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 расстоянии около 15 мм от дна пробирки. В пробке имеется отверстие через которое проходит вал мешалки, изготовленный из стеклянного стержня или другого подходящего материала, согнутый на конце под прямым углом в виде петли, внешний диаметр которой около 18 мм. Внутреннюю пробирку вместе с внешней пробиркой располагают в центре стакана вместимостью 1 л, содержащего подходящую охлаждаю-

щую жидкость, уровень которой находится в пределах 20 мм от верхнего края стакана. Охлаждающая баня также должна быть снабжена термометром.

Методика. Во внутреннюю пробирку помещают достаточное количество жидкости или предварительно расплавленного испытуемого вещества, чтобы покрыть ртутный шарик термометра, и при быстром охлаждении определяют приблизительную температуру затвердевания. Внутреннюю пробирку помещают в водяную баню с температурой на 5 °С выше определенной приблизительно температуры затвердевания до полного расплавления кристаллов. Затем заполняют стакан водой или насыщенным раствором натрия хлорида с температурой на 5 °С ниже ожидаемой температуры затвердевания. Внутреннюю пробирку вместе с внешней помещают в стакан, тщательно перемешивают содержимое до начала появления кристаллов и выдерживают до полного затвердевания. Отмечают наиболее высокую температуру, наблюдаемую во время затвердевания.

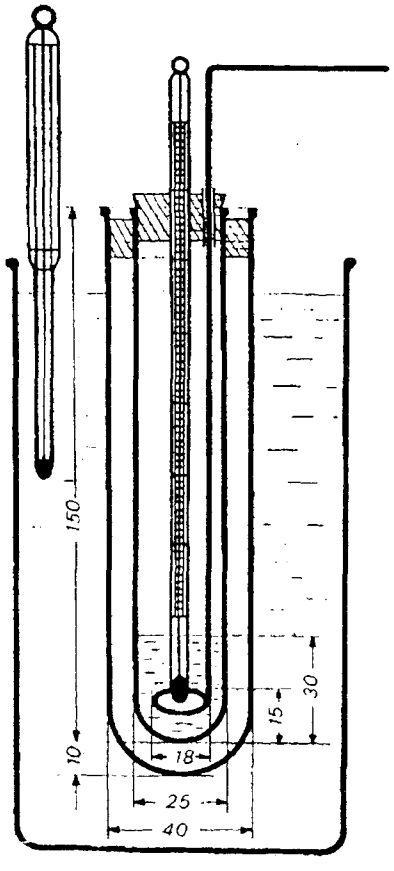


Рисунок 2.2.18-1.- *Прибор для определения температуры затвердевания*

Размеры указаны в миллиметрах

Методика. Термометр укрепляют таким образом, чтобы ртутный шарик находился посередине слоя испытуемого вещества.

Температуру отмечают каждые 30 с. Вначале происходит постепенное понижение температуры, затем, при появлении твердой фазы, она остается некоторое время постоянной или повышается перед тем, как стать постоянной, а затем снова понижается. Отмечают наиболее высокую температуру, остающуюся короткое время постоянной с начала затвердевания вещества.

Если вещество остается жидким при ожидаемой температуре затвердевания, то измерение проводят повторно с внесением небольшого количества кристалликов испытуемого вещества при температуре на 1 °С ниже ожидаемой температуры затвердевания.

2.2.19 АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ

При амперометрическом титровании конечную точку определяют по изменению тока между погруженными в испытуемый раствор электродами (один из них поляризующийся индикаторный, а другой неполяризующийся электрод сравнения, либо два поляризующихся индикаторных электрода) как функции от количества прибавленного титранта при постоянной и контролируемой разности потенциалов. Потенциал индикаторного электрода должен обеспечивать предельный диффузионный ток для электрохимически активного соединения.

Прибор. Прибор состоит из источника постоянного тока с регулируемым напряжением и чувствительного микроамперметра. Детектирующая система обычно состоит из индикаторного электрода (например, платинового, ртутного капельного, вращающегося дискового или графитового электрода) и электрода сравнения (например, каломельного или хлорсеребряного электрода).

Иногда используют трехэлектродную систему, состоящую из индикаторного электрода, электрода сравнения и поляризованного вспомогательного электрода.

Методика. Электроды помещают в анализируемый раствор, устанавливают постоянный потенциал, указанный в частной статье, и прибавляют титрант порциями. По значениям силы начального тока и значениям, полученным в процессе титрования, строят гра-

фик зависимости силы тока от количества прибавляемого титранта. Титрант прибавляют последовательно, не менее чем тремя порциями, составляющими в сумме 80 % от теоретического объема, соответствующего предполагаемой точке эквивалентности. Три полученных значения силы тока должны укладываться на прямую. Продолжают последовательно прибавлять титрант после предполагаемой точки эквивалентности не менее трех раз. Полученные значения должны укладываться на прямую. Точка пересечения этих двух прямых представляет конечную точку титрования.

При амперометрическом титровании с двумя индикаторными электродами регистрируют всю кривую титрования и определяют конечную точку.

При амперометрическом титровании с двумя индикаторными электродами (без электрода сравнения) оба электрода выполнены из одного и того же материала и имеют одинаковую относительно небольшую поверхность. В этом случае регистрируют всю кривую титрования и определяют конечную точку по минимальному значению силы тока. Наибольшая точность амперометрического титрования достигается при потенциале на индикаторном электроде, соответствующем предельному диффузионному току.

При амперометрическом титровании, как правило, концентрация титранта в 10-20 раз превышает концентрацию определяемого вещества.

Амперометрическое титрование с двумя индикаторными электродами в фармакопейном анализе наиболее часто применяется:

- при проведении йодометрического и нитритометрического титрования;

- при определении воды по методу К. Фишера.

В частных статьях следует указывать параметры, необходимые для корректного воспроизведения методики, например: типы электродов, задаваемый потенциал, массу навески препарата, концентрацию титранта, температуру и т.д.

2.2.20. ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ

При потенциометрическом титровании конечную точку титрования находят, измеряя электродвижущую силу (ЭДС) электродной пары, состоящей из индикаторного электрода и электрода сравнения или двух индикаторных электродов, погруженных в испытуемый раствор, как функцию количества прибавленного титранта.

ЭДС обычно измеряют при нулевом или практически нулевом токе.

Прибор. Используемый прибор (простой потенциометр или электронное устройство) включает вольтметр с разрешением около милливольта.

Выбор индикаторного электрода зависит от природы определяемого вещества. Этот электрод может быть стеклянным или металлическим (например, платиновым, золотым, серебряным или ртутным). Электродом сравнения обычно служит каломельный или хлорсеребряный электрод.

Для кислотно-основного титрования при отсутствии других указаний в частной статье используют систему стеклянного и каломельного или стеклянного и хлорсеребряного электродов.

Методика. Строят график зависимости изменения ЭДС от количества прибавленного титранта, продолжая прибавлять титрант сверх предполагаемой точки эквивалентности. Конечная точка соответствует резкому изменению ЭДС.

Потенциометрическое титрование обычно дает более точные результаты, чем индикаторное, особенно при анализе мутных и окрашенных растворов, позволяет автоматизировать процесс титрования.

Как правило, электродную пару погружают в испытуемый раствор, кроме случаев, когда ионы из электрода сравнения мешают титрованию. В этом случае электрод сравнения соединяют с испытуемым раствором электролитическим мостом.

Прибор. Измерение ЭДС производят при помощи высокоомных потенциометров (pH-метров, иономеров).

Потенциометрическое титрование применяют для анализа, основанного на следующих типах реакций: нейтрализации, осаждения, комплексообразования, окисления-восстановления. Выбор электродов зависит от типа аналитической реакции. Индикаторный электрод выбирают так, чтобы его потенциал закономерно изменялся при протекании химической реакции между титруемыми ионами и ионами титранта (табл.2.2.20.-1).

Таблица 2.2.20.-1

Электродные системы для потенциометрического титрования

Тип аналитической реакции	**Индикаторные электроды**	**Электроды сравнения**	**Применение**
Кислотно-основной	Стеклянный	Хлорсеребряный, каломельный	Титрование кислот, оснований и солей
Осаждения	Серебряный, сульфид-серебряный	Хлорсеребряный, каломельный, стеклянный	Титрование галогенидов, роданидов, цианидов, сульфидов
Комплексонометрический	Ртутный, ионселективный	Хлорсеребряный, каломельный, стеклянный	Титрование катионов, образующих прочные комплексонаты
Окислительно-восстановительный	Платиновый	Хлорсеребряный, каломельный, стеклянный	Титрование восстановителей различными окислителями, например, броматом, бихроматом, перманганатом, йодом и церием (IV). Титрование окислителей различными восстановителями, например, арсенитом, тиосульфатом и нитритом.

Методика. Объем титранта в точке эквивалентности $V_{экв}$ может быть определен следующими способами:

1) по графику кривой титрования в координатах $[V; E]$, применяя метод касательных;

2) по графику $[V; \frac{\Delta E}{\Delta V}]$,

где

ΔE - изменение ЭДС;

ΔV - соответствующее приращение объема титранта.

При этом точке эквивалентности соответствует максимальное значение $\frac{\Delta E}{\Delta V}$;

3) расчетным путем по максимальному значению $\frac{\Delta E}{\Delta V}$

и соответственно $\Delta (\frac{\Delta E}{\Delta V})$, как указано в Табл. 2.2.20.-2 и формуле расчета.

Эквивалентный объем титранта $V_{экв}$ рассчитывают по формуле:

$$V_{экв} = V_1 + (V_2 - V_1) \frac{A_{V_1}}{A_{V_1} - A_{V_2}}$$

где

V_1 - объем титранта, соответствующий последнему положительному (отрицательному) значению величины A_V;

V_2 - объем титранта, соответствующий первому отрицательному (положительному) значению величины A_V;

$A_V = \Delta (\frac{\Delta E}{\Delta V})$ - приращения величин $\frac{\Delta E}{\Delta V}$.

При прохождении через точку эквивалентности A_V меняет знак на противоположный.

Таблица 2.2.20.-2

$V_т$, мл	ΔV	E, мВ	ΔE	$\frac{\Delta E}{\Delta V}$	$A_V = \Delta(\frac{\Delta E}{\Delta V})$
5.00		250			
	0.1		13	130	
5.10		263			+150
	0.1		28	280	
5.20		291			+720
	0.1		100	1000	
5.30		391			-450
	0.1		55	550	
5.40		446			-330
	0.1		22	220	
5.50		468			-120
	0.1		10	100	
5.60		478			

Пример:

$$V_{экв} = 5.20 + (5.30\text{-}5.20)\frac{720}{720 - (-450)} = 5.26 \text{ мл}$$

Потенциометрическое титрование может быть автоматизировано путем применения приборов двух типов: использующих математический анализ кривой титрования или прекращающих прибавление титранта при достижении ЭДС электродной пары, соответствующей точке эквивалентности.

2.2.21. ФЛУОРИМЕТРИЯ

Флуориметрия – это метод, основанный на измерении интенсивности флуоресценции испытуемого вещества в сравнении с интенсивностью флуоресценции соответствующего стандартного образца.

Методика. Испытуемое вещество растворяют в растворителе или смеси растворителей, указанных в частной статье. Полученный раствор переносят в кювету флуориметра и воздействуют на него возбуждающим излучением с длиной волны, близкой к монохроматическому излучению, в соответствии с указаниями в частной статье.

Интенсивность люминесцентного излучения измеряют под углом 90 ° по отношению к возбуждающему излучению *после его прохождения через фильтр*, пропускающий излучение с длиной волны флуоресценции. Допускается использование других типов приборов, позволяющих получать идентичные результаты.

При количественных определениях первоначально устанавливают нулевое значение на шкале прибора по используемому растворителю или смеси растворителей, а затем по стандартному раствору – показания шкалы более 50. Если при установке показаний шкалы изменилась ширина щели, то следует заново установить нуль и повторно измерить интенсивность излучения стандартного раствора. Затем кювету с испытуемым раствором помещают в прибор и записывают его показания. Концентрацию испытуемого раствора (c_x) рассчитывают по формуле:

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

где

c_s - концентрация стандартного раствора;

I_s – интенсивность флуоресценции стандартного раствора;

I_x – интенсивность флуоресценции испытуемого раствора.

При отсутствии прямой пропорциональной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации допускается определение концентрации по калибровочной кривой. В некоторых случаях измерение мо-

жет быть проведено по известному стандартному образцу (например, флуоресцирующее стекло или раствор другого флуоресцирующего вещества). В таких случаях концентрация испытуемого вещества должна быть определена с использованием предварительно полученной калибровочной кривой при тех же условиях.

2.2.22. АТОМНО-ЭМИССИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ

Атомно-эмиссионная спектрометрия - это 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.

Прибор. Главными составными частями прибора являются: генератор атомного пара определяемого элемента (пламя, плазма, дуга и др.), монохроматор и детектор. Если генератором атомного пара является пламя, в качестве растворителя для приготовления испытуемого и растворов сравнения предпочтительно использовать *воду Р*. В качестве растворителя могут также использоваться органические растворители, если они не влияют на стабильность пламени.

Методика. Атомно-эмиссионный спектрометр выводят на режим в соответствии с инструкцией завода-производителя и устанавливают требуемую длину волны. В генератор атомного пара вводят холостой раствор и настраивают регистрирующее устройство на нулевое значение. Вводят раствор сравнения определяемого элемента с наибольшей концентрацией и настраивают прибор так, чтобы получить регистрируемый сигнал в оптимальном диапазоне измерений.

Определения проводят путем сравнения интенсивностей эмиссии испытуемого раствора и растворов сравнения с известными концентрациями определяемого элемента способом калибровочной кривой (способ 1) или способом стандартных добавок (способ 2).

СПОСОБ 1 – СПОСОБ КАЛИБРОВОЧНОЙ КРИВОЙ

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями в частной статье. Не менее трёх растворов сравнения определяемого элемента готовят так, чтобы диапазон концентраций этих растворов включал ожидаемое значение концентрации определяемого элемента в испытуемом растворе. Любые реагенты, используемые в приготовлении испытуемого раствора, прибавляют в растворы сравнения в таких же количествах, как и в испытуемый раствор.

Испытуемый раствор и каждый раствор сравнения вводят в генератор не менее трех раз и каждый раз регистрируют установившееся показание. После ввода испытуемого и растворов сравнения каждый раз промывают прибор холостым раствором и проверяют, чтобы показания регистрирующего устройства возвращались до начального значения.

Строят калибровочную кривую зависимости средних значений эмиссии растворов сравнения от концентрации и определяют концентрацию элемента в испытуемом растворе по построенной калибровочной кривой.

СПОСОБ 2 – СПОСОБ СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями в частной статье. Равные объемы испытуемого раствора помещают не менее, чем в три мерные колбы одинакового объёма. Во все колбы, кроме одной, прибавляют пропорционально увеличивающиеся объемы стандартного раствора определяемого элемента и доводят содержимое каждой колбы растворителем до метки. При этом значение эмиссии растворов со стандартными добавками (растворов сравнения) должно находиться в линейной области калибровочной кривой.

Испытуемый раствор и каждый раствор со стандартной добавкой вводят в генератор не менее трех раз и каждый раз регистрируют установившееся показание. После ввода испытуемого раствора и растворов с добавками каждый раз промывают прибор холостым раствором и проверяют, чтобы показания регистрирующего устройства возвращались до нулевого значения.

Вычисляют параметры линейного уравнения прямой зависимости средних значений эмиссии растворов от концентрации методом наименьших квадратов, и рассчитывают концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

Допускается определение концентрации с использованием графического метода. Для этого по оси ординат откладывают средние значения эмиссии испытуемого раствора и растворов со стандартными добавками, а по оси абсцисс – концентрации стандартных добавок определяемого элемента. Экстраполируют линию, проходящую через полученные точки, до пересечения с осью абсцисс. Концентрация определяемого элемента в испытуемом растворе равна расстоянию между полученной точкой и началом координат.

В случае использования техники ввода твердых проб, условия проведения определений должны быть указаны в частной статье.

2.2.23. АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ

Атомно-абсорбционная спектрометрия – это метод определения содержания химического элемента в испытуемом образце посредством измерения абсорбции излучения атомным паром определяемого элемента. Определение проводят при длине волны, соответствующей выбранной абсорбционной линии.

Прибор. Главными составными частями прибора являются: источник излучения, генератор атомного пара определяемого элемента (пламя, печь и др.), монохроматор и детектор.

Способ введения образца зависит от типа используемого генератора. Если генератором атомного пара является пламя, в качестве растворителя для приготовления испытуемого и растворов сравнения предпочтительно использовать *воду Р*. В качестве растворителя могут также использоваться органические растворители, если они не влияют на стабильность пламени. При использовании печи образец может быть введен в генератор в виде раствора в *воде Р* или органическом растворителе, также может быть применена техника ввода твердых проб.

Атомный пар может быть получен также вне спектрометра, например, методом холодного пара для определения ртути или гидридным методом. При определении ртути атомный пар, полученный химическим восстановлением, вносится потоком инертного газа в абсорбционную ячейку, расположенную на оптическом пути прибора. В случае использования гидридного метода получают гидрид определяемого элемента, который либо смешивается с газом, питающим горелку, либо вносится инертным газом в нагретую абсорбционную ячейку, где происходит диссоциация гидрида до атомов.

Методика. Атомно-абсорбционный спектрометр выводят на режим в соответствии с инструкцией завода-производителя и устанавливают требуемую длину волны. В генератор атомного пара вводят холостой раствор и настраивают регистрирующее устройство на максимальное светопропускание. Вводят раствор сравнения определяемого элемента с наибольшей концентрацией и настраивают прибор так, чтобы получить регистрирующий сигнал в оптимальном диапазоне измерений.

Определения проводят путем сравнения величины поглощения испытуемого раствора и растворов сравнения с известными концентрациями определяемого элемента способом калибровочной кривой (способ 1) или способом стандартных добавок (способ 2).

СПОСОБ 1 – СПОСОБ КАЛИБРОВОЧНОЙ КРИВОЙ

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями в частной статье. Не менее трёх растворов сравнения определяемого элемента готовят так, чтобы диапазон концентраций этих растворов включал ожидаемое значение концентрации определяемого элемента в испытуемом растворе. Любые реагенты, используемые в приготовлении испытуемого раствора, прибавляют в холостой и растворы сравнения в таких же количествах, как и в испытуемый раствор.

Испытуемый раствор и каждый раствор сравнения вводят в генератор не менее трех раз, и каждый раз регистрируют установившееся показание. После ввода испытуемого и растворов сравнения каждый раз промывают прибор холостым раствором и проверяют, чтобы показания регистрирующего устройства возвращались до первоначального значения.

При использовании печи в качестве генератора атомного пара между измерениями ее отжигают.

Строят калибровочную кривую зависимости средних значений поглощения растворов сравнения от концентрации и определяют концентрацию элемента по значению поглощения испытуемого раствора по построенной калибровочной кривой.

При использовании техники ввода твердых проб, условия проведения определений должны быть указаны в частной статье.

СПОСОБ 2 – СПОСОБ СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями в частной статье. Равные объемы испытуемого раствора помещают не менее, чем в три мерные колбы одинакового объёма. Во все колбы, кроме одной, прибавляют пропорционально увеличивающиеся объемы стандартного раствора определяемого элемента и доводят содержимое каждой колбы растворителем до метки. При этом значение поглощения растворов со стандартными добавками (растворов сравнения) должно находиться в линейной области калибровочной кривой.

Испытуемый раствор и каждый раствор со стандартной добавкой вводят в генератор не менее трех раз и каждый раз регистрируют установившееся показание. После ввода испытуемого раствора и растворов с добавками каждый раз промывают прибор холостым раствором и проверяют, чтобы показания регистрирующего устройства возвращались до первоначального значения.

При использовании печи в качестве генератора атомного пара между измерениями её отжигают.

Вычисляют параметры линейного уравнения прямой зависимости средних значений поглощения растворов от концентрации методом наименьших квадра-

тов, и рассчитывают концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

Допускается определение концентрации с использованием графического метода. Для этого по оси ординат откладывают средние значения поглощения испытуемого раствора и растворов со стандартными добавками, а по оси абсцисс - концентрации стандартных добавок определяемого элемента. Экстраполируют линию, проходящую через полученные точки, до пересечения с осью абсцисс. Концентрация определяемого элемента в испытуемом растворе равна расстоянию между полученной точкой и началом координат.

При использовании техники ввода твердых проб, условия проведения определений должны быть указаны в частной статье.

Наряду с методами 1 и 2 допускается применение метода сравнения и метода ограничивающих растворов, а также других валидированных методов.

Общие требования к проведению атомно-абсорбционного и атомно-эмиссионного анализа. Для вычисления параметров линейного рабочего участка калибровочных кривых целесообразно как в методе 1, так и в методе 2 использовать метод наименьших квадратов.

Последовательность введения испытуемого и растворов сравнения в генератор должна быть указана при необходимости в частной статье.

В методику атомно-абсорбционного (эмиссионного) определения рекомендуется включать тест «Проверка пригодности системы». Одним из параметров данного теста является относительное стандартное отклонение величины абсорбционного (эмиссионного) сигнала, не превышающего значения, указанного в частной статье.

В процессе проведения атомно-абсорбционных (эмиссионных) определений целесообразно подтверждение неизменности угла наклона линейного рабочего участка калибровочной кривой.

Реактивы и стандартные растворы. Вода должна быть деионизирована непосредственно перед употреблением и должна соответствовать по чистоте *воде P.*

Ниже приведено приготовление растворов солей, катионы которых наиболее часто нормируются в фармацевтическом анализе.

Кальций. 1.001 *г кальция карбоната P,* высушенного до постоянной массы при температуре 105 °С, растворяют в 25 мл 1 *М кислоты хлороводородной* и доводят объем раствора *водой P* до 1.0 л. Раствор содержит 400 мкг кальций-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 1 мес, хранение при комнатной температуре.

Калий. 1.1440 г *калия хлорида P,* высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в небольшом количестве *воды P* и доводят объем раствора *водой P* до 1.0 л. Раствор содержит 600 мкг калий-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 2 мес, хранение при комнатной температуре.

Натрий. 0.5084 г *натрия хлорида P,* высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в небольшом количестве *воды P* и доводят объем раствора *водой P* до 1.0 л. Раствор содержит 200 мкг натрий-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 2 мес, хранение при комнатной температуре.

Цинк. 2.5 г *цинка P* растворяют в 20 мл *6 М раствора кислоты хлороводородной* и доводят объем раствора *водой P* до 500.0 мл. Раствор содержит 5 мг цинк-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 2 мес, хранение при комнатной температуре.

Свинец. 0.1600 г *свинца (III) нитрата P* растворяют в 5 мл *азотной кислоты P* и доводят объем раствора *водой P* до 1.0 л. Раствор свинца содержит 100 мкг свинец-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 2 мес, хранение при комнатной температуре.

Медь. 1.000 г *меди P* растворяют в небольшом объеме *кислоты азотной P* и доводят раствором 10 г/л *кислоты азотной P* до 1.0 л. Раствор меди содержит 1 мг медь-ионов в 1 мл.

Срок хранения раствора 2 мес, хранение при комнатной температуре.

Допускается использование других реактивов и стандартных растворов для спектрального анализа, аттестованных уполномоченным органом или признанных им.

Стандартные и приготовленные на их основе растворы сравнения хранят в плотно укупоренных контейнерах, обеспечивающих постоянство концентрации этих растворов (например, в контейнерах из кварца, тефлона и т.п). Чашки и тигли для озоления проб должны быть изготовлены из кварца.

2.2.24. 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 мкм), а в некоторых случаях до 200 $см^{-1}$ (до 50 мкм).

АППАРАТУРА

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

В спектрофотометрах с Фурье-преобразованием используют полихроматическое излучение и рассчитывают спектр в заданной области частот путем Фурье-преобразования исходных данных. Допускается использование спектрофотометров, снабженных оптической системой, способной выделять монохроматическое излучение в измеряемой области. Обычно спектр представляют как функцию пропускания, то есть отношения интенсивностей прошедшего и падающего излучения. Допускается представление спектра в величинах оптической плотности.

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

$$D = \log_{10}(1/T) = \log_{10}(I_0/I),$$

где

$T = I/I_0$;

I_0 - интенсивность излучения, падающего на вещество;

I - интенсивность излучения, прошедшего через вещество.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Для записи пропускания или поглощения субстанцию готовят по одной из следующих методик.

Жидкости. Жидкости исследуют или в форме пленки 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 испытуемой субстанции 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 при 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 ИК-ФП поглощение излучения компенсируют путем последовательной записи спектров растворителя и испытуемого образца. Поглощение излучения растворителем, скорректированное компенсационным коэффициентом, вычитают с помощью расчетной программы.

Твердые вещества. Твердые вещества исследуют диспергированными в подходящей жидкости в виде суспензии или в твердом состоянии (диски из галогенидов щелочных металлов). Если указано в частной статье, формируют пленку из расплавленной массы между двумя пластинами, прозрачными для инфракрасного излучения.

A. *Суспензия.* Небольшое количество субстанции, предназначенной для испытания, растирают с минимальным количеством *вазелинового масла Р* или другой подходящей жидкости; обычно от 5 мг до 10 мг субстанции достаточно для получения подходящей суспензии с использованием 1 капли *вазелинового масла Р*. Полученную суспензию сжимают между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения.

B. *Диски.* При отсутствии других указаний от 1мг до 2 мг субстанции растирают с 300-400 мг тонко 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 перетирают, добиваясь необходимой однородности, и прессуют при давлении около 800 МПа (8 $т \cdot см^{-2}$). Для гигроскопичных или неустойчивых при обычных условиях веществ диски 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 если 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, заполняют ее необходимым газом до требуемого давления при помощи крана или игольчатого клапана через подходящую газовую линию между кюветой и контейнером с субстанцией, предназначенной для испытания.

При необходимости доводят давление в кювете до атмосферного, используя газ, прозрачный для инфракрасного излучения (например, *азот Р* или *аргон Р*). Отрицательное 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.

ЗАПИСЬ МНОГОКРАТНОГО ОТРАЖЕНИЯ

Твердые вещества. Смесь субстанции с тонко измельченным и высушенным *калия бромидом Р* или *калия хлоридом Р* тщательно растирают в порошок. При отсутствии других указаний используют смесь, содержащую приблизительно 5 % субстанции. Смесь измельчают, помещают в емкость для пробы и исследуют спектр отражения.

Спектр образца в единицах измерения оптической плотности получают после его математической обработки с помощью функции Кубелка-Мунк.

ЗАПИСЬ ЗАТУХАЮЩЕГО ОБЩЕГО ОТРАЖЕНИЯ

Затухающее общее отражение (включая многократное отражение) содержит свет, отраженный внутри пропускающей среды и представляющий собой сумму отражений. Существует несколько способов получения только одного отражения. Для этого испытуемую субстанцию помещают вместе с элементом внутреннего отражения (ЭВО) таким, как например, алмаз, германий, цинка селенид, таллия бромид – таллия йодид (KRS-5) или другим подходящим материалом с высоким показателем преломления. Близкий и однородный контакт между субстанцией и всей поверхностью кристалла элемента внутреннего отражения обеспечивают либо приложением давления, либо растворением субстанции в подходящем растворителе. Затем ЭВО покрывают полученным раствором и выпаривают досуха. Исследуют спектр затухающего общего отражения (ЗОО).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Образцы испытуемой субстанции и стандартного вещества 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 одинаковых условиях. Минимумы пропускания (максимумы поглощения) в спектрах испытуемой субстанции должны соответствовать по положению и относительной величине таковым в спектре стандартного образца.

Если спектры, полученные в твердом состоянии, показывают различия в положении минимумов пропускания (максимумов поглощения), то образец испытуемой субстанции 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 статье, а затем снимают спектры.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ СПЕКТРОВ

Контроль разрешающей способности. Записывают спектр пленки полистирола толщиной примерно 35 мкм. Разность *x* (см. Рис. 2.2.24.-1) между процентом пропускания при максимуме пропускания *A* при 2870 $см^{-1}$ (3.48 мкм) и минимуме пропускания *B* при 2849.5 $см^{-1}$ (3.51 мкм) должна быть более 18. Разность *y* между процентом пропускания при максимуме пропускания *C* при 1589 $см^{-1}$ (6.29 мкм) и минимуме пропускания *D* при 1583 $см^{-1}$ (6.32 мкм) должна быть более 10.

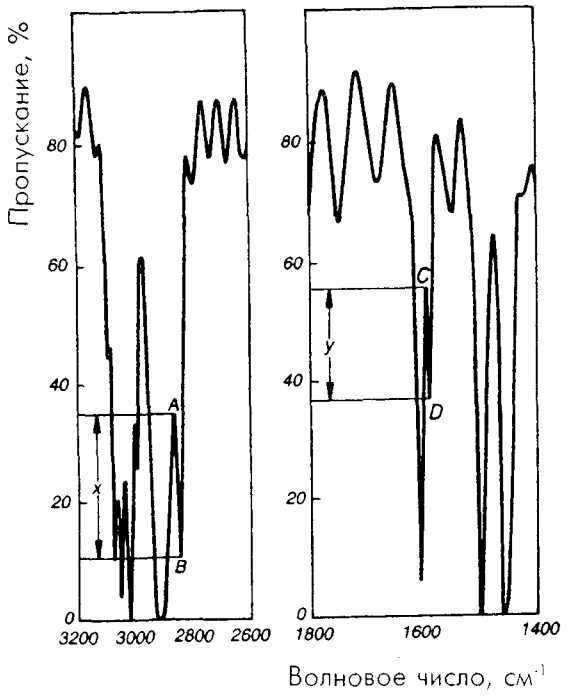


Рисунок 2.2.24.-1 *Типичный спектр полистирола, используемого для проверки разрешающей способности*

Для спектрофотометров с Фурье-преобразованием используют прибор с соответствующим разрешением, описанным производителем. Преобразование

проверяют подходящими методами, например, путем записи спектра полистирольной пленки толщиной приблизительно 35 мкм. Разность между поглощением при минимуме поглощения 2870 $см^{-1}$ и максимумом поглощения при 2849.5 $см^{-1}$ должно быть более 0.33. Разность между поглощениями при минимуме поглощения 1589 $см^{-1}$ и максимумом поглощения при 1583 $см^{-1}$ должно быть более 0.08.

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 Табл. 2.2.24.-1.

Таблица 2.2.24.-1

Минимумы пропускания и допустимые пределы пленки полистирола

Минимум поглощения ($см^{-1}$)	Допустимые пределы ($см^{-1}$)	
	Монохроматор	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. Субстанцию готовят к испытанию согласно инструкции, приложенной к стандартному спектру/стандартному веществу. Используя условия, при которых проводилась проверка разрешающей способности и получен стандартный спектр, записывают спектр испытуемой субстанции. Положение и относительная величина полос поглощения спектра испытуемой субстанции и стандартного спектра должны согласовываться между собой.

Компенсация паров воды и атмосферного углерода диоксида. При использовании прибора с Фурье-преобразованием помехи в спектрах, вызываемые парами воды и углерода диоксида, компенсируют по алгоритму в соответствии с инструкциями производителя. В качестве альтернативы допускается получение спектров на приборах, очищенных соответствующим образом или наличием гарантии того, что спектры образца и фона записаны в совершенно одинаковых условиях.

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 в соответствии с указаниями в разделе «Газы». Для определения и количественной оценки примесей используют методики, указанные в частных статьях.

Спектрофотометрию в ИК-области спектра используют для подтверждения подлинности, для контроля посторонних примесей в субстанциях и в ряде случаев для количественного определения.

2.2.25. АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ

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

$$D = \log_{10}(1/T) = \log_{10}(I_0/I)$$

$$T = I_0/I,$$

где

I_0 - интенсивность падающего монохроматического излучения;

I - интенсивность прошедшего монохроматического излучения.

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

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

где

ε – молярный показатель поглощения;

b – длина оптического пути в сантиметрах;

c – концентрация вещества в растворе в молях на литр.

Величина $E^{1\%}_{1см}$ представляет собой удельный показатель поглощения, т.е. оптическую плотность раствора вещества с концентрацией 10 г/л в кювете с толщиной слоя 1 см, т.е.:

$$E^{1\%}_{1см} = \frac{10 \cdot \varepsilon}{Mr}$$

При отсутствии других указаний в частной статье измерение оптической плотности проводят при указанной длине волны с использованием кюветы длиной 1 см и при температуре 20 ± 1 °C. При отсутствии других указаний в частной 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 меньше 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 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. Спектрофотометр, предназначенный для измерений в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, состоит 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 *раствора гольмия перхлората P*, которые представлены в Таблице 2.2.25.-1. Допустимое отклонение составляет ± 1 нм для ультрафиолетового и ± 3 нм для видимого диапазонов.

Таблица 2.2.25.-1

Максимумы поглощения (или испускания) для проверки шкалы длин волн

241.15 нм (Ho)	404.66 нм (Hg)
253.7 нм (Hg)	435.83 нм (Hg)
287.15 нм (Ho)	486.0 нм (Dβ)
302.25 нм (Hg)	486.1 нм (Hβ)
313.16 нм (Hg)	536.3 нм (Ho)
334.15 нм (Hg)	546.07 нм (Hg)
361.5 нм (Ho)	576.96 нм (Hg)
365.48 нм (Hg)	579.07 нм (Hg)

Проверка шкалы оптической плотности. Проверяют значения оптических плотностей, используя подходящий фильтр или раствор *калия дихромата P* при длинах волн, указанных в Табл. 2.2.25.-2. В Табл. 2.2.25.-2 приведены точные значения удельного показателя поглощения и его допустимые пределы для каждой длины волны. Допустимые пределы значений оптической плотности ± 0.01.

Для проверки шкалы оптических плотностей используют раствор калия дихромата, приготовленный следующим образом. От 57.0 мг до 63.0 мг (точную навеску) *калия дихромата P*, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 130 °C, растворяют в *0.005 M растворе кислоты серной* и доводят до 1.0 л этим же растворителем.

Таблица 2.2.25.-2

Длина волны, в нанометрах	**Удельный показатель поглощения** $E^{1\%}_{1см}$	**Допустимые пределы** $E^{1\%}_{1см}$
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

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 P* в кювете с толщиной слоя 1 см при 200 нм при использовании *воды P* в качестве компенсационного раствора должна быть больше 2.

Разрешающая способность (для качественного анализа). Если указано в частных статьях, то определяют разрешающую способность спектрофотометра следующим образом. Записывают спектр 0.02 % *(об/об)* раствора *толуола P* в *гексане P*.

Минимально допустимое значение отношения оптической плотности в максимуме поглощения при 269 нм к оптической плотности в минимуме поглощения при 266 нм указывают в частной статье.

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.

Кюветы должны быть чистыми и требуют осторожного обращения.

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, $dD/d\lambda$) от длины волны.

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

$$\frac{d^2D}{d\lambda^2} = \frac{d^2E^{1\%}_{1cm}}{d\lambda^2} \cdot \frac{c'b}{10} = \frac{d^2\varepsilon}{d\lambda^2} \cdot \frac{cb}{10},$$

где

c' – концентрация поглощающего раствора в граммах на литр.

Прибор. Используют спектрофотометр, отвечающий указанным выше требованиям и оснащенный аналоговым резистентно-емкостным дифференцирующим модулем или цифровым дифференциатором, или другими средствами получения производных спектров. Некоторые методы получения производных спектров второго порядка сдвигают их относительно спектра нулевого порядка, что следует учитывать там, где это необходимо.

Разрешающая способность. Если указано в частных статьях, записывают производный спектр второго порядка для раствора 0.2 г/л *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 Рис. 2.2.25.-1. При отсутствии других указаний в частных статьях, отношение *A/B* (см. Рис. 2.2.25.-1) должно быть не менее 0.2.

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

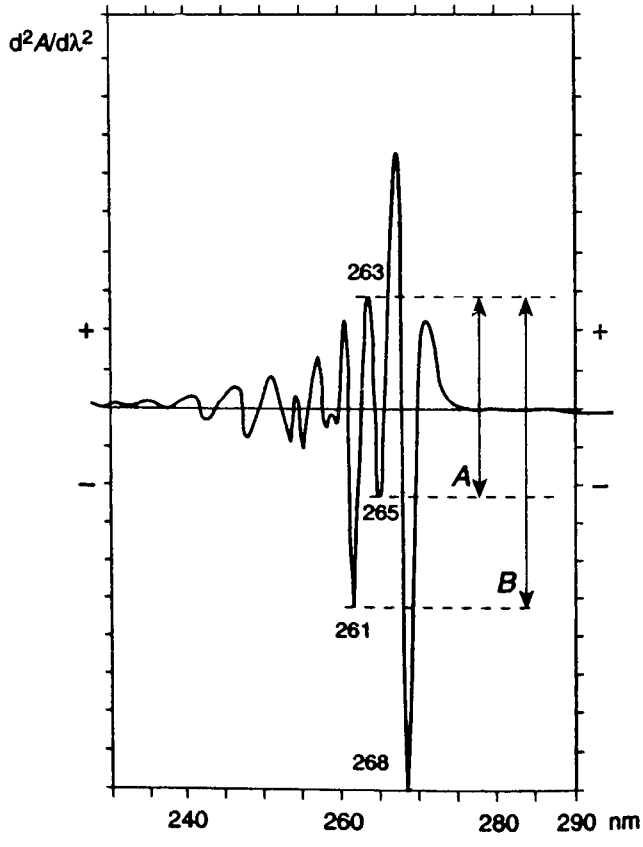


Рисунок 2.2.25.-1

Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях используется для определения следующих показателей качества: подлинность, светопоглощающие примеси, однородность дозирования, растворение, количественное определение.

Спектрофотометрический анализ по непосредственному измерению оптической плотности может быть проведен для веществ, обладающих лишь определенными особенностями строения (ароматические соединения, соединения с сопряженными кратными связями, соединения ряда металлов и др.). Некоторые анализируемые вещества необходимо предварительно перевести в соединение, поглощающее излучение. Спектрофотометрические измерения чаще проводят для растворов, хотя такие измерения могут быть проведены и для веществ, находящихся в парообразном, жидком и твердом состояниях.

Испытуемый образец вещества при спектрофотометрических определениях обычно растворяют в соответствующем растворителе. Для определения пригодны многие растворители, в том числе вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры, разбавленные растворы аммиака, натрия гидроксида, хлороводородной или серной кислот. Следует использовать растворители, не содержащие примеси, поглощающие в данной спектральной области.

Определения, связанные с измерением поглощения электромагнитного излучения основаны на законе Бугера-Ламберта и законе Бера.

Закон Бугера-Ламберта связывает поглощение с толщиной слоя (b) раствора испытуемого вещества, закон Бера связывает поглощение с концентрацией испытуемого вещества (C) в растворе. На практике используется объединенный закон Бугера-Ламберта-Бера в виде:

$$\lg \frac{I_0}{I} = \chi\, Cb,$$

где

I_0 – интенсивность падающего монохроматического излучения;

I – интенсивность прошедшего монохроматического излучения;

χ – показатель поглощения.

Величина $\lg (I_0/I)$ носит название оптической плотности и обозначается буквой D.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение проводится способом показателя поглощения, способом сравнения с раствором стандартного образца и способом определения по градуировочному (калибровочному графику) в координатах «оптическая плотность-концентрация», построенному с использованием серии стандартных образцов.

При способе показателя поглощения измеряют оптическую плотность (D) раствора испытуемого образца при аналитической длине волны и расчет концентрации (C) производят на основании известного значения удельного показателя поглощения ($E^{1\%}_{1см}$):

$$C = \frac{D}{E^{1\%}_{1см}}$$

$E^{1\%}_{1см}$ – удельный показатель поглощения представляет собой оптическую плотность раствора, содержащего 1 г стандартного вещества в 100 мл раствора при толщине слоя 1 см.

При способе сравнения с раствором стандартного образца измеряют оптические плотности раствора испытуемого образца (D) и раствора стандартного образца (D_0) с концентрацией C_0 и расчет концентрации (C) испытуемого образца производят исходя из формулы:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{D}{D_0}$$

Измерение оптических плотностей испытуемого раствора и раствора сравнения следует проводить в одних и тех же условиях с минимальным интервалом во времени. Более часто используется способ сравнения с раствором стандартного образца, так как этот способ более точен, позволяет использовать приборы различного класса точности.

Способ показателя поглощения обычно применим при допусках содержания определяемого компонента не менее ± 10 % от номинального содержания. Во всех случаях применения однокомпонентного анализа необходимо, чтобы остальные компоненты препарата не оказывали существенного влияния на результаты.

Для одновременного количественного определения компонентов лекарственных средств применяют многокомпонентный спектрофотометрический анализ. Выделение аналитических полос для каждого отдельного компонента становится затруднительным, поэто-

му количественные определения могут быть произведены путем измерения оптической плотности при нескольких значениях длин волн и решения системы линейных уравнений, связывающих суммарную величину оптической плотности смеси при данной длине волны с величиной оптической плотности для каждого индивидуального компонента.

Количественное определение в многокомпонентном спектрофотометрическом анализе основывается обычно на использовании уравнения:

$$D_i = \sum_{j=1}^{m} E_{ij} \times C_j, \qquad i = 1....n,$$

D_i – оптическая плотность испытуемого раствора при i-ой длине волны;

E_{ij} – показатели поглощения (зависящие от способа выражения концентрации) j –ого компонента испытуемого образца при i-ой аналитической длине волны;

C_j – концентрация j –ого компонента испытуемого образца.

Погрешность анализа спектрофотометрических определений индивидуальных соединений обычно не превышает 1 %, при многокомпонентном спектрофотометрическом анализе ошибка определения возрастает. Поэтому прогноз погрешности определения и сравнение ее с допусками содержания анализируемого компонента является обязательным условием при обосновании применимости методик многокомпонентной спектрофотометрии.

2.2.26. ХРОМАТОГРАФИЯ НА БУМАГЕ

ВОСХОДЯЩАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ НА БУМАГЕ

Оборудование. Оборудование состоит из стеклянной камеры с плотно закрывающейся крышкой. В верхней части камеры имеется специальное устройство, 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 разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 25 см.

Методика. Лодочку заполняют подвижной фазой до образования слоя глубиной 2.5 см. В соответствии с указаниями в частной статье внутренние стенки камеры выстилают фильтровальной бумагой, импрегнированной подвижной фазой. Для насыщения камеру закрывают и выдерживают 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 раствор в соответствии с описанием в частной 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, последнюю закрывают крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Затем конец полосы бумаги опускают в подвижную фазу таким образом, чтобы она не касалась нанесенного пятна. Хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанным в частной статье. Бумагу вынимают из камеры, сушат на воздухе. Хроматографическую бумагу защищают от яркого света в течение всего процесса разделения.

НИСХОДЯЩАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ НА БУМАГЕ

Оборудование. Оборудование состоит из стеклянной камеры с плотно закрывающейся 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 растворителя. 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 разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 25 см и не более длины лодочки.

Методика. В камеру наливают растворитель 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. Бумагу помещают в камеру, последнюю закрывают крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Затем через отверстие в крышке заполняют лодочку растворителем, закрывают отверстие и хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанного в частной статье. Бумагу вынимают из камеры и сушат на воздухе. В процессе разделения хроматографическую бумагу защищают от яркого света.

2.2.27. ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРФИЯ

Тонкослойная хроматография представляет собой метод разделения, в котором используется неподвижная фаза, состоящая из подходящего материала, нанесенного в виде стандартизованного тонкого слоя и зафиксированного на подложке (пластинке или пластине) из стекла, металла или пластмассы. Перед хроматографированием растворы анализируемых веществ наносят на пластинку. Разделение основано на процессах адсорбции, распределения, ионного обмена или на их комбинации и осуществляется посредством перемещения в тонком слое (неподвижной фазе) исследуемых веществ, растворенных в растворителе или соответствующей смеси растворителей (подвижной фазе).

ОБОРУДОВАНИЕ

Пластинки. Хроматографирование проводят с использованием пластинок, полученных в соответствии с описанием в разделе *4.1.1. «Реактивы»*.

Предварительная подготовка пластинок

При необходимости перед использованием пластинки либо промывают путем хроматографирования в подходящем растворителе, либо импрегнируют посредством элюирования, погружения или опрыскивания, либо активируют в термостате при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч.

Хроматографическая камера 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 или гашения флуоресценции

Проявляющие реактивы применяют для обнаружения разделенных веществ посредством опрыскивания, обработки парами или погружения.

МЕТОДИКА

Вертикальное элюирование. Стенки хроматографической камеры выстилают фильтровальной бумагой. Подвижную фазу наливают в камеру в количестве, достаточном и для импрегнирования фильтровальной бумаги, и для хроматографирования. Для насыщения хроматографическую камеру с подвижной фазой закрывают крышкой и выдерживают в течение 1 ч при температуре от 20 °С до 25 °С.

Объемы растворов анализируемых веществ, указанные в частной статье, наносят небольшими порциями в виде полос или круглых пятен на линию, параллельную нижнему краю пластинки, отступая на необходимое расстояние от ее боковых краев. Расстояние между точками нанесения проб должно быть не менее 10 мм.

После испарения растворителей из нанесенных проб пластинку помещают в хроматографическую камеру, по возможности, вертикально. При этом линия старта с нанесенными пятнами или полосами должна быть выше уровня подвижной фазы. Камеру закрывают, оставляют ее при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от прямых солнечных лучей месте. После прохождения подвижной фазой расстояния, указанного в частной статье, пластинку вынимают, сушат и проявляют пятна способом, указанным в частной статье.

В случае двумерной хромотографии пластинку сначала хроматографируют в одном направлении, а затем после высушивания – во втором направлении, перпендикулярном первому.

Горизонтальное элюирование. Объемы растворов анализируемых веществ, указанные в частной статье, наносят небольшими порциями на линию, параллельную нижнему краю пластинки, в виде круглых пятен (диаметр от 1 мм до 2 мм) или полос (длина от 5 мм до 10 мм и ширина от 1 мм до 2 мм), отступая на необходимое расстояние от боковых краев пластинки. Расстояние между точками нанесения проб должно быть не менее 5 мм.

После испарения растворителей из нанесенных проб в желоб хроматографической камеры вводят с помощью шприца или пипетки достаточное количество подвижной фазы, помещают пластинку горизонтально в хроматографическую камеру и подсоединяют устройство для подачи подвижной фазы в соответствии с инструкцией производителя. Если указано в частной статье, пластинку элюируют, начиная одновременно с двух концов. Камеру закрывают и проводят хроматографирование при температуре от 20 °С до 25 °С. После прохождения подвижной фазой расстояния, указанного в частной статье, пластинку вынимают, сушат и проявляют пятна указанным способом.

В случае двумерной хроматографии пластинку сначала хроматографируют в одном направлении, а затем после высушивания – во втором направлении, перпендикулярном первому.

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Идентификация. Основное пятно на хроматограмме, полученной для испытуемого раствора, сравнивают визуально с соответствующим пятном на хроматограмме, полученной для раствора стандартного образца (раствора сравнения), сравнивая окраску (цвет флюоресценции), размер и относительную величину удерживания (R_f) обоих пятен.

Относительную величину удерживания (R_f) определяют как отношение расстояния от точки нанесения пятна до центра пятна после хроматографирования к расстоянию, пройденному фронтом растворителя от точки нанесения.

Проверка разделяющей способности неподвижной фазы для идентификации. Обычно для оценки пригодности достаточно испытания на пригодность неподвижной фазы, описанного в разделе *4.1.1. «Реактивы»*. В особых случаях дополнительные требования указывают в частных статьях.

Испытание на родственные примеси. Дополнительное пятно (пятна) на хроматограмме, полученной для испытуемого раствора, сравнивают визуально с соответствующим пятном (пятнами) на хроматограмме, полученной для раствора сравнения. В качестве стандартного образца для приготовления раствора сравнения используют как саму примесь (примеси), так и различные разбавления испытуемого раствора.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ

Требования к разрешению и разделению приводят в частных 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, путем перемещения ее вдоль подходящего счетчика радиоактивности или наоборот счетчика радиоактивности вдоль пластины (см.* Радиофармацевтические препараты 125*);*

- разрезают пластинки на полосы и измеряют радиоактивность на каждой полосе, используя подходящий счетчик радиоактивности;

- соскребают с пластинки неподвижную фазу, растворяют ее в подходящем сцинтилляционном коктейле и измеряют радиоактивность, используя жидкостный сцинтилляционный счетчик.

Оборудование. Оборудование для измерений непосредственно на пластинке включает в себя:
- устройство для прямого нанесения в определенном месте пластинки необходимого количества вещества;
- механическое устройство для передвижения пластинки или измерительного устройства вдоль осей X или Y;

- самописец 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 фотоячейку 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 линейный диапазон.

Методика. Испытуемый раствор и растворы сравнения готовят в соответствии с указаниями в частной статье, используя один и тот же растворитель. На пластинку наносят одинаковый объем каждого раствора и хроматографируют.

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

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

При отсутствии других указаний в частной статье результаты определения считают недействительными, если коэффициент разделения (R_s) между измеряемыми на хроматограмме пиками менее 1.0.

Коэффициент разделения (R_s) вычисляют по формуле:

$$RS = \frac{1.18\,(z_b - z_a)}{b_{0.5a} + b_{0.5b}}$$

$$z_b > z_a,$$

где

z_b, z_a – расстояния вдоль базовой линии между точкой нанесения образца и перпендикулярами, опущенными из вершин двух соседних пиков, в миллиметрах;

$b_{0.5a}$, $b_{0.5b}$ – ширина пиков на половине высоты, в миллиметрах.

В случае установления предельного содержания примесей с помощью фотометрического детектора важным параметром для определения предела обнаружения является отношение сигнал/шум *(S/N)*:

$$\frac{S}{N} = \frac{2H}{h}$$

где

H – высота пика анализируемого компонента на хроматограмме раствора сравнения, измеренная от вершины до базовой линии; базовая линия измеряется при этом в интервале двадцати ширин пика, измеренных на половине его высоты;

h – максимальная амплитуда фонового шума на хроматограмме холостого раствора, наблюдаемая в том же интервале, что и для испытуемого раствора.

ОБОРУДОВАНИЕ

Пластинки. Допускается использование пластинок, приготовленных в промышленных условиях, если они отвечают требованиям раздела *4.1.1. «Реактивы»*, а также выдерживают испытание «Проверка пригодности хроматографической системы», описанное в частной статье.

Хроматографическая камера. В необходимых случаях допускается использование хроматографических камер других типов с описанием их в частных статьях.

Допускаются другие условия активации пластинок, описанные в частных статьях.

МЕТОДИКА

При отсутствии других указаний в частной статье хроматографическое разделение выполняют восходящим способом в насыщенной атмосфере.

Предпочтительнее использовать такие подвижные фазы, которые обеспечивают величины R_f испытуемых соединений в пределах от 0.3 до 0.7.

При отсутствии других указаний в частной статье пятна или полосы наносят на расстоянии не менее 15 мм от нижнего края и не менее 10 мм от боковых краев пластинки.

Слой жидкости в хроматографической камере должен быть таким, чтобы после помещения в него пластинки пятна или полосы находились над уровнем жидкости.

Если условия насыщения хроматографической камеры, нанесения пятен или хроматографирования отличаются от указанных выше, они должны быть описаны в частной статье.

ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Результаты анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) считаются достоверными, если выполняются требования испытания «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора сравнения, используемого для проверки пригодности хроматографической системы, четко делятся пятна указанных в частной статье веществ;

- R_f основного пятна на хроматограмме испытуемого раствора должно быть около величины, указанной в частной статье;

- на хроматограмме раствора сравнения, используемого для проверки чувствительности хроматографической системы, должно быть четко видно пятно.

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ МЕТОДОМ ТСХ

При контроле примесей нецелесообразно включение в частную статью требования отсутствия пятна контролируемой примеси на хроматограмме испытуемого раствора.

Методом ТСХ определяют:
- содержание идентифицируемых примесей;
- общее содержание примесей.

КОНТРОЛЬ ИДЕНТИФИЦИРУЕМЫХ ПРИМЕСЕЙ

Контроль идентифицируемых примесей применяют в тех случаях, когда содержание каких-то конкретных примесей, возникающих в процессе производства препарата или его хранения, должно быть ограничено ввиду их токсичности или по другим соображениям.

При контроле идентифицируемых примесей обычно используют сравнение пятен регламентируемых примесей на хроматограммах испытуемого раствора и растворов сравнения.

Типичная регламентация содержания примеси выглядит в этом случае следующим образом:

«На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительного пятна, расположенного на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения и не превышающего его по величине и интенсивности поглощения или окраски (... %)».

КОНТРОЛЬ ОБЩЕГО СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ

В тех случаях, когда примеси не являются особо токсичными, часто не так важно знать их истинное содержание. Необходимо лишь установить, что это содержание не превосходит определенного уровня. В таких случаях используют метод внутренней нормализации - в качестве растворов сравнения обычно используют растворы самой испытуемой субстанции различной концентрации, а содержание примесей находят в пересчете на эту субстанцию.

В зависимости от количества различных растворов субстанции, наносимых на хроматограмму в виде растворов сравнения, контроль общего содержания примесей может быть одноуровневым, двухуровневым и трехуровневым.

Типичная регламентация содержания примеси в одноуровневом варианте указывается следующим образом:

«На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного пятна, не должно превышать по величине и интенсивности поглощения или окраски пятно на хроматограмме раствора сравнения (... %)».

Типичная регламентация содержания примеси в двухуровневом варианте выглядит следующим образом:

«На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного пятна, не должно превышать по величине и интенсивности поглощения или окраски основное пятно на хроматограмме раствора сравнения 1 (... %), и только одно пятно может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения 2 (... %)».

Типичная регламентация содержания примеси в трехуровневом варианте выглядит следующим образом:

«На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного пятна, не должно превышать по величине и интенсивности поглощения или окраски основное пятно на хроматограмме раствора сравнения 1 (... %), и только одно пятно может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения 2(... %), и не более чем ...пятен могут быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения 3 (... %)».

В двух- и трехуровневом вариантах возможна регламентация и общей суммы примесей.

2.2.28. ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Газовая хроматография (ГХ) - это метод хроматографического разделения, основанный на разности распределения веществ между двумя несмешивающимися фазами, в котором газ-носитель, являющийся подвижной фазой, проходит через неподвижную фазу, находящуюся в колонке. Метод применяют к летучим при нагревании веществам или их производным.

Газовая хроматография основана на механизмах адсорбции и/или распределения.

ОБОРУДОВАНИЕ

Оборудование состоит из устройства ввода проб (инжектора), хроматографической колонки, помещенной в печь, детектора и регистрирующей системы (интегратора и самописца). Газ-носитель проходит с заданной скоростью через устройство ввода пробы, колонку, а затем через детектор.

Определение проводят при постоянной температуре или в соответствии с заданной температурной программой.

УСТРОЙСТВО ВВОДА ПРОБ (ИНЖЕКТОРЫ)

Прямое введение растворов является обычным способом инжекции при отсутствии других указаний в частной статье. Пробу вводят с помощью шприца или инъекционного клапана либо непосредственно в верхнюю часть колонки, либо в испарительную камеру, снабженную распылителем.

Введение паровой фазы проводят с помощью статического или динамического устройства ввода проб.

Динамические парафазные устройства ввода проб (очиститель и ловушка) включают распылитель, с помощью которого летучие вещества продувают в колонку, которую выдерживают при низкой температуре. Затем удерживаемые адсорбентом вещества десорбируют в подвижную фазу путем его быстрого нагревания.

Статические парафазные устройства ввода проб включают пробоотборник, термостатирующую нагревательную камеру, в которой выдерживают определенное время закрытые флаконы, содержащие твердые или жидкие пробы, для установления равновесия между летучими компонентами проб и негазообразной и паровой фазами. После установления равновесия заданное количество летучих компонентов во флаконах продувают в газовый хроматограф.

НЕПОДВИЖНЫЕ ФАЗЫ

Типы колонок, заполняемые неподвижной фазой:
- капиллярная колонка из расплавленного кремнезема (кремния диоксида), стенки которой покрыты неподвижной фазой;
- колонка, заполненная инертными частицами, пропитанными неподвижной фазой;
- колонка, заполненная твердой неподвижной фазой.

Капиллярные колонки имеют длину от 5 м до 60 м с внутренним диаметром от 0.1 мм до 0.53 мм. Жидкость или неподвижная фаза, химически связанные с внутренней поверхностью, представляют собой пленку толщиной от 0.1 мкм до 5.0 мкм.

Заполненные колонки из стекла или металла имеют длину от 1 м до 3 м с внутренним диаметром от 2 мм до 4 мм. Неподвижные фазы обычно состоят из пористых полимеров или твердых носителей, пропитанных жидкой фазой.

Во избежание размывания пика при определении полярных соединений на колонках, заполненных неподвижной фазой с низкой пропускной способностью и низкой полярностью, следует использовать инертные носители. Для уменьшения реакционной способности носителей допускается силанизация перед нанесением на их поверхность жидкой фазы. Часто используют промытый кислотой флюс-кальцинированный диатомит (кизельгур). В большинстве случаев применяют носители с размером частиц от 150 мкм до 180 мкм и от 125 мкм до 150 мкм.

ПОДВИЖНЫЕ ФАЗЫ

Время удерживания и четкость пика зависят от скорости движения газа–носителя. Время удерживания прямо пропорционально длине колонки, а коэффициент разделения пропорционален корню квадратному от длины колонки. Скорость газа–носителя через заполненную колонку обычно выражают в миллилитрах в минуту при атмосферном давлении и комнатной температуре. Скорость потока измеряют на выходе детектора либо с помощью калиброванного механического устройства, либо клапанного устройства при рабочей температуре колонки. Линейная скорость газа-носителя через заполненную колонку обратно пропорциональна корню квадратному от внутреннего диаметра колонки для заданного протекающего объема. Скорости потока от 60 мл/мин в колонке с внутренним диаметром 4 мм и 15 мл/мин в колонке с внутренним диаметром 2 мм дают идентичные линейные скорости и, следовательно, сходные времена удерживания.

Для заполненных колонок в качестве газа – носителя обычно используют гелий и азот, а для капиллярных колонок – азот, гелий и водород.

ДЕТЕКТОРЫ

Обычно применяют пламенно-ионизационные детекторы. Допускается использование детекторов электронного захвата, азотно-фосфорных, масс-спектрометрических, по теплопроводимости, инфракрасных спектрометрических с Фурье – преобразованием и других в зависимости от цели анализа.

МЕТОДИКА

Колонку, устройство ввода проб и детектор уравновешивают при температурах и скоростях потока газа до достижения устойчивого исходного состояния в соответствии с указаниями в частной статье. Готовят испытуемый раствор(ы) и раствор(ы) сравнения в соответствии с описанием в частной статье. Растворы не должны содержать твердых частиц.

Используя растворы сравнения, настраивают прибор и подбирают объемы вводимых проб, которые позволяют получить необходимый сигнал. Выполняют повторные введения для проверки сходимости сигнала и проверяют при необходимости число теоретических тарелок.

Вводят растворы и регистрируют результаты хроматографирования. Для проверки сходимости сигнала выполняют повторные введения. Определяют площади пиков анализируемых компонентов. В случае, если коэффициент симметрии, вычисленный, как описано ниже, имеет значение от 0.8 до 1.20, то допускается определение по высоте пиков. При использовании программирования температуры необходимо проводить определение по площадям пиков. При использовании внутреннего стандарта следует удостовериться, что ни один из пиков, относящихся к анализируемому веществу или его примеси, не маскируется пиком внутреннего стандарта.

Из полученных значений вычисляют содержание анализируемого компонента или компонентов. Если указано в частной статье, процентное содержание одного или нескольких компонентов анализируемой пробы определяют посредством вычисления процентной доли площади соответствующего пика или пиков в суммарной площади всех пиков, исключая пики растворителей или добавленных реактивов (метод внутренней нормализации). В этих случаях рекомендуется использование широкодиапазонного усилителя и автоматического интегратора.

Коэффициент симметрии пика может быть вычислен по формуле:

$$\frac{b_{0.05}}{2A},$$

где

$b_{0.05}$ – ширина пика на одной двадцатой высоты пика;

A – расстояние между перпендикуляром, опущенным из максимума пика, и передней границей пика на одной двадцатой высоты пика.

Коэффициент разделения (R_s) может быть вычислен по формуле:

$$R_S = \frac{1.18\,(t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0.5a} + b_{0.5b}}$$

$$t_{Rb} > t_{Ra},$$

где

t_{Rb} и t_{Ra} – расстояния вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляров, опущенных из максимумов двух соседних пиков, в миллиметрах;

$b_{0.5a}$ и $b_{0.5b}$ – ширина пиков на половине их высоты в миллиметрах.

При отсутствии других указаний в частной статье результаты анализа считаются достоверными, если коэффициент разделения для измеряемых пиков на хроматограмме больше 1.0.

Число теоретических тарелок (n) может быть вычислено из данных, полученных в изотермическом режиме, по формуле:

$$n = 5.54 \left(\frac{t_R}{b_{0.5}}\right)^2$$

где

t_R – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика анализируемого вещества, в миллиметрах;

$b_{0.5}$ – ширина пика на половине высоты в миллиметрах.

Коэффициент емкости k' (известный также как коэффициент распределения масс D_m) определяют как:

$$D_m = k' = \frac{КВНФ}{КВПФ} = K \cdot \frac{V_S}{V_m},$$

где

КВНФ – количество растворенного вещества в неподвижной фазе;

КВПФ – количество растворенного вещества в подвижной фазе;

K – равновесный коэффициент распределения;

V_s – объем неподвижной фазы;

V_m – объем подвижной фазы.

Коэффициент емкости компонента может быть определен из данных хроматограммы по формуле:

$$D_m = k' = \frac{t_R - t_{R'}}{t_{R'}},$$

где

t_R – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика анализируемого компонента, в миллиметрах;

t_R – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика неудерживаемого компонента, в миллиметрах.

Отношение сигнал/шум *(S/N)* вычисляют по формуле:

$$S/N = \frac{2H}{h_n},$$

где

H – высота пика соответствующего компонента на хроматограмме, полученной для указанного раствора сравнения;

h_n – абсолютное значение наибольшей флуктуации шума базовой линии на хроматограмме холостого раствора, наблюдаемое на промежутке, равном двадцатикратной ширине на полувысоте пика на хроматограмме раствора сравнения, размещенном равномерно вокруг места расположения пика.

ПАРОФАЗНАЯ ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

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.

Оборудование. Оборудование состоит из газового хроматографа, снабженного устройством для ввода паровой фазы, находящейся над испытуемым образцом. Устройство ввода может быть подсоединено к блоку, автоматически контролирующему и регулирующему давление и температуру. При необходимости используют устройство для удаления растворителей.

Анализируемую пробу вводят в контейнер, снабженный подходящей пробкой и клапанной системой, которая регулирует прохождение газа-носителя. Контейнер помещают в термостатируемую камеру с температурой, устанавливаемой в соответствии со свойствами анализируемого образца.

Пробу выдерживают при заданной температуре в течение времени, достаточном для установления равновесия между твердой или жидкой фазой и паровой фазой.

В контейнер 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 использования хроматографа, специально оснащенного устройством для ввода паровой фазы, возможно также использование герметических шприцов и хроматографа без указанного устройства. В этом случае равновесие устанавливается в отдельной камере, и паровая фаза переносится в колонку с соблюдением необходимых мер предосторожности для предотвращения любых изменений равновесного состава.

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

a) Способ прямой калибровки

В одинаковые контейнеры раздельно помещают анализируемую пробу и каждый из образцов сравнения, приготовленные в соответствии с указаниями в частной статье, избегая контакта между устройством для ввода проб и образцами.

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

b) Способ стандартных добавок

Равные объемы анализируемой пробы помещают в одинаковые, указанные в частной статье, контейнеры. Во все контейнеры, кроме одного, прибавляют указанные количества раствора сравнения, содержащего известную концентрацию анализируемого вещества, для получения ряда образцов, с равномерно увеличивающимися концентрациями этого вещества.

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

Уравнение линейной зависимости рассчитывают методом наименьших квадратов. По полученному уравнению определяют концентрацию анализируемого вещества в испытуемой пробе.

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

c) Способ последовательных отборов

Применение данного способа описывают в частной статье.

Оборудование. Обычно детектирование основано на эффектах ионизации в пламени, теплопроводности, термоионном эффекте или на эффекте захвата электронов. Использование детекторов, основанных на других принципах, требует соответствующего обоснования. При этом следует подробно указывать режим их работы.

МЕТОДИКА

Перед использованием колонка должна быть кондиционирована.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Относительное время удерживания – это отношение времени удерживания анализируемого вещества к времени удерживания вещества, принятого за стандарт.

Идентификацию обычно проводят одним из следующих способов:

1) сравнение времен удерживания анализируемого вещества в испытуемой пробе и растворе сравнения;

2) сравнение относительных времен удерживания анализируемого вещества в испытуемой пробе и растворе сравнения;

3) сравнение хроматограммы испытуемой пробы с хроматограммой раствора сравнения или с хроматограммой, приведенной в частной статье.

Обычно используют первый способ. Второй способ используют при плохой воспроизводимости условий хроматографирования. Третий способ оптимален для препаратов растительного и животного происхождения.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Абсолютная калибровка. При отсутствии других указаний в частной статье испытуемый раствор и раствор сравнения попеременно хроматографируют на газовом хроматографе, получая не менее пяти хроматограмм, в условиях, указанных в частной статье. Для испытуемого раствора и раствора сравнения рассчитывают средние значения площадей или высот пиков анализируемого вещества. По полученным средним значениям рассчитывают концентрацию анализируемого вещества в испытуемом растворе.

Способ внутреннего стандарта. Для каждой хроматограммы сначала рассчитывают отношение площади или высоты пика анализируемого вещества к площади или высоте пика внутреннего стандарта. Полученные отношения усредняют для испытуемого раствора и раствора сравнения и по найденным средним значениям определяют концентрацию анализируемого вещества в испытуемом растворе.

КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ

Для контроля примесей обычно используют следующие подходы.

1. Количественное определение примеси с использованием раствора сравнения с известной концентрацией примеси (обычно в варианте абсолютной калибровки). Такой подход предполагает одинаковый отклик примеси в присутствии и в отсутствии основного вещества.

2. Способ внутренней нормализации. Такой подход предполагает выполнение линейности в широком диапазоне и может потребовать учета различий в откликах примеси и основного вещества. Его часто применяют для определения суммы примесей. При этом сумму площадей всех пиков на хроматограмме (без учета пика растворителя) принимают за 100 % и содержание каждой конкретной примеси или суммы примесей находят как долю площади пика этой примеси или суммы площадей пиков примесей в общей сумме площадей всех пиков на хроматограмме.

3. Сравнение с разбавленным раствором основного вещества.

4. Способ стандартных добавок. К анализируемой пробе прибавляют известное количество примеси. По данным хроматографирования испытуемой пробы и испытуемой пробы с добавкой определяют содержание примеси. Для повышения точности возможно использование способа внутреннего стандарта.

УСЛОВИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В методике рекомендуется указывать следующие условия анализа:

- размеры хроматографической колонки и материал, из которого она изготовлена;
- тип неподвижной фазы и ее количество;
- тип твердого носителя и размер его частиц;
- температуру колонки, испарителя и детектора;
- газ-носитель и его расход;
- тип детектора;
- необходимость использования автосамплера;
- коэффициент деления потока (для капиллярных колонок).

Если введение пробы осуществляется не в испари-

тель, а непосредственно в колонку, следует давать соответствующее указание в методике, приведенной в частной статье.

Пригодность хроматографической системы. Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Данный тест обычно проводят с использованием растворов сравнения.

При отсутствии других указаний в частной статье хроматографическая система считается пригодной при выполнении следующих условий:

- относительные времена удерживания указанных веществ должны быть около регламентируемых значений;
- число теоретических тарелок (эффективность хроматографической системы), рассчитанное по указанному пику, должно быть не менее регламентируемой величины;
- коэффициент разделения указанных пиков должен быть не менее указанной величины;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для высоты или площади указанного пика или их отношений к высоте или площади внутреннего стандарта из хроматограмм раствора сравнения, должно быть не более регламентируемой величины; для расчета относительного стандартного отклонения используют данные пяти параллельных хроматограмм; если требуемое относительное стандартное отклонение превышает 2.0 %, его расчет проводят, используя данные шести или более параллельных хроматограмм;
- коэффициент симметрии указанного пика, рассчитанный из хроматограмм раствора сравнения, должен быть в пределах, указанных в частной статье.

Для обеспечения выполнения требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы» допускается модификация хроматографических условий, описанных в частной статье (изменение температуры термостата колонок и/или расход газа-носителя).

ПАРОФАЗНАЯ ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Оборудование. Для качественного и полуколичественного анализа возможно использование других способов ввода паровой фазы в хроматографическую колонку.

2.2.29. ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Жидкостная хроматография (ЖХ) – это метод хроматографического разделения, основанный на разности распределения веществ между двумя несмешивающимися фазами, в котором жидкость, являющаяся подвижной фазой, проходит через неподвижную фазу, находящуюся в колонке.

Жидкостная хроматография основана на механизмах адсорбции, распределения, ионного обмена или разделения по размерам молекул.

ОБОРУДОВАНИЕ

Оборудование состоит из насосной системы, устройства ввода проб, хроматографической колонки (допускается использование термостата для колонки), детектора и регистрирующего устройства (интегратора и самописца).

Подвижная фаза, обычно подаваемая под давлением из одной или нескольких емкостей, протекает через устройство ввода пробы, колонку, а затем через детектор с заданной скоростью.

НАСОСНАЯ СИСТЕМА

В ЖХ насосная система необходима для доставки подвижной фазы с постоянной скоростью потока. Перепады давления должны быть сведены к минимуму, например, путем прохождения растворителя под давлением через демпферное устройство. Система труб и соединений должны выдерживать давление, развиваемое насосной системой. Допускается использование в ЖХ насосов, оснащенных устройством для «прокачки» пузырьков захваченного воздуха.

Микропроцессоры, представляющие собой контролирующую систему, подают подвижную фазу или постоянного (изократическое элюирование), или переменного (градиентное элюирование) состава в соответствии с задаваемой программой. В случае градиентного элюирования насосные системы доставляют из нескольких резервуаров растворители, смешивание которых происходит либо при низком, либо высоком давлении, создаваемом насосами.

УСТРОЙСТВО ВВОДА ПРОБ (ИНЖЕКТОРЫ)

Пробу раствора вводят в движущуюся подвижную фазу в верхнюю часть колонки или рядом с ней с помощью устройства ввода проб, работающего при высоком давлении. Используют закрепленные петли и устройство с меняющимся объемом, которые действуют вручную или автоматически. Заполнение петель вручную снижает точность введения объема.

НЕПОДВИЖНЫЕ ФАЗЫ

Типы неподвижных фаз, применяемых в ЖХ:

- силикагель, алюминия оксид или пористый графит, используемые в нормально-фазовой хроматографии, в которой разделение основано на разности в адсорбции и / или массовом распределении;

- смолы или полимеры с кислотными или основными группами, используемые в ионно-обменной хроматографии, в которой разделение основано на конкуренции между разделяемыми ионами и ионами, находящимися в подвижной фазе;

- пористый силикагель или полимеры, используемые в эксклюзионной хроматографии, в которой разделение происходит в соответствии с размерами молекул;

- химически модифицированные носители, приготовленные из полимеров, кремнезема или пористого графита и используемые в обращенно-фазовой ЖХ, в которой разделение основано, главным образом, на распределении молекул между подвижной и неподвижной фазами;

- специальные химически модифицированные неподвижные фазы такие, как, например, целлюлоза или производные амилозы, протеины или пептиды, циклодекстрины и т.д., используемые для разделения энантиомеров (хиральная хроматография).

В большинстве случаев механизм разделения основан на использовании в качестве неподвижной фазы химически модифицированного кремнезема, а в качестве подвижной фазы - полярных растворителей. На поверхности носителя, такого, как, например, кремнезем имеются силанольные группы, которые, взаимодействуя с различными силановыми реагентами, образуют ковалентно связанные силилированные производные, покрывающие различное число активных центров на его поверхности. Природа функционально привитой фазы является важным параметром, определяющим разделительные свойства хроматографической системы.

Наиболее часто используют следующие функционально привитые фазы:

октил	$-Si-[CH_2]_7-CH_3$	C_8
октадецил	$-Si-[CH_2]_{17}-CH_3$	C_{18}
фенил	$-Si-[CH_2]_n-C_6H_5$	C_6H_5
цианопропил	$-Si-[CH_2]_3-CN$	CN
аминопропил	$-Si-[CH_2]_3-NH_2$	NH_2
диол	$-Si-[CH_2]_3-O-CH(OH)-CH_2-OH$	

Силикагель, являющийся носителем в обращенно-фазовых колонках, должен быть устойчивым в подвижных фазах при значении pH в области от 2.0 до 8.0 при отсутствии других указаний производителя. Колонки, содержащие пористый графит или частицы полимерных материалов, таких, как, например, сополимер стирола с дивинилбензолом, устойчивы в более широкой области pH.

В определенных случаях в нормально-фазовой хроматографии применяют неполярную подвижную фазу, а в качестве неподвижной фазы - немодифицированный кремнезем, пористый графит или полярный химически модифицированный кремнезем с такими группами как, например, цианопропил или диол.

Размеры частиц для большинства используемых неподвижных фаз должны быть от 3 мкм и 10 мкм. Частицы могут иметь сферическую или неправильную форму, различную пористость и удельную поверхность. Данные параметры оказывают влияние на хроматографическое поведение неподвижных фаз. В случае обращенных фаз дополнительным фактором является природа неподвижной фазы и степень связывания активных центров, например, содержание углерода или эндкепирование (силилирование оставшихся силанольных групп). Наличие остаточных силанольных групп обусловливает размытость пиков, особенно основных веществ.

Для аналитической хроматографии используют колонки из нержавеющей стали различной длины и внутреннего диаметра при отсутствии других указаний в частной статье.

Колонки с внутренним диаметром менее 2 мм часто относят к микроколонкам. Температура подвижной фазы и колонки должна быть постоянной в течение анализа. Чаще всего разделение проводят при комнатной температуре, допускается нагревание колонки для повышения ее эффективности, но не более 60 °C из-за возможности уменьшения потенциала неподвижной фазы или изменения состава подвижной фазы.

ПОДВИЖНЫЕ ФАЗЫ

Для нормально-фазовой хроматографии применяют менее полярные растворители. Присутствие воды в подвижной фазе следует строго контролировать для получения воспроизводимых результатов. В обращенно-фазовой ЖХ применяют водные подвижные фазы с органическими модификаторами и без них.

Компоненты подвижной фазы обычно фильтруют для удаления частиц с размером более 0.45 мкм. Многокомпонентные подвижные фазы готовят, отмеряя требуемые объемы (если массы не определены) индивидуальных компонентов с последующим их смешиванием. Допускается подача растворителей с помощью индивидуальных насосов, количество растворителей и их смешивание в необходимых пропорциях контролируют посредством дозирующих клапанов. Растворители обычно дегазируют перед подкачкой либо путем продувания гелием, либо обработкой ультразвуком, либо использованием ряда мембранвакуумных модулей во избежание образования пузырьков газа в детекторной ячейке.

При применении ультрафиолетового детектора растворители для приготовления подвижной фазы должны быть свободными от стабилизаторов и прозрачными при регистрируемой длине волны. Растворители и другие используемые компоненты должны быть приемлемого качества. При необходимости pH регулируют, используя только водный компонент подвижной фазы. При использовании буферных растворов для предотвращения кристаллизации солей по окончании хроматографирования систему промывают достаточным количеством смеси воды и органического модификатора подвижной фазы (5 % *об/об*).

Допускается содержание в подвижной фазе других компонентов, например, таких как противоион в ионно-парной хроматографии или хиральный селектор для хроматографии, использующей оптически неактивную неподвижную фазу.

ДЕТЕКТОРЫ

Наиболее часто в качестве детекторов применяют спектрофотометры в ультрафиолетовой и видимой области, включающие диодный набор детекторов. Допускается использование флуоресцентных спектрофотометров, дифференциальных рефрактометров, электрохимических детекторов, масс-спектрометров, светорассеивающих, радиоактивных и других специальных детекторов.

МЕТОДИКА

Колонку уравновешивают с подвижной фазой и скоростью потока до установления устойчивого исходного состояния при комнатной температуре или температуре, указанной в частной статье. Готовят испытуемый раствор(ы) и раствор(ы) сравнения в соответствии с описанием в частной статье. Растворы не должны содержать твердых частиц.

Используя растворы сравнения, настраивают прибор и подбирают объемы вводимых проб, которые позволяют получить необходимый (адекватный) сигнал. Выполняют повторные введения для проверки сходимости сигнала и проверяют при необходимости число теоретических тарелок.

Вводят растворы и регистрируют результаты хроматографирования. Для проверки сходимости сигнала выполняют повторные введения. Определяют площади пиков анализируемых компонентов. В случае, если коэффициент симметрии, вычисленный, как описано ниже, имеет значение от 0.8 до 1.20, допускается проводить определение по высоте пиков. При использовании градиентного элюирования необходимо проводить определение по площадям пиков. При использовании внутреннего стандарта следует удостовериться, что ни один из пиков анализируемого вещества или его примеси не маскируется пиком внутреннего стандарта.

Из полученных значений вычисляют содержание определяемого компонента или компонентов. Если указано в частной статье, процентное содержание одного или нескольких компонентов анализируемой пробы определяют посредством вычисления процентной доли площади соответствующего пика или пиков к суммарной площади всех пиков, исключая пики растворителей или добавленных реактивов (метод внутренней нормализации). В этих случаях рекомендуется использование широкодиапазонного усилителя и автоматического интегратора.

Коэффициент симметрии пика может быть вычислен по формуле:

$$\frac{b_{0.05}}{2A},$$

где

$b_{0.05}$ - ширина пика на одной двадцатой высоты пика;

A - расстояние между перпендикуляром, опущенным из максимума пика, и передней границей пика на одной двадцатой высоты пика.

Коэффициент разделения (R_s) может быть вычислен по формуле:

$$R_S = \frac{1.18\,(t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0.5a} + b_{0.5b}}$$

$$t_{Rb} > t_{Ra},$$

где

t_{Rb} и t_{Ra} – расстояния вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляров, опущенных из максимумов двух соседних пиков в миллиметрах;

$b_{0.5a}$ и $b_{0.5b}$ – ширина пиков на половине высоты в миллиметрах.

При отсутствии других указаний в частной статье результаты анализа считаются достоверными, если коэффициент разделения для измеряемых пиков на хроматограмме больше 1.0.

Число теоретических тарелок (n) может быть вычислено из данных, полученных в изократическом режиме, по формуле:

$$n = 5.54\left(\frac{t_R}{b_{0.5}}\right)^2$$

где

t_R – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика анализируемого вещества в миллиметрах;

$b_{0.5}$ – ширина пика на половине высоты в миллиметрах.

Коэффициент емкости k' (известный также как коэффициент распределения масс D_m) определяют как:

$$D_m = k' = \frac{КВНФ}{КВПФ} = K \cdot \frac{V_S}{V_m},$$

$$t_{Rb} > t_{Ro},$$

где

КВНФ – количество растворенного вещества в неподвижной фазе;

КВПФ – количество растворенного вещества в подвижной фазе;

K – равновесный коэффициент распределения;

V_s – объем неподвижной фазы;

V_m – объем подвижной фазы.

Коэффициент емкости компонента может быть определен из данных хроматограммы по формуле:

$$D_m = k' = \frac{t_R - t_{R'}}{t_{R'}},$$

где

t_R – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика анализируемого компонента в миллиметрах;

$t_{R'}$ – расстояние вдоль базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика неудерживаемого компонента в миллиметрах.

Отношение сигнал/шум (S/N) рассчитывают по формуле:

$$S/H = \frac{2H}{h_n},$$

где

H – высота пика соответствующего компонента на хроматограмме, полученной для указанного раствора сравнения;

h_n – абсолютное значение наибольшей флуктуации шума базовой линии на хроматограмме холостого раствора, наблюдаемое на промежутке, равном двадцатикратной ширине на полувысоте пика на хроматограмме раствора сравнения, размещенном равномерно вокруг места расположения пика.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Относительное время удерживания — это отношение времени удерживания анализируемого вещества к времени удерживания вещества, принятого за стандарт.

Идентификацию обычно проводят одним из следующих способов:

1) сравнение времен удерживания анализируемого вещества в испытуемой пробе и растворе сравнения;

2) сравнение относительных времен удерживания анализируемого вещества в испытуемой пробе и растворе сравнения;

3) сравнение хроматограммы испытуемой пробы с хроматограммой раствора сравнения или хроматограммой, приведенной в частной статье.

Обычно используют первый способ. Второй способ целесообразно использовать, если невозможно воспроизвести условия хроматографирования. Третий способ может применяться для препаратов растительного и животного происхождения.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Абсолютная калибровка. При отсутствии других указаний в частной статье, испытуемый раствор и раствор сравнения попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе, получая не менее пяти хроматограмм, в условиях, указанных в частной статье. Для испытуемого раствора и раствора сравнения рассчитывают средние значения площадей или высот пиков анализируемого вещества. По полученным средним значениям рассчитывают концентрацию анализируемого вещества в испытуемом растворе.

Способ внутреннего стандарта. Для каждой хроматограммы сначала рассчитывают отношение площади или высоты пика анализируемого вещества к площади или высоте пика внутреннего стандарта. Полученные отношения усредняют для испытуемого раствора и раствора сравнения и по найденным средним значениям определяют концентрацию анализируемого вещества в испытуемом растворе.

КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ

Для контроля примесей обычно используют следующие подходы.

1. Количественное определение примеси с использованием раствора сравнения с известной концентрацией примеси (обычно в варианте абсолютной калибровки). Такой подход предполагает одинаковый отклик примеси в присутствии и в отсутствии основного вещества.

2. Способ внутренней нормализации. Такой подход предполагает выполнение линейности в широком диапазоне и может потребовать учета различий в откликах примеси и основного вещества. Его часто применяют для определения суммы примесей. При этом сумму площадей всех пиков на хроматограмме (без учета пика растворителя) принимают за 100 % и содержание каждой конкретной примеси или суммы примесей находят как долю площади пика этой примеси или суммы площадей пиков примесей в общей сумме площадей всех пиков на хроматограмме.

3. Сравнение с разбавленным раствором основного вещества.

4. Способ стандартных добавок. К анализируемой пробе добавляют известное количество примеси. По данным хроматографирования испытуемой пробы и испытуемой пробы с добавкой определяют содержание примеси. Для повышения точности возможно использование способа внутреннего стандарта.

УСЛОВИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В методике рекомендуется указывать следующие условия анализа:

- размеры хроматографической колонки и материал, из которого она изготовлена;
- тип неподвижной фазы и при необходимости ее коммерческую марку;
- размер частиц неподвижной фазы;
- при использовании предколонки те же сведения указываются для нее;
- температуру колонки;
- скорость потока и состав подвижной фазы;
- в случае использования градиента – программу его изменения;
- тип детектора.

Пригодность хроматографической системы. Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы». Данный тест обычно проводят с использованием растворов сравнения.

При отсутствии других указаний в частной статье, хроматографическая система считается пригодной при выполнении следующих условий:

– относительные времена удерживания указанных веществ должны быть около указанных значений;
– число теоретических тарелок (эффективность хроматографической системы), рассчитанное по указанному пику, должно превышать предельное приведенное значение;
– коэффициент разделения указанных пиков, рассчитанный из хроматограмм раствора сравнения, должен превышать указанную величину;
– относительное стандартное отклонение, рассчитанное для высоты или площади указанного пика или их отношений к высоте или площади, или высоте пика внутреннего стандарта из хроматограмм раствора сравнения, должно быть меньше указанной величины; для расчета относительного стандартного отклонения используют данные обычно пяти параллельных хроматограмм;
– коэффициент симметрии указанного пика, рассчитанный из хроматограмм раствора сравнения, должен быть в пределах, указанных в частной статье.

Для обеспечения выполнения требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы» допускается модификация хроматографических условий, описанная в частной статье.

2.2.31. ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ОБЩИЙ ПРИНЦИП

Под действием электрического поля заряженные частицы, растворенные или взвешенные в растворе электролита, мигрируют в направлении электрода, несущего противоположный заряд. При гель-электрофорезе движение частиц затруднено вследствие их взаимодействия с окружающей матрицей геля, действующей как молекулярное сито. Противоположные взаимодействия электрического поля и молекулярного сита приводят к дифференциации скоростей движения частиц в соответствии с их размерами, формами и зарядами. В процессе электрофореза макромолекулы смеси вследствие различия физико-химических свойств мигрируют с разной скоростью, разделяясь таким образом на дискретные фракции. Электрофоретическое разделение можно проводить в системах без носителей (например, свободное разделение раствора в капиллярном электрофорезе) и в стабилизированной среде такой как, например, тонкослойные пластинки, пленки или гели.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ СО СВОБОДНОЙ ИЛИ С ПОДВИЖНОЙ ГРАНИЦЕЙ

Данный метод используется, главным образом, для определения электрофоретической подвижности, являющейся экспериментальной непосредственно измеряемой и воспроизводимой характеристикой веществ. Обычно этот метод применяют для веществ с высокой относительной молекулярной массой, обладающих низкой способностью к диффузии. На начальной стадии местоположение границы определяют такими физическими методами, как рефрактометрия и кондуктометрия. После приложения заданного электрического поля в течение точно измеренного времени отмечают новые границы и их относительное местоположение. Следует подобрать такие условия, при которых возможно определение числа границ, соответствующих количеству присутствующих компонентов.

ЗОННЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ НА НОСИТЕЛЕ

Для данного метода требуются только малые количества вещества.

Природа носителя, такого как, например, бумага, агаровый гель, ацетатцеллюлоза, крахмал, агароза, метакриламид, смешанный гель, вносит дополнительные факторы, влияющие на подвижность:

a) из-за наличия каналов в носителе кажущееся расстояние, пройденное веществом, меньше истинного расстояния;

b) некоторые носители электрически не нейтральны. При использовании в качестве среды стационарной фазы возможен, иногда, значительный рост электроэндоосмотического потока;

c) незначительное нагревание из-за теплового действия тока может вызвать некоторое испарение жидкости из среды носителя, который, благодаря капиллярности, заставляет раствор двигаться от краев к центру, что приводит к постепенному увеличению ионной силы раствора.

Таким образом, скорость движения зависит от четырех главных факторов: подвижности заряженных частиц, электро-эндоосмотического потока, потока испарения и напряженности поля. Следовательно, необходимо работать в точно определенных экспериментальных условиях и использовать, по возможности, стандартные вещества.

Прибор для электрофореза состоит из:

- *источника постоянного тока*, напряжение которого можно контролировать и, желательно, стабилизировать;

- *электрофоретической камеры*. Обычно она представляет собой прямоугольную камеру, изготовленную из стекла или жесткого пластика. Камера состоит из двух изолированных отделений, анодного и катодного, заполненных электролитом. В каждое отделение погружают электрод, например, платиновый или графитовый. Их присоединяют изолированной цепью к соответствующим клеммам источника тока для образования анода и катода. Уровень жидкости в обоих отделениях должен быть одинаковым для предотвращения сифонного сброса.

Электрофоретическая камера снабжена герметической крышкой, которая поддерживает влажно - насыщенную атмосферу в течение всего процесса и уменьшает испарение растворителя. При снятии крышки срабатывает механизм безопасного отключения электроэнергии. Если напряжение, измеренное поперек полосы, превышает 10 В, то следует охладить носитель.

- *устройства носителей:*

Электрофорез на полоске. Каждый конец несущей полоски, предварительно смоченной тем же электролитом, погружают в электродную камеру, натягивают и закрепляют соответствующим держателем для предотвращения диффузии электролита. В качестве держателя может быть использована горизонтальная рамка, обратная V-образная подставка или однородная поверхность с точками контакта через определенные интервалы.

Гель-электрофорез. Прибор состоит, по существу, из стеклянной пластинки (например, предметное стекло микроскопа), на всей поверхности которой осажден прочно прикрепленный слой геля одинаковой толщины. Связь между гелем и электролитом осуществляется различными путями в зависимости от типа используемого прибора. Следует принять меры для предупреждения конденсации влаги или высыхания твердого слоя.

- *измерительного прибора или регистрирующего средства.*

Методика. Раствор электролита помещают в электродные отделения. Носитель, импрегнированный раствором электролита, помещают в электрофоретическую ячейку в соответствии с условиями, описанными для используемого типа прибора. Устанавливают стартовую линию и наносят образец. Подают электрический ток в течение указанного времени. После отключения электрического тока, носитель вынимают из ячейки, сушат и проявляют.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ НА КОЛОНКАХ С ПОЛИАКРИЛАМИДНЫМ ГЕЛЕМ

При электрофорезе на колонках с полиакриламид-

ным гелем неподвижной фазой является гель, приготовленный из смеси акриламида и N, N'-метиленбисакриламида. Колонку с гелем получают в трубках длиной 7.5 см и внутренним диаметром 0.5 см, используя один и тот же раствор.

Прибор. Прибор состоит из двух, вертикально установленных друг над другом, резервуаров с буферными растворами. Резервуары изготавливают из подходящего материала, такого как, например, полиметилметакрилат. Каждый резервуар снабжен платиновым электродом. Электроды присоединяют к источнику тока, что позволяет проводить эксперимент либо при постоянном электрическом токе, либо при постоянном напряжении. В основании верхнего резервуара имеется определенное число держалок, равноудаленных от электрода.

Методика. Обычно перед полимеризацией растворы дегазируют, а полученные гели используют сразу после приготовления. Смесь для получения геля готовят в соответствии с ранее приведенным описанием. Смесь наливают в стеклянные трубки с притертыми у основания пробками до одинакового уровня, не достигая около 1 см от верхнего края трубки и избегая образования пузырьков воздуха. На смесь геля наслаивают *воду Р*, чтобы исключить попадание воздуха, и оставляют для затвердевания. Гелеобразование обычно требует около 30 мин и завершается, когда между гелем и водным слоем появляется четкая граница раздела. Удаляют водный слой. Нижний резервуар заполняют указанным буферным раствором. Колонки открывают и устанавливают в держатели верхнего резервуара таким образом, чтобы дно колонок погружалось в буферный раствор нижнего резервуара. Колонки осторожно заполняют указанным буферным раствором. Готовят испытуемый и стандартный растворы, содержащие маркерный краситель, уплотняют путем растворения в них, например, *сахарозы Р*. Полученные растворы наслаивают на поверхность геля, используя для каждого раствора отдельную колонку. Верхний резервуар наполняют тем же буферным раствором. Подключают электроды к источнику тока, электрофорез проводят при указанной температуре и указанном постоянном напряжении или постоянном токе. Источник питания отключают, когда маркерный краситель почти переходит в нижний резервуар. Каждую колонку сразу же вынимают из прибора и выдавливают гель. Определяют положение полос на электрофореграмме в соответствии с описанием в частной статье.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ С НАТРИЕМ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА (ДСН-ПАГ)

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

Цель. Аналитический гель-электрофорез является подходящим методом, с помощью которого идентифицируют и определяют однородность белков в лекарственных средствах. Метод обычно используют для оценки молекулярных масс белковых субъединиц, а также для определения их состава в очищенных белках.

Готовые гели и реагенты широко доступны на рынке и могут быть использованы вместо описанных в данной статье при условии, что они дают эквивалентные результаты и отвечают требованиям, приведенным в разделе «Валидация испытаний».

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

Ситовые свойства полиакриламидных гелей обусловлены трехмерной сеткой волокон или пор, образующихся благодаря бифункциональным бисакриламидным поперечным связям между соседними полиакриламидными цепями. Процесс полимеризации катализирует система, генерирующая свободные радикалы, которая состоит из аммония персульфата и тетраметилэтилендиамина.

При увеличении в геле концентрации акриламида в геле, эффективность размера пор уменьшается. Эффективность размера пор геля определяется его ситовыми свойствами, то есть, его сопротивлением миграции макромолекул. Допускаются только определенные пределы концентрации акриламида. При высоких концентрациях акриламида гели намного легче разрушаются и труднее обрабатываются. При уменьшении размера пор геля уменьшается и скорость движения белка через гель. Регулируя размеры пор геля путем подбора концентрации акриламида, можно повысить эффективность разделения белка. Таким образом, данный гель характеризуется соответствующим составом акриламида и бисакриламида.

Кроме состава геля, важной составляющей электрофоретической подвижности является строения белка. В случае белков электрофоретическая подвижность зависит от значения pK заряженных групп и размера молекулы. На нее влияют тип, концентрация и pH буфера, температура и напряженность поля, а также природа носителя.

ДЕНАТУРИРУЮЩИЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ

Данный метод является примером анализа мономерных полипептидов с молекулярной массой от 14 000 до 100 000 дальтон. Можно расширить эту область молекулярных масс применением различных

методов (например, используя градиентные гели, специфические буферные системы), но эти приемы не рассматриваются в данной статье.

Денатурирующий электрофорез в полиакриламидном геле с применением натрия додецилсульфата (ДСН-ПАГ) является наиболее общим методом электрофореза, применяемого для оценки фармацевтического качества белковых продуктов. Обычно, электрофорез белков проводят в полиакриламидных гелях в условиях, обеспечивающих диссоциацию белков на отдельные полипептидные субъединицы и минимальную их агрегацию. Перед нанесением на гель белки, как правило, подвергают диссоциации, нагревая их с сильным анионным детергентом натрия додецилсульфатом (ДСН). Денатурированные полипептиды, связываясь с ДСН, приобретают отрицательный заряд с постоянным отношением заряда к массе, независимо от типа белка. Вследствие того, что количество связанного ДСН почти всегда пропорционально молекулярной массе полипептида и не зависит от его последовательности, ДНС – полипептидные комплексы мигрируют в полиакриламидном геле с подвижностями, зависящими от размера полипептида.

Электрофоретические подвижности полученных детергент – полипептидных комплексов находятся в такой же функциональной зависимости от их молекулярных масс. Как и предполагалось, миграция ДСН – комплексов происходит к аноду, причем комплексы с низкими молекулярными массами мигрируют быстрее, чем с высокими молекулярными массами. Следовательно, молекулярная масса белка может быть оценена по его относительной подвижности в калиброванном ДСН-ПАГ. Нахождение одиночной полосы в таком геле является критерием чистоты.

Однако, модификация полипептидного остова путем N- или O- гликозилирования оказывает значительное воздействие на кажущуюся молекулярную массу белка поскольку натрия додецилсульфат не связывается с карбогидратным компонентом так, как с полипептидным. Поэтому постоянное отношение заряда к массе не сохраняется. Кажущаяся молекулярная масса белков, подверженных посттрансляционным модификациям, не является истинным отражением массы полипептидной цепи.

Восстановительные условия. Полипептидные субъединицы и трехмерная структура белка поддерживаются, в основном, благодаря наличию дисульфидных связей. Целью ДСН -ПАГ анализа в восстановительных условиях является разрушение этой структуры путем восстановления дисульфидных связей. При обработке 2-меркаптоэтанолом или дитиотреитолом (ДТТ) происходит полная денатурация и диссоциация белков, приводящих к разворачиванию полипептидного остова с последующим комплексообразованием с натрия додецилсульфатом. В этих условиях молекулярную массу полипептидных субъединиц можно рассчитать по линейной регрессии в присутствии подходящих молекулярно-массовых стандартов.

Невосстановительные условия. Для некоторых анализов полная диссоциация белка на *пептидные* субъединицы не желательна. Если белок не обрабатывать восстанавливающими агентами, такими как 2-меркаптоэтанол или ДТТ, то дисульфидные ковалентные связи остаются неповрежденными, сохраняя при этом его олигомерные формы. Олигомерные ДСН – белок комплексы мигрируют более медленно, чем их ДСН - полипептидные единицы. Кроме того, невосстановленные белки не могут быть полностью насыщены ДСН и, следовательно, не могут связывать детергент в постоянном массовом отношении. Поэтому молекулярно-массовые *определения* таких молекул при помощи метода ДСН - ПАГ менее точны, чем анализ полностью денатурированных полипептидов, так как для адекватных сравнений необходимо наличие стандартов, имеющих такую же конфигурацию, что и неизвестные белки. Однако окрашивание единственной полосы в таком геле является критерием чистоты.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В ГЕЛЕ С ПРЕРЫВИСТОЙ БУФЕРНОЙ СИСТЕМОЙ

Наиболее широко применяемый электрофоретический метод для характеристики сложных смесей белков включает использование прерывистой буферной системы, состоящей из двух различных гелей: разрешающего или разделяющего (нижнего) геля и концентрирующего (верхнего) геля. Гели отличаются пористостью, значением pH и ионной силой. Кроме того, в гелях и электродных буферах используются ионы с разной подвижностью. Буферная дискретность приводит к концентрированию большого объема образцов в концентрирующем геле, что приводит к улучшению разрешения. При прохождении тока через испытуемый раствор напряжение падает, что приводит к переносу белков в концентрирующий гель. Ионы глицината из электродного буфера следуют за белками в концентрирующий гель. Быстро образуется область подвижной границы с высокоподвижными хлорид-ионами впереди и относительно медленными глицинат-ионами сзади. Возникает локализованный высоковольтный градиент между фронтами лидирующих и отстающих ионов, приводящий к образованию тонкой зоны ДСН – протеин комплексов (концентрирование) и их миграции между фазами хлорида и глицината. В широких пределах, независимо от высоты нанесенного образца, все ДСН – белки конденсируются в очень узкую область и проникают в разрешающий гель в виде четко обозначенной, тонкой зоны с высокой плотностью белка. Крупнопористый концентрирующий гель не препятствует миграции большин-

ства белков и служит, главным образом, антиконвекционной средой. На поверхности раздела концентрирующего и разрешающего гелей движение белков резко замедляется, что обусловлено ограничивающими размерами пор разрешающего геля. Иногда в разрешающем геле движение белков продолжает замедляться из-за ситовых свойств матрицы.

Ионы глицината догоняют белки, которые затем движутся в пространстве постоянного pH, образованного трис(гидроксиметил)аминометаном и глицином.

Молекулярно-ситовые свойства матрицы разделяют ДСН – полипептидные комплексы по их молекулярным массам.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВЕРТИКАЛЬНЫХ ПРЕРЫВИСТЫХ БУФЕРНЫХ ДСН-ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

Сборка кассет, формирующих гель. Две стеклянные пластины (например, размером 10 см x 8 см), политетрафторэтиленовый гребень, две прокладки и силиконовые трубки (например, диаметром 0.6 мм x 35 см) моют мягким детергентом и промывают обильно водой, а затем сушат бумажной салфеткой или тканью. Прокладки и трубки смазывают несиликоновой смазкой. Прокладки укладывают вдоль каждой из двух коротких сторон стеклянной пластины на расстоянии 2 мм от краев и 2 мм от края длинной стороны, соответствующей нижней части геля. Используя одну прокладку как основу, укладывают трубку на стеклянную пластину. Осторожно сворачивают трубку до нижней части прокладки и протягивают ее вдоль длинной стороны стеклянной пластины. Придерживая одним пальцем трубку вдоль длинной стороны, снова сворачивают ее и укладывают на короткие стороны стеклянной пластины, используя прокладку в качестве направляющей. Накрывают второй стеклянной пластиной, выравнивая по одной линии, и сильно сжимают форму руками. На каждой из двух коротких сторон матрицы закрепляют по два зажима, а по длинной стороне осторожно устанавливают четыре зажима, формируя таким образом основание матрицы. Следует убедиться, что трубка, проложенная вдоль края стеклянных пластинок не выдавлена при закреплении зажимов. Форма готова для заливки геля.

Приготовление геля. В прерывистый буферный ДСН полиакриламидный гель рекомендуют сначала налить разрешающий гель, дать ему затвердеть, а затем наливают концентрирующий гель, поскольку буфер и состав двух гелей в акриламиде-бисакриламиде pH различен.

Приготовление разрешающего геля. В конической колбе готовят соответствующий объем раствора, содержащего необходимую концентрацию акриламида для приготовления разрешающего геля, используя значения, приведенные в таблице 2.2.31.-1. Компоненты смешивают в указанном порядке. При необходимости, перед добавлением раствора аммония персульфата и тетраметилэтилендиамина (ТЕМЕД) раствор фильтруют под вакуумом через ацетатцеллюлозную мембрану (диаметр пор 0.45 мкм). Раствор держат под вакуумом, вращая фильтрующее устройство до прекращения образования в растворе пузырьков. Добавляют необходимое количество раствора аммония персульфата и ТЕМЕД в соответствии с указаниями в таблице 2.2.31.-1., взбалтывают и немедленно выливают в зазор между двумя стеклянными пластинками матрицы. Оставляют пространство, достаточное для концентрирующего геля (длина зубьев гребня плюс 1 см). Используя заостренную стеклянную пипетку, осторожно наслаивают насыщенный водою раствор изобутанола. Оставляют гель в вертикальном положении при комнатной температуре для полимеризации.

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

В конической колбе готовят соответствующий объем раствора, содержащего требуемую концентрацию акриламида, используя значения, приведенные в таблице 2.2.31.-2. Компоненты смешивают в указанном порядке. При необходимости, перед добавлением раствора аммония персульфата и ТЕМЕД, раствор фильтруют под вакуумом через ацетатцеллюлозную мембрану (диаметр пор 0.45 мкм); держат раствор под вакуумом, вращая фильтрационное устройство до прекращения образования в растворе пузырьков.

Добавляют необходимое количество раствора аммония персульфата и ТЕМЕД в соответствии с указаниями в таблице 2.2.31.-2., взбалтывают и немедленно выливают в зазор между двумя стеклянными пластинками матрицы прямо на поверхность полимеризованного разрешающего геля. Сразу же в концентрирующий гель осторожно, не допуская поглощения воздуха, вставляют чистый политетрафторэтиленовый гребень. Добавляют концентрирующий гель для полного заполнения пространства гребня. Оставляют гель в вертикальном положении при комнатной температуре для полимеризации.

Установка геля в прибор для электрофореза и электрофоретическое разделение. После завершения полимеризации (около 30 мин) осторожно удаляют политетрафторэтиленовый гребень. Сразу же промывают стенки водой или *рабочим буферным раствором в системе ДСН – ПАГ* для удаления неполи-

меризованного акриламида. При необходимости, поправляют выступ концентрирующего геля тупой подкожной иглой, надетой на шприц. Снимают зажимы с одной короткой стороны, осторожно вытаскивая трубку, а затем возвращают их на место. Аналогичным образом поступают и с другой короткой стороной. Удаляют трубку с нижней части геля. Гель помещают в прибор для электрофореза. Верхний и нижний резервуары заполняют буферным раствором для электрофореза. С помощью изогнутой подкожной иглы, надетой на шприц, удаляют пузырьки, образующиеся в нижней части геля между стеклянными пластинками. Не следует проводить предварительное испытание геля до нанесения образцов, так как это приводит к нарушению дискретности буферной системы. Перед нанесением образца осторожно споласкивают зазор *рабочим буфером Р для электрофореза в системе ДСН-ПАГ*. Готовят испытуемые растворы и растворы сравнения в рекомендуемых буферах и обрабатывают их в соответствии с указаниями в частной статье. Наносят необходимый объем каждого раствора в бороздки концентрирующего геля. Начинают электрофорез в условиях, рекомендованных в инструкции к прибору. Производители оборудования для ДСН-ПАГ электрофореза могут поставлять гели с различной площадью поверхности и толщиной.

Таблица 2.2.31.-1. - *Приготовление разрешающего геля*

Компоненты раствора	**Объемы компонента (мл) на объем матрицы геля**							
	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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [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 М Трис (pH 8.8) [2]	1.3	2.5	3.8	5.8	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
ТЕМЕД [5]	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02

[1] Раствор акриламида: *30% раствор акриламида-бисакриламида (29:1) Р.*
[2] 1.5 М Трис (pH 8.8): *1.5 М буферный раствор трис-гидрохлорида с pH 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.* Аммоний персульфат доставляет свободные радикалы, ускоряющие полимеризацию акриламида и бисакриламида. Поскольку раствор аммония персульфата медленно разлагается следует еженедельно готовить свежие растворы.
[5] ТЕМЕД: *тетраметилэтилендиамин Р.*

Таблица 2.2.31.-2. *Приготовление концентрирующего геля*

Компоненты раствора	**Объемы компонента (мл) на объем матрицы геля**							
	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 М Трис (pH 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
ТЕМЕД [5]	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.008	0.01

[1] Раствор акриламида: *30% раствор акриламида-бисакриламида (29:1) Р.*
[2] 1.0 М Трис (pH 6.8): *1 М буферный раствор трис-гидрохлорида с pH 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.* Аммоний персульфат доставляет свободные радикалы, ускоряющие полимеризацию акриламида и бисакриламида. Поскольку раствор аммония персульфата медленно разлагается следует еженедельно готовить свежие растворы.
[5] ТЕМЕД: *тетраметилэтилендиамин Р.*

Для достижения оптимального разделения следует варьировать продолжительность проведения электрофореза и силу тока /напряжение в соответствии с инструкцией к прибору. Контролируют продвижение фронта красителя в разрешающий гель. Электрофорез прекращают, когда краситель достигает нижней части геля. Кассету геля вынимают из прибора, снимают стеклянные пластинки, удаляют прокладки, отрезают и отбрасывают концентрирующий гель и немедленно приступают к окрашиванию оставшегося геля.

ОБНАРУЖЕНИЕ БЕЛКОВ В ГЕЛЯХ

Наиболее общим методом окрашивания белков, позволяющего обнаруживать от 1 мкг до 10 мкг белка в одной полосе, является Кумаси окрашивание. Серебряное окрашивание является наиболее чувствительным методом для окрашивания белков в геле. При этом могут быть обнаружены полосы, содержащие от 10 нг до 100 нг белка.

Все стадии окрашивания геля проводят при комнатной температуре в подходящем сосуде при мягком встряхивнии (например, на орбитальной платформе вибратора). При окрашивании геля следует надеть перчатки, так как на нем остаются отпечатки пальцев.

Кумаси окрашивание. Погружают гель в большой избыток *Кумаси окрашивающего раствора Р* и оставляют в покое не менее чем на 1 час. Затем окрашивающий раствор сливают.

Гель промывают большим количеством *промывающего раствора Р*. Промывающий раствор меняют до тех пор, пока окрашенные белковые полосы не будут четко различимыми на светлом фоне. Чем тщательнее промывают гель, тем меньшее количество белка может быть обнаружено данным методом. Промывание можно ускорить, добавив в промывающий раствор нескольких граммов анионообменной смолы или маленькую губку, смоченную *промывающим раствором Р*.

ПРИМЕЧАНИЕ: кислотно-спиртовые растворы, применяемые в данной методике, не полностью фиксируют белки в геле. Это может привести к потере некоторых низкомолекулярных белков в процессе окрашивания и промывания тонких гелей. Стойкая фиксация достигается путем помещения геля в смесь трихлоруксусная кислота Р – метанол Р – вода Р(1:4:5) на 1 час перед погружением в Кумаси красящий раствор Р.

Серебряное окрашивание. Гель погружают в большой избыток *фиксирующего раствора Р* и оставляют на 1 час. *Фиксирующий раствор* сливают, затем гель заливают свежеприготовленным фиксирующим раствором и выдерживают в нем не менее чем 1 час или, по возможности, оставляют на ночь. Фиксирующий раствор сливают, гель промывают большим избытком *воды Р* в течение 1 час. Гель выдерживают в 1% растворе (об/об) *глутарового альдегида Р* в течение 15 мин. Гель дважды промывают большим избытком *воды Р* в течение 15 мин. Затем гель оставляют в свежеприготовленном *реагенте серебра нитрата Р* в темном месте на 15 мин. Гель трижды промывают большим количеством *воды Р* в течение 15 мин. Гель погружают в *проявляющий раствор Р* приблизительно на 1 мин до появления удовлетворительного окрашивания. Проявление прекращают, помещая гель в *закрепляющий раствор Р* на 15 мин. Затем гель ополаскивают *водой Р*.

ВЫСУШИВАНИЕ ОКРАШЕННЫХ ДСН-ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

В зависимости от используемого метода окрашивания гели обрабатывают различными способами. При Кумаси окрашивании гели, после стадии промывания, оставляют в растворе 100 г/л *глицерина Р* не менее, чем на 2 час (возможна инкубация на ночь). При серебряном окрашивании гель на конечной стадии дополнительно ополаскивают в растворе 20 г/л *глицерина Р* в течение 5 мин.

Два листа пористой целлюлозной пленки погружают в *воду Р* и выдерживают в течение 5 - 10 мин. Один из листов помещают на сушильную раму. Осторожно поднимают гель и переносят его на целлюлозную пленку, удаляют поглощенные пузырьки воздуха и наливают несколько миллилитров *воды Р* по краям геля. Затем накрывают вторым листом и удаляют пузырьки воздуха, завершая таким образом сборку сушильной рамы. Раму помещают в сушильный шкаф или оставляют при комнатной температуре до высушивания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

Молекулярные массы белков определяют путем сравнения их подвижностей с белками-маркерами с известной молекулярной массой. Смеси белков с точно известными молекулярными массами, приготовленные для однородного окрашивания, пригодны для калибровки гелей. Они применимы для разного интервала молекулярных масс. Концентрированные растворы белков с известной молекулярной массой разбавляют в соответствующих буферах и наносят на тот же гель, что и испытуемый белок.

Сразу после проведения электрофореза, отмечают положение электрофоретического фронта красителя бромфенолового синего. Это можно сделать путем нанесения насечек по краям геля или введением иглы, смоченной тушью, в гель у фронта красителя. После окрашивания, измеряют путь, пройденный каждой белковой полосой (маркерных и неизвестных) от края разрешающего геля. Путь, пройденный каждым белком, делят на путь, пройденный фронтом красителя. Полученные таким образом значения называют относительной подвижностью белков (относительно фронта красителя) и условно обозначают R_f. Строят график зависимости логарифма относительных молекулярных масс (M_r) белковых стандартов от значений R_f. Обычно графики имеют слегка сигмовидную форму. Неизвестные молекулярные массы могут быть оценены путем анализа линейной регрессии или интерполяцией кривых $log\ M_r$ от R_f в том случае, если полученные значения для неизвестных образцов расположены в линейной части кривой.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ

Методику испытаний считают достоверной, если молекулярные массы белков-маркеров распределены вдоль 80 % длины геля и охватывают требуемую область разделения (т.е., области, охватывающие ве-

щество и его димер, или вещество и его родственные примеси). Разделение белковых полос показывает линейную зависимость логарифма молекулярной массы от R_f. Дополнительные требования к валидации испытуемых растворов при испытании могут быть детально изложены в частных статьях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПРИМЕСЕЙ

Поскольку в частной статье содержание примесей регламентировано, то растворы сравнения, соответствующие уровню примесей, должны быть приготовлены путем разбавления испытуемых растворов. Например, при регламентируемой норме содержания примесей 5 % для приготовления раствора сравнения следует испытуемый раствор разбавить в соотношении 1:20. На электрофореграмме, полученной для испытуемого раствора, полоса примеси (любая полоса, кроме основной полосы активного вещества) не должна быть интенсивнее основной полосы на электрофореграмме, полученной для раствора сравнения.

Для валидированной методики содержание примесей может быть количественно определено методом внутренней нормализации по отношению к основной полосе с использованием интегрирующего денситометра. При валидации методики должна быть подтверждена линейность.

2.2.32. 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 статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из следующих способов:

a) «в эксикаторе»: высушивание проводят над *фосфора(V) оксидом P* при атмосферном давлении и комнатной температуре;

b) *«в вакууме»*: высушивание проводят над *фосфора(V) оксидом P* при давлении от 1.5 кПа до 2.5 кПа и комнатной температуре;

c) «*в вакууме* в пределах указанного температурного интервала»: высушивание над *фосфора(V) оксидом P* при давлении от 1.5 кПа до 2.5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

d) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

e) «под высоким вакуумом»: высушивание над *фосфора(V) оксидом P* при давлении не более 0.1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

Допускается использование анализатора влажности при условиях, указанных в частной статье.

2.2.35. ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ

Осмоляльность – это показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора. Приближенный расчет осмоляльности ξ_m водного раствора проводят по формуле:

$$\xi_m = \upsilon m \Phi,$$

где

υ – суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации. В случае, если растворенное вещество не диссоциирует на ионы, $\upsilon = 1$;

m – моляльность раствора, т.е. число молей 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 растворителя (осмоль/кг), но на практике обычно используется единица миллиосмоль на килограмм растворителя (мосмоль/кг).

Осмоляльность определяют по понижению температуры замерзания раствора при отсутствии других указаний в частной статье. Зависимость между осмоляльностью и понижением температуры замерзания ΔT выражают соотношением:

$$\xi m = \frac{\Delta T}{1.86} \times 1000 \text{ мосмоль/кг}$$

Прибор. Составными частями прибора (осмометра) являются:

– приспособление для охлаждения сосуда с измерительной кюветой;

– система для измерения температуры, состоящая из чувствительного к температуре сопротивления (термистора) с соответствующим устройством для измерения тока или разности потенциалов. Измерительное устройство может быть градуировано в градусах понижения температуры или непосредственно в единицах осмоляльности;

– как правило, приспособление для перемешивания образца.

Методика. Готовят стандартные растворы в соответствии с таблицей 2.2.35.-1. Устанавливают нулевое значение на шкале прибора, используя *воду Р*. Проводят калибровку прибора, используя стандартные растворы: помещают от 50 мкл до 250 мкл 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.

Соответствующее устройство указывает на достижение равновесия. Перед каждым измерением ячейку ополаскивают соответствующим стандартным раствором.

Те же операции проводят с испытуемым раствором. При этом перед каждым измерением кювету 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.

Для выражения осмотических концентраций раствора используют термины: *осмоляльность* и *осмолярная концентрация**.

Данные показатели близки и отличаются друг от друга только различным способом выражения концентрации растворов – моляльной и молярной.

Осмоляльность – количество осмолей на 1 кг растворителя;

Осмолярная концентрация – количество осмолей на 1 л раствора.

Для идеальных растворов масса осмоля, в граммах,

Таблица 2.2.35.-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 (°С)**
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

** Термин осмолярная концентрация не рекомендуется к употреблению в современной химической терминологии.*

представляет собой отношение грамм-молекулярной массы вещества к числу частиц или ионов, образующихся при его растворении.

Для разбавленных растворов, близких к идеальным, осмоляльность и осмолярная концентрация могут быть рассчитаны теоретически.

Осмолярная концентрация идеальных растворов может быть рассчитана по формуле:

$$\xi_{M} = C_{M} \nu,$$

где

C_{M} – количество растворенного вещества в граммах на литр;

ν – число структурных единиц, образующихся при растворении одной молекулы вещества.

Единицей осмолярности является осмоль на литр раствора (осмоль/л, осмоль/дм^3 в системе СИ), но на практике обычно используется единица миллиосмоль на литр раствора (мосмоль/л, мосмоль/дм^3).

При повышении концентрации раствора взаимодействие между частицами вещества возрастает и реальная осмолярная концентрация понижается по сравнению с осмолярной концентрацией идеального раствора.

Теоретический расчет осмолярной концентрации растворов веществ с большой молекулярной массой (например, белковых гидролизатов) и высококонцентрированных растворов невозможен. В таких случаях определяют осмоляльность экспериментальным путем по понижению температуры замерзания раствора или по понижению давления пара над раствором. Понижение температуры замерзания на 1.86 °С и понижение давления пара на 0.3 мм рт.ст. (44 Па) при температуре 25 °С соответствует 1 осмолю на килограмм воды.

Растворы, равные по осмоляльности 0.9 % раствору натрия хлорида, называют изотоническими.

Наряду с прибором, описанным выше, для определения осмоляльности могут использоваться также осмометры, основанные на измерении давления пара над раствором. Они требуют малого объема вводимой пробы (около 5 мкл), при этом воспроизводимость и правильность определения сравнима со значениями, полученными на криоскопических приборах.

В осмометрах, основанных на измерении понижения температуры замерзания, объем вводимой пробы образца можно варьировать.

Значение осмоляльности (осмолярной концентрации) необходимо указывать на этикетках инфузионных растворов.

ТИТРОВАНИЕ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях применяется для количественного определения веществ, представляющих собой кислоты, основания или соли, титрование которых в воде затруднено или невозможно из-за слабых кислотно-основных свойств или малой растворимости.

В неводных растворителях резко меняются кислотно-основные свойства различных веществ. В зависимости от растворителя одно и то же вещество может быть кислотой, основанием или вообще не проявлять кислотно-основных свойств. Применение различных растворителей позволяет управлять кислотно-основными свойствами веществ.

Выбор растворителя осуществляется на основании величин констант титрования K_T или их отрицательных логарифмов pK_T. Величина pK_T является критерием возможности и точности титрования. Чем больше эта величина, тем лучше условия титрования. Константа титрования определяется двумя основными величинами: константой диссоциации растворенного вещества (K_A – для кислот, K_B - для оснований) и константой растворителя – ионным произведением среды (K_i).

- Для титрования кислот:

$$K_T = \frac{K_i}{K_A} \text{ или } pK_T = pK_i - pK_A;$$

- Для титрования оснований:

$$K_T = \frac{K_i}{K_B} \text{ или } pK_T = pK_i - pK_B \text{ или } pK_T = pK_A;$$

- Для титрования смеси двух кислот:

$$K_T = \frac{K_{A(2)}}{K_{A(1)}} \text{ или } pK_T = pK_{A(2)} - pK_{A(1)};$$

- Для титрования смеси двух оснований:

$$K_T = \frac{K_{A(1)}}{K_{A(2)}} \text{ или } pK_T = pK_{A(1)} - pK_{A(2)}$$

Индексы 1 и 2 обозначают порядок нейтрализации.

Значения величин ионных произведений для ряда растворителей и константы диссоциации кислот и оснований в воде и различных неводных растворителях приведены в таблицах 2, 3, 4. Эти таблицы позволяют быстро определять pK_T. Задачу выбора растворителя помогает решить также линейная зависимость pK_i кислот и оснований, принадлежащих к одной группе химических соединений, в воде и неводных растворителях. Это позволяет определять pK_T кислот и оснований в неводных растворителях, если известны их pK_T в воде.

Как кислоты можно титровать: карбоновые кислоты, фенолы, барбитураты, сульфамиды, аминокислоты и др.

Как основания можно титровать: амины, азотсодержащие гетероциклические соединения, амиды, четвертичные аммониевые основания и др.

Оптимальные условия титрования для слабых кислот достигаются в основных неводных растворителях, таких как пиридин, диметилформамид; для слабых оснований – в кислых неводных растворителях, таких как уксусная кислота и уксусный ангидрид.

Соли некоторых органических и минеральных кислот могут быть оттитрованы как основания в кислых растворителях.

В случае титрования солей галогенводородных кислот перед титрованием прибавляют обычно раствор ртути(II) ацетата для связывания ионов галогенов в малодиссоциирующие соединения. При использовании уксусного ангидрида в качестве растворителя возможно титрование солей галогенводородных кислот, преимущественно хлоридов, без прибавления ртути(II) ацетата.

Для раздельного титрования смесей кислот или смесей оснований используют дифференциирующие растворители, т.е. растворители с величиной pK_i, обычно превышающей 15, не обладающие выраженными кислотно-основными свойствами, такие как кетоны, нитрилы, нитрометан.

В ряде случаев для титрования применяют смеси неводных растворителей, один из которых является апротонным (бензол, хлороформ и др.). Присутствие апротонного растворителя уменьшает ионное произведение среды (K_i), что может способствовать улучшению условий титрования.

Метод неводного титрования применяют также для количественного определения веществ, содержащих карбонильную группу, обладающих слабо выраженными кислотно-основными свойствами и не поддающихся прямому титрованию в неводных растворителях. В этом случае проводят реакцию оксимирования в неводных растворителях и осуществляют количественное определение карбонилсодержащих веществ путем титрования избытка реагента. Метод применяют для количественного определения различных классов органических соединений: альдегидов, кетонов, хромонов, стероидных гормонов, гликозидов и др.

Титрование в неводных средах может быть проведено как с индикаторами, так и потенциометрически с использованием в качестве индикаторного стеклянного или других, обратимых к протону электродов. В качестве электрода сравнения обычно используют хлорсеребряный электрод.

При проведении потенциометрического титрования в неводных средах электролитический мост или электрод сравнения заполняют растворами калия хлорида или лития хлорида в соответствующих неводных растворителях.

При титровании в основных растворителях следует принимать меры для защиты титруемого раствора и титранта от углерода диоксида, содержащегося в воздухе. Титрование лучше проводить в атмосфере инертного газа (азота, гелия).

В Табл. 1 приведены наиболее часто применяемые неводные растворители, индикаторы и титранты.

Таблица 1

Растворители, индикаторы и титранты, наиболее часто применяемые в неводном титровании

Растворители	Индикаторы	Титранты
Кислые Уксусная и муравьиная кислоты, уксусный ангидрид и их смеси с другими растворителями	Кристаллический фиолетовый, судан III, тропеолин 00, метиловый фиолетовый, нейтральный красный, малахитовый зеленый, диметиламиноазобензол	Раствор хлорной кислоты в уксусной кислоте или нитрометане
Основные Диметилформамид, пиридин, этилендиамин	Тимоловый синий, бромтимоловый синий, α-нафтолбензеин, *о*-нитроанилин	Растворы натрия гидроксида, калия гидроксида, натрия метилата, лития метилата, тетраэтиламмония гидроксида в метаноле или в смеси метанола и бензола
Дифференцирующие Ацетон, диоксан, нитрометан, метилэтилкетон, метанол, изопропанол, третбутанол, диметилсульфоксид	Метиловый оранжевый, тимоловый синий, нейтральный красный, метиловый красный, бромтимоловый синий	Растворы кислоты хлороводородной в метаноле или в гликолевых смесях; растворы кислоты хлорной в нитрометане, в метаноле или в гликолевых смесях; растворы, применяемые при титровании в основных растворителях

Таблица 2

Величины pK_i различных растворителей ($pK_i = -lgK_i$) при температуре от 20 °С до 25 °С

	Растворитель	pK_i
1	Кислота серная	3.62
2	Кислота муравьиная	6.10
3	Кислота уксусная	14.4
4	Уксусный ангидрид	14.5
5	Этилендиамин	15.3
6	Этиленгликоль	15.6
7	Формамид	16.7
8	Метанол	16.7
9	Пропиленгликоль	16.8
10	Диэтиленгликоль	17.5
11	Этанол	19.1
12	Кислота масляная	19.2
13	н-Бутанол	20.1
14	Метилцеллозольв	20.7
15	Изопропанол	22.0
16	Диметилацетамид	23.9
17	Нитрометан	24.0
18	N-Метилпирролидон	24.2
19	Пиридин	24.2
20	Диметилсульфоксид 97 % [1]	24.5
21	Диметилформамид	25.3
22	Метилбутилкетон	25.3
23	Сульфолан	25.5
24	Метилэтилкетон	25.7
25	Ацетон	25.9
26	Ацетон 90 % [1]	20.3
27	трет- Бутанол	26.8
28	Пропиленкарбонат	29.2
29	Аммиак жидкий	29.8
30	Ацетонитрил	32.2
31	Диметилсульфоксид	33.3

[1] - второй компонент – вода

Величины pK_A кислот в различных растворителях (pK_A= - lgK_A)

Кислота	Растворитель													
	Вода	Метанол	Спирт 95 %	Бутанол	Изопропанол	трет - Бутанол	Этиленгликоль	Пропиленгликоль	Метилцеллозольв	Ацетон	Ацетон 90 %	Метилизобутилкетон	Метилэтилкетон	Формамид
Хлорная						3.94				2.90			2.20	
Серная		1.44		3.42									5.48	
Азотная	0.2	3.17	3.75										4.66	
Хлороводородная	0.8	1.05	1.95		3.10	5.50				8.90	2.47		8.30	
Бромоводородная	0.2				2.0	5.0								
п-Толуолсульфоновая						3.82								
Уксусная	4.75	9.70	10.41	10.35	11.35	14.27	8.32	9.10	11.10	12.55	10.27		16.6	6.91
Монохлоруксусная	2.86	7.80	8.51	8.50	9.23	12.24	6.05		9.10	11.20	7.60		15.4	4.50
Дихлоруксусная	1.31	6.30	7.14	7.30	7.80	10.27	4.50			10.20			10.26	
Трихлоруксусная	0.70	4.90	5.70	6.30					5.90	8.20			8.86	1.46
Фенилуксусная	4.31						8.06	8.78						6.57
Муравьиная	3.75		9.15			8.82			9.70				16.70	5.74
Бензойная	4.20	9.52	10.13	10.24		15.10	8.16	8.83	10.70	11.95	9.70		16.6	6.36
п-Нитробензойная	3.40	8.40	8.87	9.10	9.60	12.04				10.59	8.09			5.88
м-Нитробензойная	3.46	8.30	9.0	9.15		9.20				10.66	8.03			5.40
п-Аминобензойная	4.92													
3,5-динитробензойная	2.80				8.31	10.60				9.63		18.80	9.78	
Салициловая	2.89	7.90	8.60	7.73		9.53			8.90	9.53	7.22		13.0	4.73
Ацетилсалициловая	3.50												16.30	
Никотиновая	4.73									16.60			15.0	
Барбитуровая	4.01													
Винная	3.03	7.40												
Лимонная	3.10												10.1	
Фенол	9.89	14.2				19.08							22.3	
Резорцин	9.20													
о-Нитрофенол	7.17									13.82	10.75			
п-Нитрофенол	17.15	11.0	11.0		11.19	14.48				13.52	10.93			8.53
м-Нитрофенол	8.30				12.6									
2,4-Динитрофенол	4.02	7.85	8.21	8.36		10.68				8.76	6.45		9.31	4.52
2,5-Динитрофенол	5.22	8.98									8.10			5.94
2,6-Динитрофенол	3.71	7.63									6.77	17.60		4.17
3,5-Динитрофенол	6.70				10.83	13.40								
Пикриновая	0.80	4.80	3.93	4.50	3.70	3.65				3.17	2.18	11.0	3.70	1.33
Барбитал	7.43	12.69				16.8							19.0	
Фенобарбитал	7.21									19.20			13.30	
Сульфадимезин	7.51									19.60			18.70	
Сульфадиметоксин	5.90													
Сульфамеразин	7.10													
Норсульфазол	6.80													
Сульгин	13.00													
Метилурацил	9.70													
Фторурацил	7.98													
Тиоурацил	7.82													
Цинхофен	6.22													
Рутин	8.96	10.34								13.15				
Кверцетин	8.21	9.18								14.41				
Ликуразид	9.49	12.30								14.34				
Изосалипурпозид	7.67	11.66								12.90				
Неодикумарин	4.37	5.71								7.37				
Зоокумарин	4.70	9.63								7.81				

Таблица 3

Растворитель													
Диметилформамид	Диметилсульфоксид	Диметилсульфоксид	Диметилацетамид	Пропиленкарбонат 97 %	Ацетонитрил	Нитрометан	N-метилпирролидон	Пиридин	Аммиак жидкий	Кислота уксусная	Кислота муравьиная	Кислота масляная	Уксусный ангидрид
				5.34	1.90	2.23		3.23	2.27	2.70	0.28	12.1	0.90
3.10					4.60	5.10				4.25	0.58		4.90
						8.80		4.30	2.37	5.10		14.2	8.20
				7.77	6.20	8.10	4.08	5.40	2.89	5.30	0.89	13.3	8.30
1.80					5.51			4.36					4.90
1.55					5.30			2.68			0.34	12.90	
13.50	12.60		12.60	18.81	22.30	20.50	13.30	11.44	4.11				
10.10	8.90		8.75	16.55	18.80	17.0	10.90						
					15.80	14.10	8.30						
10.60				11.30									
12.90	11.60					20.10							
11.55				17.09			12.0	8.84					
12.20	11.10		11.0	19.67	20.70	19.60	12.30	9.80					
10.60	9.0				18.70	17.60	10.50	7.94					
10.82	9.20				19.29	17.60	10.70	8.16					
		10.20											
8.95	7.40				16.90								
8.30	6.80	8.34	6.90	15.23	16.70								
11.30													
10.80	9.60	9.60											
		12.32						6.67					
8.90													
10.60													
18.0	16.40	15.62			26.60	25.70	17.60	16.20					
		14.73											
12.14	11.0				22.0	21.40	12.60	10.03					
11.83	11.0			19.71	20.80	20.10	12.50	9.60					
				21.24			22	23	24	25	26	27	28
6.36	5.20			14.87	16.0	15.90	6.80	4.38					
8.78				16.45	17.50	17.9		5.76					
6.18	4.90				16.8	16.0							
11.42	10.60				20.50	19.40							
3.65	1.0			9.90	11.0	10.50		3.65					
	13.0	11.15			23.4								
13.40	10.98	10.9											
13.0		11.0											
		7.47											
		7.43											
		11.22											
	18.	05											
15.30	13.0												
12.40	10.1												
12.20	10.8												
		11.28											
11.12	12.1												
11.22	11.63												
13.15	13.28												
11.83	12.20												
5.75	6.23												
8.45	9.90												

Величины pK_A оснований в различных растворителях ($pK_A=pK_i-pK_B=pK_T$)

Основание	Растворитель									
	Вода	Метаол	Этанол 95 %	Этиленгли-коль	Пропиленгли-коль	Метилцелло-зольв	N-метилпирро лидон	Кислота муравьиная	Кислота уксусная	Уксусный ангидрид
Тетраметилгуанидин	13.60									
Гуанозин	12.40					15.0				
Пиперидин	11.20	11.0	12.51	12.52	11.71		10.40		10.1	
Диэтиламин	10.90					12.20	9.20	5.19	10.10	
Бензиламин	9.62					11.30				
Цитидин	9.80					13.20				
Аденин	9.90					13.70				
Трибутиламин	9.85								10.10	
Триэтиламин	10.70			11.15	10.87		8.70		10.20	11.50
Диметиламин	10.60								10.0	
н-Бутиламин	10.60									
Аденозин	10.55					14.90				
Дифенилгуанидин	10.10	13.60	15.26				8.90		10.0	
Аммиак	9.30					11.70			10.10	
Анилин	4.58	6.10	5.70	6.12	6.12			5.49	8.60	
Диметиланилин	5.10	4.50	4.40						9.93	
Диэтиланилин	6.52								10.20	10.60
п-Хлоранилин	4.00		4.66						9.27	
м-Хлоранилин	3.52		4.35						9.25	
о-Нитроанилин	0.29								6.95	
м-Нитроанилин	2.50		4.25						6.70	
п-Нитроанилин	1.02	1.29	1.01							
Пиридин	5.15	5.54	4.30	5.92	5.69			5.50	10.0	9.90
п-Толуидин	5.07	6.60	6.30							
м-Толуидин	4.71	3.20	5.90							
α-Пиколин	5.95	6.24	5.54	6.38	6.09					
α-Нафтиламин	3.92	5.66	5.10					5.05	9.60	
Дифениламин	0.90	3.18							7.45	
Ацетамид	0.48								6.75	8.60
Ацетоксим	1.81								8.42	
Тиомочевина	0.96								7.75	
Эфедрин	9.70			11.29						8.90
Атропин	9.60									11.30
Цитозин	9.40					12.50				
Новокаин	8.80									11.30
Промедол	8.40									11.30
Морфолин	8.70			10.14	9.19					
Тебаин	8.30									
Димедрол	8.20									
Платифиллин	8.10									11.50
Кодеин	8.00	8.60	11.40	9.38				5.11		10.80
Морфин	7.80	8.60	9.51					5.08		
Гидразин	8.11					11.10				
Хинин	8.00			5.23						11.50
Бруцин	7.96									
Этилморфин	7.90									11.10
Спазмолитин	7.70									11.60
Пилокарпин	6.80									10.90
Резерпин	6.60									9.54
Наркотин	6.20	7.20								
Гидроксиламин	5.97					9.00				
Папаверин	5.90	6.92	7.25							10.80
Тифен	6.30									11.30
Уротропин (гексаметилентетрамин)	4.90								9.70	7.00
Хинолин	4.80		4.58	5.39	5.27				9.86	
Амидопирин	4.80									9.13
Дибазол	4.20									9.00
Акридин	4.11									
Теофиллин	2.60									6.60
Фенацетин	2.20									6.00
Антипирин	1.51								8.35	9.60
Кофеин	0.60							5.17		6.30
Теобромин	0.10							5.26		6.10
Мочевина	0.20							4.67	7.65	9.36
Ацетанилид	0.40								6.80	7.30

Таблица 4

Растворитель								
Ацетон	Метилэтил-кетон	Метилизобу-тилкетон	Формамид	Диметил-формамид	Диметил-сульфоксид	Пропилен-карбонат	Нитрометан	Ацетонитрил
		20.30		13.65	13.20			23.3
12.24	13.48		11.08	10.40		18.53	18.22	18.92
	13.44			10.10	10.50	18.69	17.95	18.70
							17.77	18.10
11.62	12.40		9.99	9.25	9.0	17.91	18.35	18.46
				10.40			17.96	18.73
				10.50	11.10		16.86	18.26
		15.90		8.90		17.00	17.20	17.90
				9.45	10.50	15.90	15.70	16.46
5.92		9.63	4.10	4.36	3.60	10.56	9.07	10.56
4.91	6.20				2.51	11.15	11.04	
6.26	7.20					12.08		
5.34			3.26				7.99	
4.85		8.40	2.75				7.74	
3.97		7.40					6.62	
3.52							5.18	
5.77	6.94		4.43	3.30	3.40	11.92	12.16	19.33
6.57	6.81		5.81			10.90	9.80	11.25
6.15							9.70	
6.64								
5.42	6.38					9.71		
3.87							5.24	
				9.50				
				8.60				
	14.40			8.20				
16.61				15.18	16.61		15.80	
	11.01							
				7.70				
9.62	11.18			8.30				
9.57				8.30				
				8.75				
		12.90						
	13.60			7.00				
8.10	8.30							
8.03				6.60				
	13.40							
	9.80							
5.41							11.40	
9.30	6.20							
				6.40				
	3.20							
	6.04							

ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ИСПЫТАНИЙ[1]

В статье описываются процедуры, применяемые для валидации методик и испытаний[2], включаемых в монографии Государственной Фармакопеи Республики Казахстан и аналитическую нормативную документацию на лекарственные средства и вспомогательные вещества (частные статьи). Поскольку в частные статьи включаются различные инструментальные и неинструментальные испытания (определение подлинности, контроль примесей, количественное определение и др.), требования к валидации испытания зависят от его типа и применяемого аналитического метода.

А. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

1. Введение

Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач.

В данном разделе рассматриваются характеристики аналитических методик (испытаний), подлежащие валидации (далее «валидационные характеристики»).

Валидационные характеристики методик, применяемые для целей идентификации, контроля примесей и количественного определения, приведены в Табл. 5.

2. Аналитические испытания и методики, подлежащие валидации

В статье рассматривается проведение валидации для таких испытаний:
– испытаний на идентификацию;
– количественных испытаний для определения примесей;
– испытания на предельное содержание[3] примесей;
– количественных испытаний для определения действующего вещества и других компонентов (например, консервантов) в лекарственных субстанциях и готовых лекарственных средствах.

Все аналитические методики и испытания, входящие в монографии и аналитическую нормативную документацию, должны быть валидированы. Однако для валидации некоторых испытаний, например, таких как «Растворение» или «Определение размера частиц», могут потребоваться другие валидационные процедуры, не описанные в общей статье.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПЫТАНИЙ

Испытания на идентификацию предназначены для подтверждения наличия анализируемого вещества в образце. Обычно это достигается путем сравнения каких-либо свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической реакционной способности и т.д.) испытуемого и стандартного образцов.

Испытания, предназначенные для контроля примесей могут быть как количественными, так и предельными. Назначение обоих испытаний – характеризовать чистоту образца. Для валидации количественных и предельных испытаний необходимы различные валидационные характеристики.

Количественное определение предназначено для определения анализируемого вещества в образце. Такая же валидационная процедура может быть применена к методике количественного определения, связанной с другим испытанием (например, в испытании «Растворение»).

3. Валидационные характеристики и требования

Набор исследуемых валидационных характеристик зависит от назначения аналитической методики. Типичные валидационные характеристики:
- правильность;
- точность;
- сходимость;
- внутрилабораторная точность;
- специфичность;
- предел обнаружения;
- предел количественного определения;
- линейность;
- диапазон применения.

Этот список следует рассматривать как типовой для указанных испытаний (аналитических методик). Как правило, на стадии разработки методики изучается также валидационная характеристика робастность.

---

[1] Гармонизовано с «Руководством по разработке монографий» Европейской Фармакопеи.
[2] Испытание – это аналитическая методика, описанная в частной статье, в совокупности с требованиями к получаемым по ней результатам. Результатом проведения испытания является ответ на вопрос, соответствует или нет данное лекарственное средство требованиям частной статьи.
[3] Испытания на предельное содержание примесей – это такие испытания, которые регламентируют содержание примесей не выше некоторого установленного уровня.

Таблица 5

Валидационные характеристики, рассматриваемые для различных испытаний и методик

Характеристики	**Типы аналитических методик**			
	Идентификация	**Испытания на примеси**		**Количественное определение**
		Количественные	Предельные	Растворение, определение только содержания, активности
Правильность	-	+	-	+
Точность:				
Сходимость		+	-	+
Внутрилабораторная точность		+*	-	+*
Специфичность **	+	+	+	+
Предел обнаружения	-	-***	+	-
Предел количественного определения	-	+	-	-
Линейность	-	+	-	+
Диапазон применения	-	+	-	+

«-» – характеристика обычно не исследуется;
«+» – характеристика обычно исследуется;
«*» – в тех случаях, когда проводится исследование воспроизводимости, исследование внутрилабораторной точности не требуется;
«**» – недостаток специфичности испытания можно компенсировать другим (другими) дополнительным испытанием (см. п. 4.2);
«***» – может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел определения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

Повторное проведение валидации может потребоваться в следующих случаях:
– изменение в синтезе лекарственной субстанции;
– изменение в составе готового лекарственного средства;
– изменения в аналитической методике.

Объем проведения повторной валидации определяется спецификой изменений. Повторная валидация может требоваться и в иных случаях.

4. Словарь

4.1. Аналитическая методика (analytical procedure) – это способ проведения анализа, т.е. детальное изложение всех операций, необходимых для выполнения испытания. Она включает в себя описание подготовки испытуемых образцов, стандартов, реактивов; описание используемого оборудования с указанием параметров; условия получения калибровочных кривых; использование расчетных формул и т.д.

4.2. Специфичность (specificity) – способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут присутствовать в образце. Это могут быть примеси, продукты разложения, вспомогательные вещества и т.д.

Недостаток специфичности испытания может быть компенсирован другим (другими) дополнительным испытанием.

Специфичность для различных типов испытаний означает следующее:

Идентификация – доказательство того, что идентифицировано именно анализируемое вещество.

Испытания на примеси – доказательство того, что каждое испытание на примеси позволяет однозначно характеризовать содержание примесей в образце (например, испытания «Сопутствующие примеси», «Тяжелые металлы», «Содержание остаточных количеств органических растворителей» и др.).

Количественное определение (содержание или активность) – доказательство того, что методика позволяет точно и правильно установить содержание или активность именно анализируемого вещества в образце.

4.3. Правильность (accuracy, trueness) характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике.

4.4. Точность (precision) аналитической методики выражает степень близости (или степень разброса) результатов для серии измерений, выполненных по данной методике на различных пробах одного и того же однородного образца. Точность может рассматриваться на трех уровнях: сходимость, внутрилабораторная точность и воспроизводимость.

Точность необходимо изучать на достоверно однородных образцах. Однако, если однородный образец получить невозможно, то можно использовать его раствор или модельные смеси.

Точность аналитической методики обычно характеризуют отклонением, стандартным отклонением или относительным стандартным отклонением для серии измерений.

4.4.1. Сходимость (repeatability) характеризует точность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях (в частности, одним и тем же аналитиком или группой аналитиков) в течение небольшого промежутка времени.

4.4.2. Внутрилабораторная точность (intermediate precision) характеризует влияние внутрилабораторных вариаций: различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т.п. изменения.

4.4.3. Воспроизводимость (reproducibility) характеризует точность в межлабораторном эксперименте.

4.5. Предел обнаружения для конкретной аналитической методики представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено (при этом не обязательно должно быть определено точное значение).

4.6. Предел количественного определения для аналитической методики представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть количественно определено с требуемой правильностью и точностью. Предел количественного определения является валидационной характеристикой методик количественного определения малых концентраций веществ в образце и рассматривается в основном при определении примесей и/или продуктов разложения.

4.7. Линейность (linearity) – это способность методики (в пределах диапазона применения) давать величины, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце.

4.8. Диапазоном применения (range) аналитической методики является интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность.

4.9. Робастность (robustness) – это способность аналитической методики не подвергаться влиянию малых, задаваемых (контролируемых) аналитиком изменений в условиях выполнения методики. Робастность является показателем надежности методики при ее использовании в указанных условиях.

В. ПРОВЕДЕНИЕ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

1. Введение

Главной задачей валидации аналитической методики является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для достижения тех целей, для которых она предназначена. В отчет по валидации должны быть включены все данные, полученные в процессе валидации, и использованные для расчетов формулы с соответствующим их обсуждением.

Подходы к проведению валидации методик анализа биологических и биотехнологических препаратов могут быть иными, чем указано в данной статье.

При проведении валидации необходимо использовать только стандартные образцы с известными характеристиками, подтвержденными документально. Необходимая степень их чистоты зависит от задач, которые решаются при их использовании.

Последовательность рассмотрения валидационных характеристик отражает процесс, по которому может разрабатываться и валидироваться аналитическая методика. Однако целесообразно планировать эксперимент так, чтобы соответствующие валидационные характеристики изучались одновременно, например: специфичность, линейность, диапазон применения, правильность и точность.

2. Специфичность

Исследование специфичности проводится при валидации испытаний на идентификацию, контроль примесей и количественное определение. Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для решения которых предназначена аналитическая методика.

В тех случаях, когда методика недостаточно специ-

фична, применяют сочетание двух или более аналитических методик для достижения необходимого уровня избирательности.

2.1. Идентификация. Испытания на идентификацию должны обеспечивать возможность различать соединения близкого строения, которые могут присутствовать в образце совместно с определяемым компонентом. Избирательность методики может быть подтверждена получением положительных результатов (возможно, путем сравнения с известным стандартным образцом) для образцов, содержащих определяемый компонент, и отрицательных результатов, полученных для образцов, не содержащих его. Для подтверждения отсутствия ложноположительных результатов испытание на идентификацию может быть проверено для веществ с близким строением или сопутствующих анализируемому веществу. Выбор потенциально мешающих проведению испытания веществ должен быть обоснован.

2.2. Количественное определение и испытания на примеси. При валидации хроматографических методик для подтверждения специфичности должны использоваться характерные хроматограммы с указанием индивидуальных веществ. Аналогичный подход используют и для других методов разделения.

Для хроматографических методик степень разделения должна быть исследована для соответствующих концентраций веществ. Для подтверждения специфичности может быть использована степень разделения двух наиболее близко элюирующихся веществ.

В случае использования неспецифичного метода количественного определения необходимо применять дополнительные аналитические методики и подтверждать специфичность всего комплекса методик. Например, если количественное определение проводится титриметрическим методом, то его можно дополнить соответствующим испытанием на примеси.

Для количественного определения и для испытаний на примеси применяют одинаковые подходы, описанные ниже.

2.2.1. Образцы примесей имеются. Для метода количественного определения необходимо подтвердить избирательность определения анализируемого вещества в присутствии примесей и/или других компонентов образца. Это можно сделать внесением в образец (субстанцию или лекарственное средство) примесей и/или других компонентов образца в соответствующей концентрации и последующего доказательства того, что это не отразилось на получаемом результате (путем сравнения результатов, полученных на исходном и загрязненном образцах).

Для испытаний на чистоту подтверждение избирательности проводят путем загрязнения субстанции или готового лекарственного средства соответствующими количествами примесей и доказательства разделения этих примесей как друг от друга, так и от других компонентов образца.

2.2.2. Образцы примесей отсутствуют. В случае, если образцы примесей или продуктов разложения отсутствуют, подтверждение специфичности проводят путем сравнения результатов анализа образцов, содержащих примеси или продукты разложения, предлагаемой методикой и другой арбитражной методикой. В качестве последней может быть использована фармакопейная методика или другая валидированная методика. Этот подход предполагает предварительное загрязнение образца продуктами разложения путем выдерживания его в стрессовых условиях: воздействие света, тепла, влажности, гидролиза, окисления и т.п.

При валидации количественного определения следует сравнить результаты анализов, полученные с использованием валидируемой и арбитражной методик.

При валидации испытания на чистоту следует сравнить результаты определения примесей, полученные с использованием валидируемой и арбитражной методик.

Для доказательства того, что пик анализируемого вещества соответствует только одному компоненту, используют тесты на чистоту пиков, например, с использованием диодно-матричного детектирования, масс-спектрометрии и др.

3. Линейность

Линейная зависимость должна быть исследована в пределах диапазона применения аналитической методики. Она может быть подтверждена непосредственно на субстанции (путем разбавления исходного раствора) или, для лекарственных средств, на модельных смесях с использованием соответствующей процедуры.

По полученным данным строят график зависимости сигнала как функции концентрации или количества определяемого компонента и визуально оценивают его линейность. Если линейная зависимость наблюдается, то результаты обрабатывают подходящим статистическим методом, например, методом наименьших квадратов. В некоторых случаях для получения линейности данные следует подвергнуть предварительному математическому преобразованию. Должны быть определены и представлены: коэффициент корреляции, точка пересечения с осью ординат, тангенс угла наклона прямой и остаточная сумма квадратов отклонений, а также график со всеми экспериментальными данными. Для оценки линейности могут понадобиться отклонения экспериментальных данных от прямой.

Некоторые аналитические методики, например, иммуноаналитические, не показывают линейности ни при каких математических преобразованиях. В таких случаях аналитический отклик должен быть описан подходящей функцией концентрации анализируемого вещества в образце.

Для подтверждения линейности используют не менее пяти концентраций. Другие подходы должны быть обоснованы.

4. Диапазон применения

Диапазон применения методики зависит от ее предназначения и определяется при изучении линейности В пределах диапазона применения методика должна обеспечивать требуемую линейность, правильность и точность.

Минимальные допустимые диапазоны применения методик:

– Для количественного определения лекарственных субстанций или лекарственных форм - от 80 % до 120 % от номинального содержания.

– Для однородности дозирования - от 70 % до 130 % от номинального содержания, если для испытания не требуется более широкий интервал (например, для дозированных аэрозолей).

– Для испытаний на растворение - ± 20 % (абсолютных) от нормируемой величины высвобождения. Например, если при контроле высвобождения пролонгированных лекарственных средств нормируемая величина высвобождения составляет от 20 % за первый час и до 90 % за 24 ч, то диапазон применения должен быть от 0 % до 110 % от номинального содержания.

– Для определения примесей - от концентрации, в которой примесь обычно обнаруживается, до 120 % от нормируемого содержания.

Для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием или имеющих токсический или непредсказуемый фармакологический эффект, предел детектирования/количественного определения должен соответствовать тому уровню концентрации, на котором эти примеси должны контролироваться.

Примечание: при проведении валидации испытания на примеси непосредственно в процессе разработки методики необходимо определить диапазон применения, внутри которого находится предполагаемый предел нормирования примесей.

В случае, если количественное определение и испытание на примеси выполняются совместно, как одно испытание и используется только стандарт основного вещества, соответствующий его номинальному содержанию, то диапазон применения должен охватывать диапазон концентрации от нормируемого содержания примеси до 120 % от номинального содержания основного вещества.

5. Правильность

Правильность изучают в пределах диапазона применения аналитической методики.

5.1. Количественное определение

5.1.1. Субстанции. Могут использоваться следующие способы определения правильности:

– применение аналитической методики к образцу с известной степенью чистоты, например, к стандартному образцу;

– сравнение результатов анализа, полученных с использованием валидируемой методики и арбитражного метода, правильность и точность которого известны (использование независимого метода, см. п. 2.2.);

– заключение о правильности можно сделать после того, как установлены точность, линейность и специфичность.

5.1.2. Готовые лекарственные средства. Могут использоваться следующие способы определения правильности:

– применение методики к искусственным смесям, к которым были добавлены известные количества анализируемого вещества;

– в случае, когда невозможно получить образцы всех компонентов лекарственного средства, возможно применение метода добавок или арбитражной методики, правильность которой доказана (см. п. 2.2.);

– заключение о правильности можно сделать после того, как установлены точность, линейность и специфичность.

5.2. Примеси (количественное содержание). Правильность изучают на образцах (субстанции или готового лекарственного средства) с добавленным известным количеством примесей.

Если примеси или продукты разложения недоступны, применяют арбитражный метод (см. п. 2.2.). Если примеси неизвестны, то чувствительность их определения может быть принята равной чувствительности определения субстанции. В случае, если чувствительность определения субстанции и примеси существенно отличается, вводят коэффициент пересчета.

Должен быть указан конкретный способ нормирования содержания примесей, например, в массовых процентах, в процентах по отношению к площади пика главного компонента или др.

5.3. Представление данных. Правильность оценивают не менее чем для девяти определений для трех различных концентраций, охватывающих весь диапазон применения, т.е. три концентрации и три опреде-

ления для каждой концентрации. Определения должны включать все стадии методики.

Правильность выражают в процентах найденного значения от введенного или как разность между средним и истинным значением с учетом соответствующих доверительных интервалов.

6. Точность

Валидационная характеристика «точность» изучается для методик количественного определения.

6.1. Сходимость. Сходимость изучают, выполняя:

– не менее девяти определений, охватывающих диапазон применения методики (три концентрации/три повтора) или

– не менее шести определений для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к номинальному.

6.2. Внутрилабораторная точность. Устанавливают влияние случайных факторов на точность валидируемой аналитической методики. Типичными исследуемыми факторами являются различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т.п. При изучении влияния различных факторов предпочтительно использовать планирование эксперимента.

6.3. Воспроизводимость. Воспроизводимость оценивают путем проведения межлабораторных исследований. Воспроизводимость должна быть изучена при включении методики в Фармакопею.

6.4. Представление данных. При изучении точности должны представляться: стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение и доверительный интервал.

7. Предел обнаружения

В зависимости от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной, возможны различные подходы для определения предела обнаружения. Используются следующие подходы.

7.1. Визуальная оценка. Визуальную оценку используют как для неинструментальных, так и для инструментальных методов.

Предел обнаружения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями анализируемого вещества и оценкой минимального содержания, при котором анализируемое вещество надежно определяется.

7.2. Соотношение Сигнал/Шум. Этот подход применим только к тем методам, для которых наблюдается шум базовой линии. Для определения соотношения сигнал/шум сравнивают величины сигналов, полученные для контрольного опыта и для образцов с низкими концентрациями анализируемого вещества. На основании полученных данных устанавливают минимальную концентрацию, для которой величина отношения сигнал/шум составляет обычно от трех до двух.

7.3. Использование калибровочной прямой и стандартного отклонения аналитического сигнала. Предел обнаружения (ПО) может быть выражен как:

$$ПО = 3.3 \cdot \sigma / S, \qquad (1)$$

где

σ – стандартное отклонение сигнала;

S – тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение тангенса угла наклона калибровочной прямой вычисляют из калибровочной прямой для анализируемого вещества. Оценка стандартного отклонения сигнала может быть проведена многими способами, например следующими.

7.3.1. Использование стандартного отклонения сигнала для контрольного опыта.

Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого числа образцов, не содержащих анализируемое вещество, и вычисляют стандартное отклонение.

7.3.2. Использование калибровочной прямой.

Получают калибровочную прямую для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения, и вычисляют ее параметры. В качестве стандартного отклонения S в формуле (1) может быть использовано стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости.

7.4. Представление данных. Представляют значение предела обнаружения с указанием способа, использованного для его определения. Если определение предела обнаружения основывается на отношении сигнал/шум, представляют соответствующие хроматограммы.

Если значение предела обнаружения получено путем вычислений или экстраполяций, его оценка должна быть подтверждена анализом необходимого числа образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения.

8. Предел количественного определения

Возможны несколько подходов для определения предела количественного определения, зависящих от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной. Могут быть использованы следующие подходы.

8.1. Визуальная оценка. Визуальную оценку используют как для неинструментальных, так и для инструментальных методов.

Предел количественного определения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями анализируемого вещества и оценкой минимального содержания, при котором анализируемое вещество определяется количественно с требуемой правильностью и точностью.

8.2. Соотношение Сигнал/Шум. Этот подход применим только к тем методам, для которых наблюдается шум базовой линии (см. 7.2.). Для определения соотношения сигнал/шум сравнивают величины сигналов, полученные для холостого опыта и для образцов с низкими концентрациями анализируемого вещества. На основании полученных данных устанавливают минимальную концентрацию, для которой величина отношения сигнал/шум составляет около 10:1.

8.3. Использование калибровочной прямой и стандартного отклонения сигнала

$$ПО = 10 \cdot \sigma / S , \qquad (2)$$

где

σ – стандартное отклонение сигнала;
S – тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение тангенса угла наклона калибровочной прямой может быть определено из калибровочной прямой для анализируемого вещества. Оценка стандартного отклонения сигнала может быть проведена многими способами, например, следующими.

8.3.1. Использование стандартного отклонения сигнала для контрольного опыта. Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого числа образцов, не содержащих анализируемое вещество, и вычисляют стандартное отклонение.

8.3.2. Использования калибровочной прямой. Получают калибровочную прямую для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения, и вычисляют ее параметры. В качестве стандартного отклонения σ в формуле (2) может быть использовано стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости.

8.4. Представление данных

Представляют значение предела обнаружения с указанием способа, использованного для его определения. Значение предела определения должно быть подтверждено анализом необходимого числа образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения.

9. Робастность

Оценку робастности проводят на стадии разработки методики с учетом типа изучаемой методики. Эта оценка должна доказать надежность результатов анализа при небольших изменениях параметров методики.

Если на результаты анализа влияют условия его проведения, то эти условия должны быть стандартизированы, и в текст методики вносят соответствующие предостережения.

Типичные примеры изучаемых параметров:
– устойчивость во времени аналитических растворов;
– время экстракции.

В случае жидкостной хроматографии:
– pH подвижной фазы;
– состав подвижной фазы;
– колонки (различные серии и/или поставщики);
– температура;
– скорость подвижной фазы.

В случае газовой хроматографии:
– колонки (различные серии и/или поставщики);
– температура;
– скорость газа-носителя.

10. Проверка пригодности хроматографической системы

Проверка пригодности системы является составной частью многих аналитических методик. Этот тест основан на представлении о том, что оборудование, электроника, аналитические операции и анализируемые образцы составляют единую систему, которую можно исследовать как целое. Параметры, вводимые в тест «Проверка пригодности хроматографической системы», зависят от используемого метода анализа и обосновываются исследованиями по робастности.

С. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК – ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ К МЕТОДАМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В ФАРМАКОПЕЕ

1. Оптическое вращение *(2.2.7)*

1.1. Введение. Выбирают растворитель, позволяющий получать максимально возможный угол вращения. Исследуют стабильность угла вращения испытуемого раствора в течение не менее 2 ч. При необходимости указывают, что раствор используют свежеприготовленным. В необходимых случаях указывают время достижения стабильного значения угла вращения.

Там, где возможно, используют D-линию натрия.

1.2. Идентификация. Если испытуемое вещество представляет собой энантиомер, то для идентификации используют удельный показатель оптического вращения.

Если удельный показатель оптического вращения используют только для целей идентификации, то его значение можно не пересчитывать на сухое вещество. Регламентируемые пределы величины удельного показателя должны учитывать допустимые пределы количественного содержания анализируемого вещества и чистоту образцов различного происхождения, которые выдерживают требования соответствующей монографии.

Если удельный показатель оптического вращения используется также и для контроля чистоты энантиомеров, то испытание раздела «Идентификация» может содержать ссылку: выдерживает требования испытания «Удельное оптическое вращение».

1.3. Испытания. Удельный показатель оптического вращения (в отдельных случаях угол вращения) может быть использован для подтверждения оптической чистоты энантиомера. Этот метод менее чувствителен, чем метод жидкостной хроматографии (ЖХ). В случае, когда измерение удельного оптического вращения предназначено для того, чтобы нормировать содержание одного из энантиомеров, необходимо показать, что в условиях методики анализируемый энантиомер имеет достаточную величину оптического вращения, чтобы быть обнаруженным. Результат определения представляют в пересчете на сухое вещество. Там, где это возможно, представляют данные о влиянии потенциальных примесей. Пределы удельного показателя оптического вращения устанавливают с учетом возможного содержания примесей. При отсутствии информации об оптическом вращении примесей обычно устанавливают пределы отклонения ± 5 % от среднего значения, полученного на образцах, отвечающих всем остальным требованиям частной статьи. Там, где это возможно, исследуют образцы различного происхождения. Полезно также исследовать образцы со сроками пригодности, близкими к предельному.

Измерение оптического вращения может использоваться для подтверждения того, что субстанция является рацематом. В таких случаях обычно устанавливают пределы от (− 0.10) ° до (+ 0.10) °.

1.4. Количественное определение. Оптическое вращение может использоваться для количественного определения субстанции. При этом необходимо использовать стандартный образец с известной оптической чистотой.

2. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра *(2.2.25)*

Должна быть доказана пригодность выбранных условий определения, таких как используемые растворители и их качество, pH раствора и т. д.

Обычно ультрафиолетовая спектрофотометрия имеет ограниченную специфичность, которую можно повысить использованием первой и второй производной спектра.

2.1. Идентификация. Ультрафиолетовая спектрофотометрия сама по себе редко используется для идентификации. Когда этот метод включают в набор испытаний для идентификации, необходимо изучить его специфичность путем сравнения спектров анализируемого вещества со спектрами подобных соединений. Специфичность метода можно повысить, если использовать не абсолютные значения оптических плотностей, а спектральные отношения.

2.2. Испытания на предельное содержание примесей. Если ультрафиолетовая спектрофотометрия используется в испытаниях на допустимые пределы содержания примесей, следует показать, что анализируемые примеси дают достаточный вклад в измеряемую оптическую плотность. При выбранной длине волны должна быть установлена оптическая плотность, соответствующая нормируемой концентрации анализируемой примеси.

2.3. Количественное определение. Если ультрафиолетовая спектрофотометрия используется для количественного определения, то следует оценить влияние примесей на светопоглощение. При количественном определении не рекомендуется использовать удельный показатель поглощения. Если удельный показатель поглощения все же применяется, то его значение следует устанавливать на основании межлабораторного исследования, используя серии с известной чистотой. Чистота этих образцов должна оцениваться с использованием различных методов, включающих как методы разделения, так и абсолютные методы (не требующие использования стандартного образца).

3. Неинструментальные испытания на чистоту и предельное содержание примесей

3.1. Внешний вид раствора *(2.2.1 и 2.2.2)*. Это визуальные испытания, предназначенные для оценки общей чистоты субстанции и основанные на сравнении окраски (или опалесценции) испытуемого раствора и серии растворов сравнения. Часто неизвестно, какие примеси и в какой концентрации обусловливают окраску или опалесценцию. В этом случае валидация основывается на сопоставлении данных, полученных для разных серий, представленных производителем (или производителями). Если примеси известны и доступны, валидацию этого метода проводят путем сравнения более совершенным методом.

3.2. Кислотность и щелочность. Это неспецифичное испытание является одной из характеристик чистоты образца и используется для контроля протеолитических примесей.

3.3. Испытания на предельное содержание анионов и катионов *(2.4).* Пригодность этих испытаний следует доказать путем использования метода добавок и/или сравнения с другими, более совершенными методами.

Сульфатная зола (2.4.14). Это испытание предназначено для определения суммы катионов металлов, присутствующих в органических субстанциях, но не подходит для неорганических солей органических соединений. Обычно предел не должен превышать 0.1 %. Этот метод не требует валидации.

Тяжелые металлы (2.4.8). Применяют различные способы проведения этого испытания. Обычно предел содержания тяжелых металлов составляет 0.001 % (10 млн$^{-1}$) или 0.002 % (20 млн$^{-1}$), но иногда и 0.0005 % (5 млн$^{-1}$), что находится вблизи предела обнаружения.

Для валидации испытания на тяжелые металлы анализируют испытуемый образец и образец, специально загрязненный свинцом соответствующей концентрации. Окраска испытуемого образца должна быть меньше, а загрязненного образца – равной или большей, чем окраска раствора сравнения.

Для ряда методик, требующих сжигания образца, существует опасность потерь некоторых тяжелых металлов (таких как, например, ртуть и свинец в присутствии хлоридов). В таких случаях, когда это возможно, контролируют содержание тяжелых металлов методом атомно-абсорбционной спектрометрии или другим инструментальным методом.

Если известно, что при синтезе субстанции используется катализатор, например, палладий, никель или родий, то их содержание целесообразно контролировать колориметрическими или инструментальными методами (например, атомно-абсорбционная спектрометрия и др.)

Цветные реакции или реакции осаждения. Для отдельных катионов и анионов описаны предельные испытания, основанные на визуальном сравнении окраски или опалесценции. При этом необходимо доказать, что:

– окраска или опалесценция для нормируемых концентраций отчетливо видны;

– найденная концентрация добавленного иона одинакова как для испытуемого раствора, так и для раствора сравнения (как визуально, так и с помощью методов, основанных на измерении поглощения);

– значения оптической плотности растворов, содержащих 50 %, 100 % и 150 % анализируемой примеси от нормируемой концентрации, должны значимо различаться;

– определение примеси на уровне нормируемой концентрации проводят не менее шести раз и вычисляют стандартное отклонение. Найденная концентрация должна составлять не менее 80 % от введенной, а относительное стандартное отклонение - не более 20 %.

Целесообразно провести сравнение результатов предельного испытания с результатами количественного определения с использованием независимого метода, например, атомно-абсорбционной спектрофотометрии для катионов или ионной хроматографии для анионов. Результаты, полученные двумя методами, должны быть близки.

4. Атомно-абсорбционная спектрометрия *(2.2.23)*

Метод атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) применяют для испытаний по определению содержания отдельных элементов, присутствующих в образце.

4.1. Специфичность. Специфичность данного метода определяется тем, что атомы анализируемого элемента поглощают характеристическое излучение от источника со строго дискретными длинами волн, соответствующими данному элементу. Однако возможны помехи вследствие как оптических, так и химических эффектов. Перед началом валидации необходимо выявить помехи такого рода и, если возможно, снизить их влияние путем использования соответствующих приемов.

Эти помехи могут привести к систематической погрешности при использовании метода прямой калибровки или к изменению чувствительности метода. Основным источником погрешности в методе ААС являются погрешности, связанные с процессом калибровки и мешающим влиянием матрицы.

4.2. Калибровка. Использование линейной модели калибровки описано в общей статье *2.2.23 «Атомно – абсорбционная спектрометрия»*. Для доказательства применимости линейной регрессионной модели рекомендуется использовать не менее пяти калибровочных растворов. В некоторых случаях возможно использование параболической модели калибровки. При этом также используют не менее пяти калибровочных растворов. Рекомендуется использовать концентрации калибровочных растворов с равномерным распределением внутри диапазона применения.

Для каждой концентрации рекомендуется выполнять не менее пяти измерений.

Проблемы с калибровкой часто могут быть выявлены визуально. Однако калибровочные графики сами по себе нельзя использовать как доказательство пригодности метода калибровки. Калибровочный график представляют в следующем виде:

a) На графике откладывают измеренные оптические плотности как функции концентраций и строят кривую, описывающую эту калибровочную функцию, вместе с ее доверительными интервалами. Экспериментальные точки должны находиться в пределах доверительного интервала построенной кривой.

b) На графике откладывают остаточные отклонения (разности между измеренными и вычисленными по калибровочному графику оптическими плотностями) как функции концентрации. Эти разности должны распределяться вокруг оси абсцисс случайным образом.

В некоторых случаях разброс значений сигнала возрастает с ростом концентрации, что может быть выявлено из графика остаточных отклонений или статистическими методами. При этом наибольшая точность может быть достигнута при использовании калибровки с массовыми множителями. Может быть применена как линейная, так и квадратичная массовая функция.

В случае использования массовой модели строится график разностей масс (т.е. разностей, умноженных на массы) как функции концентрации следующим образом:

a) На графике откладывают измеренные оптические плотности как массовые функции концентраций и строят кривую, описывающую эту калибровочную функцию вместе с ее доверительными интервалами.

b) На графике откладывают массовые остаточные отклонения (т.е. разности масс между измеренными и вычисленными по калибровочному графику оптическими плотностями) как функции концентрации.

Необходимо показать, что модель достаточно точно описывает экспериментальные данные.

4.3. Эффекты матрицы. Если для получения калибровочной функции используют метод калибровочной кривой, то необходимо показать, что чувствительность для раствора анализируемого образца и калибровочных растворов одинакова.

Если применяется калибровка в виде прямой линии, различия в чувствительности могут быть обнаружены путем сравнения наклонов калибровочной прямой, полученной с использованием стандартных растворов, и растворов, полученных внесением стандартной добавки к испытуемому раствору. Точность оценки наклонов обеих прямых зависит от числа и распределения точек измерения. Поэтому для построения обоих регрессионных линий рекомендуется использовать достаточное число точек (не менее пяти) и выбирать концентрации преимущественно на границах диапазона калибровки.

Обоснованием для возможности использования метода калибровочной кривой является незначимость различий наклонов полученных прямых по критерию Стьюдента. Если различия значимы, то используют метод стандартных добавок.

4.4. Предел обнаружения и предел количественного определения (метод, основанный на стандартном отклонении контрольного опыта - см. 7.3.1 и 8.3.1, раздел B). Выполняют контрольные опыты, для которых предпочтительно использовать растворы «плацебо», содержащие все компоненты образца, за исключением определяемого. Если такие контрольные опыты выполнить невозможно, то допустимо использовать холостые растворы, содержащие все реагенты и приготовленные так же, как и испытуемый раствор.

5. Разделительные методы

5.1. Хроматографические методы. Различные хроматографические методы могут использоваться для идентификации, контроля примесей и количественного определения. Ниже описаны особенности валидации данных методов.

5.1.1. Тонкослойная хроматография *(2.2.27)*

Специфичность. Для тестов идентификации обычно нельзя добиться специфичности, используя только тонкослойную хроматографию (ТСХ) саму по себе, однако достаточная избирательность может быть достигнута при сочетании ТСХ с другими методами. Если для предельного испытания избирательность недостаточна, то используют дополнительное испытание (испытания) для контроля примеси (примесей), зона которой не была отделена от других зон. Необходимо доказать избирательность совокупности используемых методик. Для испытаний идентификации улучшение избирательности может быть достигнуто при использовании опрыскивания реактивом, который позволяет различать близкие соединения по цвету.

Неподвижная фаза. Необходимо показать, что данное испытание пригодно для проведения анализа на пластинках одного типа, но различного происхождения.

Тест «Проверка пригодности хроматографической системы». Такой тест обычно проводится для подтверждения разделения двух близко элюирующихся соединений, одним из которых является анализируемое вещество. Необходимо доказать, что разделение выбранных соединений гарантирует пригодность системы для достижения поставленных целей.

Для испытаний на предельное содержание примесей необходимо учитывать следующее:

Обнаружение. Необходимо избегать использова-

ние особых опрыскивающих реагентов, если в методике не используется стандарт нормируемой примеси.

Предел обнаружения. Если используют количественную инструментальную методику, то для определения предела обнаружения используют подходы, описанные в пункте 7 раздела В. Если используют визуальную методику, то необходимо показать, что обнаруживается количество, соответствующее указываемому пределу обнаружения.

Коэффициент пересчета. Если примеси доступны, то необходимо показать, что чувствительности определения примеси и основного вещества близки. Для испытаний на допустимые пределы примесей различия в чувствительностях могут быть показаны путем сравнения пределов обнаружения.

Предел количественного определения, линейность, диапазон и сходимость. Эти данные необходимо представлять при использовании инструментальной количественной ТСХ.

5.1.2. Жидкостная хроматография *(2.2.29)*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Специфичность. Для испытаний идентификации обычно нельзя добиться специфичности, используя только жидкостную хроматографию саму по себе, однако достаточная избирательность может быть достигнута при сочетании жидкостной хроматографии с другими методами. Избирательность должна быть показана для времен удерживания, относительных времен удерживания или для коэффициентов емкости для анализируемого вещества и близких по строению веществ. Эти данные необходимо представлять для нескольких стационарных фаз одного типа.

ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

Специфичность. *Избирательность разделения.* Должно быть показано разделение известных и возможных примесей с основным веществом и, если возможно, между собой. Специфичность может быть подтверждена при использовании для детектирования масс-спектрометра. Примеси, не отделяющиеся от основного вещества, должны контролироваться другим методом. Необходимо представлять данные о времени удерживания, относительном времени удерживания или коэффициенте емкости для основного вещества и примесей. Эти данные должны предоставляться для нескольких стационарных фаз одного типа.

Избирательность детектирующей системы. Выбор детектора и условий детектирования должен быть обоснован. Специфичность может быть подтверждена, например, при использовании для детектирования масс-спектрометра.

Коэффициент пересчета. Если примеси доступны, то необходимо показать, что чувствительности определения примеси и основного вещества близки (при использовании УФ-детектирования - при выбранной длине волны детектирования; это необходимо показать и для других типов детекторов - например, рефрактометрического или кондуктометрического). Если отношение чувствительностей известной примеси и основного вещества выходит за пределы 0.8 – 1.2 и если допустимый предел содержания этой примеси больше 0.1 %, то необходимо использовать коэффициент пересчета либо стандарт нормируемой примеси в варианте внешнего стандарта.

Предел обнаружения или количественного определения. Эти пределы должны определяться для метода внешнего стандарта при использовании разведений испытуемой субстанции или при использовании стандарта примеси. Если пик примеси выходит в непосредственной близости от пика субстанции (особенно если непосредственно за ним), то предел обнаружения или количественного определения должен устанавливаться по этой примеси. Метод, описанный в пункте 7 раздела В, пригоден для вычисления обоих указанных пределов.

Стабильность. Необходимо представлять данные, подтверждающие срок хранения испытуемого раствора и раствора сравнения. Также должны представляться данные о стабильности подвижной фазы.

Степень извлечения. При использовании экстракции необходимо изучить степень извлечения известных и доступных примесей при оптимальных условиях. Необходимо представить данные, подтверждающие, что экстракция обеспечивает достаточную точность.

Получение производных. Если используют пред- или послеколоночное получение производных, необходимо установить оптимальные условия реакции (время, температура и др.) и исследовать стабильность полученных производных.

Тест «Проверка пригодности хроматографической системы». В соответствии с описанием для ТСХ. Использование соотношения сигнал/шум требуется только тогда, когда предел определения и нормируемый предел содержания примеси близки.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Специфичность. Это желательное, но не основное требование. Если метод не специфичен, то возможность его использования обеспечивается низким уровнем содержания примесей, которые контролируются другим испытанием.

Тест «Проверка пригодности хроматографической системы». В соответствии с описанием для ТСХ.

5.3.1. Газовая хроматография *(2.2.29)*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Специфичность. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

Специфичность. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии

Коэффициент пересчета. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии. Должны представляться коэффициенты пересчета нормируемой примеси относительно основного вещества. Это особенно важно при использовании селективных детекторов, таких как детектор по электронному захвату и т. п.

Пределы обнаружения и количественного определения. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

Стабильность. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

Получение производных. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

Внутренний стандарт. Необходимо показать, что при выбранных условиях пик внутреннего стандарта не перекрывается с пиками возможных примесей или основного вещества.

Степень извлечения. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

ТЕСТ «ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ»

Ниже приводятся некоторые особенности, которые необходимо учитывать для данного теста.

Отношение Сигнал/Шум. Обычно определяют для сигналов, равных или несколько больших, чем предел обнаружения и предел количественного определения.

Степень разделения. Определяют для пика анализируемого вещества и ближайшего пика примеси или для пика анализируемого вещества и пика внутреннего стандарта. Если коэффициент симметрии отличается от принятого диапазона (0.8-1.2), целесообразно нормировать его пределы *(2.2.29)*. Это особенно важно для тех случаев, когда используются набивные колонки или пик нормируемой примеси элюируется непосредственно за пиком основного вещества. Там, где возможно, подтверждают выполнение испытания с использованием колонок подобного типа.

Метод анализа равновесной паровой фазы. Этот метод применяют для анализа легколетучих веществ. Необходимо показать, что выбранные температура и время предварительного нагрева сосудов с анализируемым образцом обеспечивают установление равновесия. Следует изучить влияние матрицы. Валидация метода заключается в проведении повторных анализов образца. При этом после каждого введения пробы газовая фаза в сосуде замещается и сосуды снова уравновешиваются перед новым вводом газовой фазы. По полученным данным строят график зависимости логарифмов площадей пиков анализируемого вещества от числа экстракций и рассчитывают его характеристики. Близость коэффициента корреляции полученной зависимости к 1.0 свидетельствует о правильности выбора условий испытания. Эффекты влияния матрицы можно устранить при использовании метода стандартных добавок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Специфичность. В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

Тест «Проверка пригодности системы». В соответствии с описанием для жидкостной хроматографии.

2.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

2.3.1. РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ НА ИОНЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

АЛКАЛОИДЫ

Несколько миллиграммов или указанное в частной статье количество испытуемой субстанции растворяют в 5 мл *воды Р*, прибавляют *кислоту хлороводородную разбавленную Р* до кислой реакции раствора *(2.2.4)*, затем 1 мл *раствора калия йодвисмутата Р*; тотчас образуется оранжевый или оранжево-красный осадок.

АЛЮМИНИЙ

Около 15 мг испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и около 0.5 мл *реактива тиоацетамида Р*; осадок не образуется. Затем прибавляют по каплям *раствор натрия гидроксида разбавленный Р*; образуется гелеобразный белый осадок, растворяющийся при последующем прибавлении *раствора натрия гидроксида разбавленного Р*. К полученному раствору постепенно прибавляют *раствор аммония хлорида Р*; вновь образуется гелеобразный белый осадок.

АМИНЫ АРОМАТИЧЕСКИЕ ПЕРВИЧНЫЕ

Испытуемый раствор, указанный в частной статье, подкисляют *кислотой хлороводородной разбавленной Р*, прибавляют 0.2 мл *раствора натрия нитрита Р* и через 1-2 мин прибавляют 1 мл *раствора β-нафтола Р*; появляется интенсивно оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.

АММОНИЯ СОЛИ

К испытуемому раствору, указанному в частной статье, прибавляют 0.2 г *магния оксида Р*. Через жидкость пропускают ток воздуха и выходящий газ направляют в смесь 1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и 0.05 мл *раствора метилового красного Р*; окраска индикатора переходит в желтую. Затем прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л *натрия кобальтинитрита Р*; образуется желтый осадок.

АММОНИЯ СОЛИ И СОЛИ ЛЕТУЧИХ ОСНОВАНИЙ

Около 20 мг испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного Р*. При нагревании раствора выделяются пары, которые обнаруживаются по запаху и щелочной реакции *(2.2.4)*.

АЦЕТАТЫ

a) Испытуемую субстанцию нагревают с равным количеством *кислоты щавелевой Р*; выделяется кислота уксусная, обнаруживаемая по запаху и кислой реакции *(2.2.4)*.

b) Около 30 мг испытуемой субстанции растворяют в 3 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной 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 синее окрашивание.

c) К 2 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном около 20-60 мг ацетат-иона (CH_3COO^-), прибавляют 0.2 мл раствора 30 г/л *железа(III) хлорида Р*; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении кислот минеральных разбавленных.

d) 2 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном около 20-60 мг ацетат-иона (CH_3COO^-), нагревают с равным количеством *кислоты серной концентрированной Р* и 0.5 мл *96 % спирта Р*; образуется этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

АЦЕТИЛ

Около 15 мг или указанное в частной статье количество испытуемой субстанции помещают в пробирку длиной около 180 мм и наружным диаметром 18 мм и прибавляют 0.15 мл *кислоты фосфорной Р*. Пробирку закрывают пробкой, через которую пропущена небольшая пробирка длиной около 100 мм и наружным диаметром 10 мм, содержащая *воду Р* и вы-

полняющая 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. Для трудно гидролизуемых субстанций смесь медленно нагревают на открытом пламени до кипения. Каплю снимают, 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.

БАРБИТУРАТЫ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ N-ЗАМЕЩЕННЫХ)

Около 5 мг испытуемой субстанции 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 прибавляют при встряхивании 0.1 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного Р*; появляется фиолетово-синее окрашивание и образуется осадок.

БЕНЗОАТЫ

a) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *раствора железа(III) хлорида Р1*; образуется бледно-желтый осадок, растворимый в *эфире Р*.

b) 0.2 г испытуемой субстанции, при необходимости измельченной, помещают в пробирку, смачивают 0.2 мл или 0.3 мл *кислоты серной Р*, осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

c) 0.5 г испытуемой субстанции растворяют в 10 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *кислоты хлороводородной Р*; образуется осадок, который после перекристаллизации из теплой *воды Р* и высушивания *в вакууме* имеет температуру плавления *(2.2.14)* от 120 °С до 124 °С.

БРОМИДЫ

a) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 3 мг бромид-иона (Br^-), растворяют в 2 мл *воды Р*. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют *кислотой азотной 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 каждая. Эти операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Полученный осадок суспендируют в 2 мл *воды Р* и прибавляют 1.5 мл *раствора аммиака Р*; осадок медленно растворяется.

b) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 5 мг бромид-иона (Br^-), или количество субстанции, указанное в частной статье, помещают в небольшую пробирку, прибавляют 0.25 мл *воды Р*, около 75 мг *свинца(IV) оксида Р*, 0.25 мл *кислоты уксусной Р* и осторожно встряхивают. Верхнюю внутреннюю часть пробирки высушивают с помощью фильтровальной бумаги и оставляют на 5 мин. Полоску фильтровальной бумаги необходимого размера импрегнируют, помещая ее край в каплю *раствора фуксина обесцвеченного Р* и тотчас помещают импрегнированную часть в пробирку. В течение 10 с у нижнего края фильтровальной бумаги появляется фиолетовое окрашивание, которое четко отличается от красной окраски фуксина, наблюдаемой в верхней импрегнированной части полоски бумаги.

c) К 1 мл раствора, содержащего испытуемую субстацию в количестве, эквивалентном около 2-30 мг бромид-иона (Br^-), прибавляют 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*, 0.5 мл раствора 50 г/л *хлорамина Р* (свежеприготовленного), 1 мл *хлороформа Р* и взбалтывают; хлороформный слой приобретает желто-бурую окраску.

ВИСМУТ

a) 0.5 г испытуемой субстанции растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной 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 прибавления от 0.05 мл до 0.1 мл *раствора натрия сульфида Р* изменяется на коричневый.

b) Около 45 мг испытуемой субстанции растворяют в 10 мл *кислоты азотной разбавленной Р*. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной статье, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и при необходимости фильтруют. К 5 мл полученного ра-

створа прибавляют 2 мл раствора 100 г/л *тиомочевины Р*; появляется желтовато-оранжевое окрашивание или образуется оранжевый осадок. Затем прибавляют 4 мл раствора 25 г/л *натрия фторида Р*; раствор не обесцвечивается в течение 30 мин.

ЖЕЛЕЗО

a) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 10 мг железа-иона (Fe^{2+}), растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *раствора калия феррицианида Р*; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении *кислоты хлороводородной разбавленной Р*.

b) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 1 мг железа-иона (Fe^{3+}), растворяют в 30 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и 1 мл *раствора калия тиоционата Р*; появляется красное окрашивание. Отбирают две порции полученного раствора по 1 мл каждая. К одной порции прибавляют 5 мл *спирта изоамилового 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(III) хлорида Р*; красное окрашивание раствора исчезает.

c) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную не менее 1 мг железа-иона (Fe^{3+}), растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *раствора калия ферроцианида Р*; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении 5 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*.

ЙОДИДЫ

a) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 4 мг йодид-иона (I^-), растворяют в 2 мл *воды Р*. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют *кислотой азотной разбавленной Р*, прибавляют 0.4 мл *раствора серебра нитрата Р1*, перемешивают и отстаивают до образования светло-желтого творожистого осадка. Осадок отделяют центрифугированием и промывают 3 порциями *воды Р* по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл *воды Р* и прибавляют 1.5 мл *раствора аммиака Р*; осадок не растворяется.

b) К 0.2 мл раствора испытуемой субстанции, содержащей около 5 мг йодид-иона (I^-) в 1 мл, или к 0.2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *кислоты серной 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

a) 0.1 г испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной 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 в ледяной воде, прибавляют 2 мл раствора 150 г/л *кислоты винной Р* и отстаивают; образуется белый кристаллический осадок.

b) Около 40 мг испытуемой субстанции растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *кислоты уксусной разбавленной Р* и 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л *натрия кобальтинитрита Р*; тотчас образуется желтый или оранжево-желтый осадок.

c) Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло - в пурпурно-красный.

КАЛЬЦИЙ

a) К 0.2 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном около 0.2 мг кальций-иона (Ca^{2+}) в 1 мл, или к 0.2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл раствора 2 г/л *глиоксальгидроксианила Р* в *спирте 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 прибавляют от 1 мл до 2 мл *воды Р*; хлороформный слой приобретает красную окраску.

b) Около 20 мг или указанное в частной статье количество испытуемой субстанции растворяют в 5 мл *кислоты уксусной 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.

c) К 1 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве 2-20 мг кальций-иона (Ca^{2+}), прибавляют 1 мл раствора 40 г/л *аммония оксалата Р*; образуется белый осадок, нерастворимый в *кислоте уксусной разбавленной Р и растворе аммиака Р*, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

d) Соль кальция, смоченная *кислотой хлороводородной Р* и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в оранжево-красный цвет.

КАРБОНАТЫ И ГИДРОКАРБОНАТЫ

a) 0.1 г испытуемой субстанции помещают в пробирку и суспендируют в 2 мл *воды Р*. К полученной суспензии или к 2 мл суспензии, указанной в частной статье, прибавляют 3 мл *кислоты уксусной 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 *кислоты хлороводородной Р1*.

b) 0.2 г испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору прибавляют 0.5 мл насыщенного раствора *магния сульфата Р*; образуется белый осадок (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 взбалтывании. Раствор фильтруют.

c) 0.2 г испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл *раствора фенолфталеина Р*; появляется красное окрашивание (отличие от гидрокарбонатов, растворы которых остаются бесцветными).

КСАНТИНЫ

К нескольким миллиграммам или к указанному в частной статье количеству испытуемой субстанции прибавляют 0.1 мл *раствора пероксида водорода концентрированного Р*, 0.3 мл *кислоты хлороводородной 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 испытуемой субстанции, эквивалентную около 5 мг кислоты молочной, растворяют в 5 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *бромной воды Р*, 0.5 мл *кислоты серной разбавленной Р* и нагревают на водяной бане, периодически перемешивая стеклянной палочкой, до обесцвечивания раствора. К раствору прибавляют 4 г *аммония сульфата Р* и перемешивают, прибавляют по каплям, не перемешивая, 0.2 мл раствора 100 г/л *натрия нитропруссида Р* в *кислоте серной разбавленной Р*, осторожно прибавляют, также не перемешивая, 1 мл *раствора аммиака концентрированного Р* и отстаивают в течение 30 мин; на границе двух жидкостей образуется темно-зеленое кольцо.

МАГНИЙ

Около 15 мг испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *раствора аммиака разбавленного Р1*; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении 1 мл *раствора аммония хлорида Р*. К полученному раствору прибавляют 1 мл *раствора натрия гидрофосфата Р*; образуется белый кристаллический осадок.

МЫШЬЯК

a) 5 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане с равным объемом *реактива гипофосфита Р*; образуется коричневый осадок.

b) *Мышьяк(III)* (арсениты). К 0.3 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном около 30 мг арсенит-иона (AsO_3^{3-}), прибавляют 0.5 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и 0.1 мл *раствора натрия сульфида Р*; образуется желтый осадок, нерастворимый в *кислоте хлороводородной концентрированной Р*, растворимый в *растворе аммиака Р*.

c) *Мышьяк (V)* (арсенаты). К 0.3 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном 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 *кислоте хлороводородной разбавленной Р* (отличие от арсенитов).

НАТРИЙ

a) 0.1 г испытуемой субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной 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 пироантимоната Р* и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

b) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 2 мг натрий-иона (Na^+), растворяют в 0.5 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 0.5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1.5 мл *метоксифенилуксусной кислоты реактива Р*, охлаждают в ледяной воде 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 прибавляют 1 мл *раствора аммиака разбавленного Р1*; осадок полностью растворяется. К полученному раствору прибавляют 1 мл *раствора аммония карбоната Р*; осадок не образуется.

c) Соль натрия, смоченная *кислотой хлороводородной Р* и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

НИТРАТЫ

a) Навеску порошка субстанции, эквивалентную около 1 мг нитрат-иона (NO_3^-), или количество, указанное в частной статье, прибавляют к смеси 0.1 мл *нитробензола Р* и 0.2 мл *кислоты серной Р* и через 5 мин охлаждают в ледяной воде. Продолжая охлаждение, медленно при перемешивании прибавляют 5 мл *воды Р*, 5 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р*, 5 мл *ацетона Р*, взбалтывают и отстаивают; верхний слой приобретает темно-фиолетовую окраску.

b) *Нитраты.* Раствор, содержащий испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном около 2 мг нитрат-иона (NO_3^-), не обесцвечивает раствор 1 г/л *калия перманганата Р*, подкисленный *кислотой серной разбавленной Р* (отличие от нитритов).

c) *Нитриты.* Несколько кристаллов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в 0.1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*, прибавляют 0.1 мл раствора, содержащего около 1 мг нитрит-иона (NO_2^-); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).

РТУТЬ

a) Около 0.1 мл раствора испытуемой субстанции помещают на тщательно очищенную поверхность медной фольги; появляется темно-серое пятно, которое при натирании становится блестящим. Фольгу высушивают и нагревают в пробирке; пятно исчезает.

b) К раствору, указанному в частной статье, прибавляют *раствор натрия гидроксида разбавленный Р* до сильнощелочной среды *(2.2.4)*; образуется плотный осадок желтого цвета (соли ртути).

c) К 1 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном 10-30 мг ртуть-иона (Hg^{2+}), прибавляют осторожно по каплям *раствор калия йодида Р*; образуется красный осадок, растворимый в избытке этого реактива.

САЛИЦИЛАТЫ

a) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *раствора железа(III) хлорида P1*; появляется фиолетовое окрашивание, которое не исчезает после прибавления 0.1 мл *кислоты уксусной P*.

b) 0.5 г испытуемой субстанции растворяют в 10 мл *воды P*. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *кислоты хлороводородной P*. Полученный осадок после перекристаллизации из горячей *воды P* и высушивания *в вакууме* имеет температуру плавления *(2.2.14)* от 156 °С до 161 °С.

СВИНЕЦ

a) 0.1 г испытуемой субстанции растворяют в 1 мл *кислоты уксусной P*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл *раствора калия хромата P*; образуется желтый осадок, растворяющийся при прибавлении 2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*.

b) 50 мг испытуемой субстанции растворяют в 1 мл *кислоты уксусной P*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 10 мл *воды P* и 0.2 мл *раствора калия йодида P*; образуется желтый осадок. Смесь кипятят в течение 1-2 мин; осадок растворяется. Раствору дают остыть; вновь образуется осадок в виде блестящих желтых пластинок.

СЕРЕБРО

Около 10 мг испытуемой субстанции растворяют в 10 мл *воды P*. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.3 мл *кислоты хлороводородной P1*; образуется белый творожистый осадок, растворяющийся при прибавлении 3 мл *раствора аммиака разбавленного P1*.

СИЛИКАТЫ

Количество испытуемой субстанции, указанное в частной статье, смешивают в свинцовом или платиновом тигле с помощью медной проволоки с около 10 мг *натрия фторида P* и несколькими каплями *кислоты серной P* до образования суспензии. Тигель накрывают тонкой прозрачной пластиковой пластинкой с висящей каплей *воды P* и осторожно нагревают; через короткий промежуток времени вокруг капли воды появляется белое кольцо.

СУЛЬФАТЫ

a) Около 45 мг испытуемой субстанции растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной P* и 1 мл *раствора бария хлорида P1*; образуется белый осадок.

b) К суспензии, полученной в результате реакции (a), прибавляют 0.1 мл *0.05 M раствора йода;* желтая окраска йода не исчезает (отличие от сульфитов и дитионитов), но обесцвечивается при прибавлении по каплям *раствора олова хлорида P* (отличие от йодатов). Смесь кипятят; осадок не окрашивается (отличие от селенатов и вольфраматов).

СУЛЬФИТЫ

a) К 2 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном 10-30 мг сульфит-иона (SO_3^{2-}), прибавляют 2 мл *кислоты хлороводородной разбавленной P* и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

b) К указанному в частной статье раствору, содержащему сульфит-ион (SO_3^{2-}), прибавляют 0.1 мл *0.05 M раствора йода;* реактив обесцвечивается.

СУРЬМА

Около 10 мг испытуемой субстанции растворяют при нагревании в растворе 0.5 г *калия-натрия тартрата P* в 10 мл *воды P* и охлаждают. К 2 мл полученного раствора или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют по каплям *раствор натрия сульфида P*; образуется оранжево-красный осадок, растворяющийся при прибавлении *раствора натрия гидроксида разбавленного P*.

ТАРТРАТЫ

a) Около 15 мг испытуемой субстанции растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.05 мл раствора 10 г/л *железа(III) сульфата P* и 0.05 мл *раствора пероксида водорода разбавленного P*; появляется неустойчивое желтое окрашивание. После обесцвечивания раствора к нему прибавляют по каплям *раствор натрия гидроксида разбав-*

ленный Р; появляется интенсивное синее окрашивание.

b) К 0.1 мл раствора испытуемой субстанции, эквивалентного около 15 мг/мл кислоты винной, или к 0.1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.1 мл раствора 100 г/л *калия бромида Р*, 0.1 мл раствора 20 г/л *резорцина Р*, 3 мл *кислоты серной Р* и нагревают на водяной бане от 5 мин до 10 мин; появляется темно-синее окрашивание. Раствор охлаждают и вливают в *воду Р*; окраска раствора изменяется на красную.

ФОСФАТЫ (ОРТОФОСФАТЫ)

a) К 5 мл раствора, указанного в частной статье, при необходимости нейтрализованного, прибавляют 5 мл *раствора серебра нитрата Р1*; образуется желтый осадок, цвет которого не изменяется при кипячении и который растворяется при прибавлении *раствора аммиака Р*.

b) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл *молибденованадиевого реактива Р* и перемешивают; появляется желтое окрашивание.

ХЛОРИДЫ

a) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 2 мг хлорид-иона (Cl^-), растворяют в 2 мл *воды Р*. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0.4 мл *раствора серебра нитрата Р1*, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями *воды Р* по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл *воды Р* и прибавляют 1.5 мл *раствора аммиака Р*; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.

b) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 15 мг хлорид-иона (Cl^-), или количество, указанное в частной статье, помещают в пробирку, прибавляют 0.2 г *калия дихромата Р* и 1 мл *кислоты серной Р*. У входного отверстия пробирки помещают фильтровальную бумагу, пропитанную 0.1 мл *раствора дифенилкарбазида Р* (при этом пропитанная бумага не должна соприкасаться с калия бихроматом); бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

ЦИНК

a) 0.1 г испытуемой субстанции растворяют в 5 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р*; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл *раствора натрия гидрооксида концентрированного Р*; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл *раствора аммония хлорида Р*; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют 0.1 мл *раствора натрия сульфида Р*; образуется белый хлопьевидный осадок.

b) К 2 мл раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном 5-20 мг цинк-иона (Zn^{2+}), прибавляют 0.5 мл *раствора калия феррицианида Р*; образуется белый осадок, нерастворимый в *кислоте хлороводородной разбавленной Р*.

ЦИТРАТЫ

a) Навеску испытуемой субстанции, эквивалентную около 50 мг кислоты лимонной, растворяют в 5 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0.5 мл *кислоты серной Р* и 1 мл *раствора калия перманганата Р*. Раствор нагревают до обесцвечивания, прибавляют 0.5 мл раствора 100 г/л *натрия нитропруссида Р* в *кислоте серной разбавленной Р*, 4 г *кислоты сульфаминовой Р*. К смеси прибавляют *раствор аммиака концентрированный* Р до щелочной реакции среды, прибавляя его по каплям до полного растворения кислоты сульфаминовой. Прибавление избытка *раствора аммиака концентрированного Р* приводит к появлению фиолетового окрашивания, переходящего в фиолетово-синее.

b) К 1 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемую субстанцию в количестве, эквивалентном 2-10 мг цитрат-иона, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л *кальция хлорида Р*; раствор остается прозрачным; при кипячении раствора образуется белый осадок, растворимый в *кислоте хлороводородной разбавленной Р*.

c) К количеству субстанции, эквивалентному 1-2 мг цитрат-иона, прибавляют 0.5 мл *ангидрида уксусного Р* и нагревают; через 20-40 с появляется красное окрашивание.

ЭФИРЫ СЛОЖНЫЕ

К около 30 мг или к указанному в частной статье количеству испытуемой субстанции 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 *спирте Р*, нагревают при взбалтывании и охлаждают. Полученный раствор подкисляют *кислотой хлороводородной разбавленной Р*, прибавляют 0.2 мл *раствора железа(III) хлорида Р1*, разбавленного в 10 раз; появляется синевато-красное или красное окрашивание.

2.3.2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЖИРНЫХ МАСЕЛ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя октадецилсилильный силикагель для высокоэффективной тонкослойной хроматографии.

Испытуемый раствор. При отсутствии других указаний в частной статье, около 20 мг (каплю) жирного масла растворяют в 3 мл *метиленхлорида Р*.

Раствор сравнения. Около 20 мг (каплю) *масла кукурузного Р* растворяют в 3 мл *метиленхлорида Р*.

На линию старта хроматографической пластинки отдельно наносят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку дважды хроматографируют на расстояние 0.5 см, используя в качестве подвижной фазы *эфир Р*, и дважды хроматографируют на расстояние 8 см, используя в качестве подвижной фазы систему растворителей: *метиленхлорид Р - кислота уксусная ледяная Р - ацетон Р* (20:40:50). Затем пластинку сушат на воздухе, опрыскивают раствором 100 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *спирте* Р, нагревают при температуре 120 °С в течение 3 мин и просматривают при дневном освещении.

Типичная хроматограмма для идентификации жирных масел приведена на рис. 2.3.2.-1.

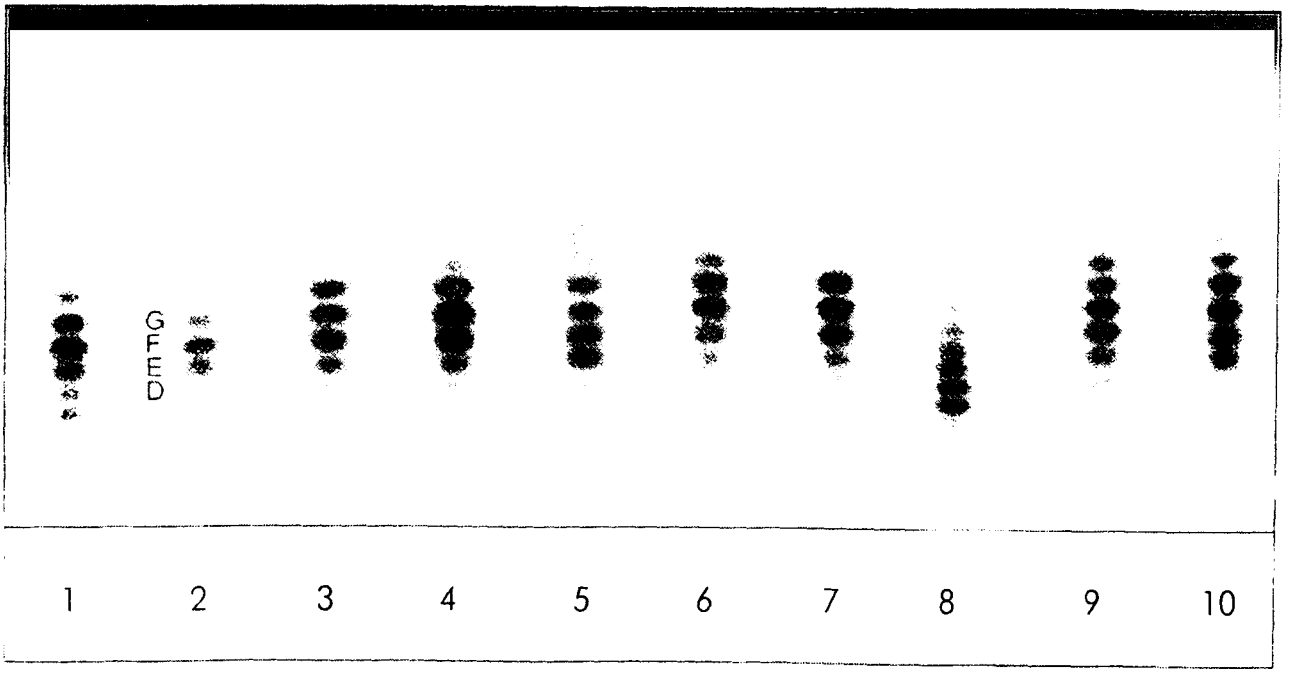


Рис. 2.3.2.-1 — *Типичная хроматограмма для идентификации жирных масел*

1 – Арахисовое масло; 2 – Оливковое масло; 3 – Кунжутное масло; 4 – Кукурузное масло; 5 – Миндальное масло; 6 – Соевое масло; 7 – Подсолнечное масло; 8 – Рапсовое масло; 9 – Рапсовое масло *(не содержащее эруковой кислоты)*; 10 – Масло зародышей пшеницы

2.3.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНОТИАЗИНОВ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *кизельгур G P*.

Пластинку импрегнируют, помещая в закрытую камеру, с необходимым количеством импрегнирующей смеси, содержащей 10 % *(об/об) феноксиэтанола P* в растворе 50 г/л *полиэтиленгликоля 300 P* в *ацетоне P*, таким образом, чтобы она была погружена в импрегнирующую смесь примерно на 5 мм. Когда фронт растворителей пройдет 17 см от нижнего края пластинки, ее вынимают из камеры и тотчас используют для хроматографирования. Хроматографирование проводят в том же направлении, что и импрегнирование.

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемой субстанции растворяют в *хлороформе P* и доводят до 10 мл тем же растворителем.

Раствор сравнения. 20 мг соответствующего фармакопейного стандартного образца (СО ГФ РК) растворяют в *хлороформе P* и доводят тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки отдельно наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *петролейный эфир P – диэтиламин P* (50:1), насыщенной *феноксиэтанолом P* (т.е., от 3 мл до 4 мл *феноксиэтанола P* прибавляют к вышеуказанной системе растворителей, взбалтывают до образования устойчивой мутности, декантируют и используют верхний слой, который может быть мутным). Хроматографирование проводят в темном месте. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, помещают в УФ-свет с длиной волны 365 нм и через несколько минут проводят оценку хроматограммы.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по цвету флюоресценции и величине. Затем пластинку опрыскивают раствором 10 % *(об/об) кислоты серной P* в *спирте P*. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по окраске и ее стабильности в течение не менее 20 мин.

2.3.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАПАХА

От 0.5 г до 2.0 г испытуемой субстанции распределяют тонким слоем на часовом стекле диаметром от 6 см до 8 см; через 15 мин определяют запах или делают вывод о его отсутствии.

2.4. ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

2.4.1. АММОНИЯ СОЛИ

Метод А применяют при отсутствии других указаний в частной статье.

МЕТОД А

Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, помещают в пробирку, растворяют в 14 мл *воды Р*, при необходимости подщелачивают *раствором натрия гидроксида разбавленным Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 15 мл. Прибавляют 0.3 мл *раствора калия тетрайодмеркурата щелочного Р*.

В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный прибавлением к 10 мл *стандартного раствора аммония (1 млн$^{-1}$ NH_4^+) Р*, 5 мл *воды Р* и 0.3 мл *раствора калия тетрайодмеркурата щелочного Р*. Пробирки закрывают.

Через 5 мин желтая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

МЕТОД В

Количество тщательно растертого испытуемого вещества, указанное в частной статье, помещают в сосуд вместимостью 25 мл, снабженный полиэтиленовой пробкой, 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*, смоченную несколькими каплями *воды Р*, таким образом, чтобы отрезок бумаги размером 5 мм находился ниже нижнего края пробки, после чего сосуд немедленно закрывают пробкой. Перемешивают содержимое сосуда круговыми движениями, не допуская попадания брызг на бумагу, и выдерживают в водяном термостате при температуре 40 °С в течение 30 мин.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения. К указанному в частной статье количеству *стандартного раствора аммония (1 млн$^{-1}$ 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, должна быть не интенсивнее окраски *серебряно-марганцевой бумаги Р*, полученной в опыте с раствором сравнения.

2.4.2. МЫШЬЯК

МЕТОД А

Прибор (см. Рис. 2.4.2.-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 вытянута 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 сверху первой и плотно прикрепляется к ней двумя пружинами.

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 50-60 мг. Между плоскими поверхностями трубок помещают кусочек *ртутно-бромидной бумаги Р* такого размера, чтобы закрыть отверстие трубки (15 х 15) мм.

Указанное количество испытуемого вещества помещают в коническую колбу и растворяют в 25 мл *воды Р* или указанный объем испытуемого раствора помещают в коническую колбу; доводят объем раствора *водой Р* до 25 мл. Прибавляют 15 мл *кислоты хлороводородной Р*, 0.1 мл *раствора олова(II) хлорида Р*, 5 мл *раствора калия йодида Р*, оставляют на 15 мин и затем прибавляют 5 г *цинка активированного Р*. Немедленно соединяют две части прибора, колбу помещают в водяную баню, температура которой поддерживается такой, чтобы обеспечить равномерное выделение газа.

Параллельно в этих же условиях проводят опыт с раствором сравнения, состоящим из 1 мл *стандартного раствора мышьяка (1 млн$^{-1}$ As^{3+}) Р* и 24 мл *воды Р*.

По истечении не менее 2 ч окраска ртутно-бромидной бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски ртутно-бромидной бумаги, полученной в опыте с раствором сравнения.

МЕТОД В

Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, помещают в пробирку, содержащую 4 мл *кислоты хлороводородной Р* и около 5 мг *калия йо-*

дида Р, и прибавляют 3 мл *реактива гипофосфита Р.* Смесь нагревают на водяной бане в течение 15 мин, время от времени встряхивая.

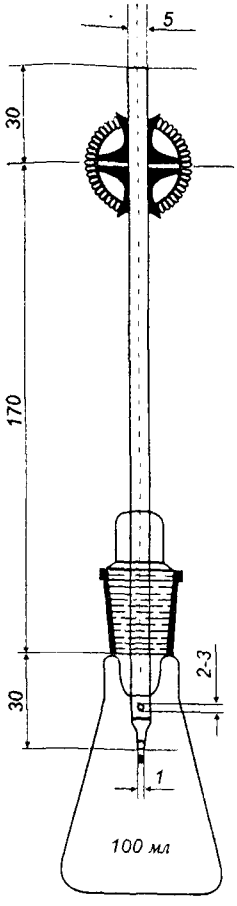


Рис. 2.4.2.-1. *Прибор для испытания на мышьяк (метод А)*

Размеры указаны в миллиметрах.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества 0.5 мл *стандартного раствора мышьяка (10 млн $^{-1}$ As^{3+}) Р.*

После нагревания на водяной бане окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

2.4.3. КАЛЬЦИЙ

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная Р.

К 0.2 мл *стандартного раствора кальция спиртового (100 млн$^{-1}$ Ca^{2+}) Р* прибавляют 1 мл *раствора аммония оксалата Р.* Через 1 мин прибавляют смесь 1 мл *кислоты уксусной разбавленной Р* и 15 мл раствора, содержащего указанное в частной статье количество испытуемого вещества, и встряхивают.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя смесь 1 мл *кислоты уксусной разбавленной Р,* 10 мл *стандартного раствора кальция водного (10 млн$^{-1}$ Ca^{2+}) Р* и 5 мл *воды дистиллированной Р.*

Через 15 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

2.4.4. ХЛОРИДЫ

К 15 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и выливают смесь в один прием в пробирку, содержащую 1 мл *раствора серебра нитрата Р2.*

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя 10 мл *стандартного раствора хлорида (5 млн$^{-1}$ Cl^-) Р* и 5 мл *воды Р.* Пробирки помещают в защищенное от света место.

Через 5 мин пробирки просматривают на черном фоне горизонтально (перпендикулярно оси пробирок). Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения.

2.4.5. ФТОРИДЫ

Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, 0.1 г *песка Р,* промытого кислотой, и 20 мл смеси равных объемов *кислоты серной Р* и *воды Р* помещают во внутреннюю пробирку прибора, изображенного на рис. 2.4.5.-1. Рубашку, заполненную *тетрахлорэтаном Р,* нагревают до температуры кипения тетрахлорэтана (146 °С). Подсоединяют генератор водяного пара и отгоняют содержимое пробирки с перегретым водяным паром, собирая отгон в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 0.3 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 0.1 мл *раствора фенолфталеина Р.* Объем раствора в пробирке во время отгонки должен быть постоянным (20 мл). Поддерживают щелочную реакцию содержимого мерной колбы, при необходимости прибавляя по каплям *0.1 М раствор натрия гидроксида.* Доводят объем раствора *водой Р* до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества 5 мл *стандартного раствора фторида (10 млн$^{-1}$ F^-) Р.*

В цилиндр со стеклянной притертой пробкой поме-

щают 20 мл испытуемого раствора, в другой такой же цилиндр – 20 мл раствора сравнения, затем в каждый цилиндр прибавляют по 5 мл *реактива аминометилализариндиуксусной кислоты Р*.

Через 20 мин синяя окраска испытуемого раствора, появившаяся вместо первоначальной красной, должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

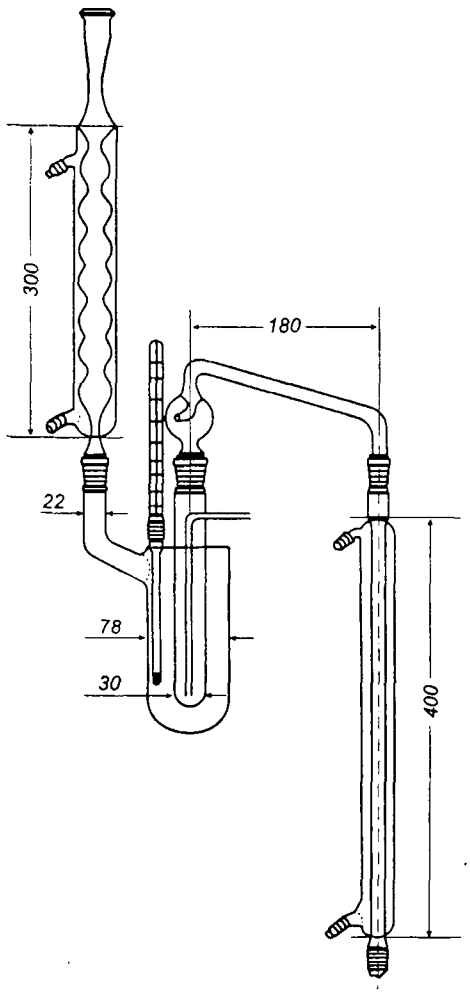


Рисунок 2.4.5.-1. *Прибор для испытания на фториды*

Размеры указаны в миллиметрах

2.4.6. МАГНИЙ

К 10 мл раствора испытуемого вещества, приготовленного в соответствии с указаниями в частной статье, прибавляют 0.1 г *динатрия тетрабората Р*. Определяют pH раствора и при необходимости доводят до pH 8.8-9.2, используя *кислоту хлороводородную разбавленную Р* или *раствор натрия гидроксида разбавленный Р*. Раствор помещают в делительную воронку, встряхивают в течение 1 мин с двумя порциями, по 5 мл каждая, раствора 1 г/л *гидроксихинолина Р* в *хлороформе Р*, оставляют до расслоения и отбрасывают органический слой. К водному слою прибавляют 0.4 мл *бутиламина Р* и 0.1 мл *триэтаноламина Р*. Определяют pH раствора и при необходимости доводят до pH 10.5-11.5. Прибавляют 4 мл раствора 1 г/л *гидроксихинолина Р* в *хлороформе Р*, встряхивают в течение 1 мин, оставляют до расслоения, нижний слой отбирают и используют для испытания.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо 10 мл раствора испытуемого вещества смесь 1 мл *стандартного раствора магния (10 млн$^{-1}$ Mg^{2+}) Р* и 9 мл *воды Р*.

Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

2.4.7. МАГНИЙ И ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫЕ МЕТАЛЛЫ

К 200 мл *воды Р* прибавляют 0.1 г *гидроксиламина гидрохлорида Р*, 10 мл *аммиачного буферного раствора с pH 10.0 Р*, 1 мл *0.1 М раствора цинка сульфата* и около 15 мг *индикаторной смеси протравного черного 11 Р*. Нагревают до температуры около 40 °С. Полученный раствор титруют *0.01 М раствором натрия эдетата* до перехода окраски раствора от фиолетовой к синей. К полученному раствору прибавляют указанное в частной статье количество испытуемого вещества, растворенное в 100 мл *воды Р*, или используют указанный в частной статье раствор. Если окраска раствора становится фиолетовой, снова титруют до перехода окраски раствора к синей.

Объем *0.01 М раствора натрия эдетата*, израсходованный на второе титрование, не должен превышать объем титранта, указанный в частной статье.

2.4.8. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

В методах, приведенных ниже используют *тиоацетамидный реактив Р*. В качестве альтернативы применяют *раствор натрия сульфида Р1* (0.1 мл). При использовании *раствора натрия сульфида Р1* вместо *тиоацетамидного реактива Р*, в методах А и В необходимо включить приготовление контрольного раствора. Контрольный раствор готовят из количества испытуемого вещества, указанного в частной статье для приготовления испытуемого раствора, к которому прибавляют стандартный раствор свинца в объеме, указанном для приготовления раствора сравнения. Испытание считается достоверным, если контрольный раствор сопоставим с раствором сравнения.

МЕТОД А

Испытуемый раствор. 12 мл водного раствора испытуемого вещества, указанного в частной статье.

Раствор сравнения. Смесь 10 мл *стандартного раствора свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* или *стандартного раствора свинца (2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*, указанного в частной статье, и 2 мл испытуемого раствора.

Компенсационный раствор. Смесь 10 мл *воды Р* и 2 мл испытуемого раствора.

К каждому из растворов прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 Р*, перемешивают, прибавляют 1.2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин. Испытание считается пригодным, если в сравнении с компенсационным раствором раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску. Испытуемое вещество считается пригодным, если коричневая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Если оценка окраски растворов вызывает затруднения, необходимо профильтровать растворы через мембранный фильтр с размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД В

Испытуемый раствор. 12 мл раствора испытуемого вещества, указанного в частной статье, приготовленного путем его растворения в органическом растворителе, содержащем минимальное количество воды (например, диоксан или ацетон с прибавлением 15 % воды).

Раствор сравнения. Смесь 10 мл стандартного раствора свинца (1 или 2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}), в соответствии с указаниями в частной статье, и 2 мл испытуемого раствора. Стандартный раствор свинца (1 или 2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) готовят путем разведения *стандартного раствора свинца (100 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* растворителем, применяемым для растворения испытуемого вещества.

Компенсационный раствор. Смесь 10 мл растворителя, применяемого для растворения испытуемого вещества, и 2 мл испытуемого раствора.

К каждому из растворов прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 Р*, перемешивают, прибавляют 1.2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин. Испытание считается пригодным, если в сравнении с компенсационным раствором раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску. Испытуемое вещество считается пригодным, если коричневая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Если оценка окраски растворов вызывает затруднения, необходимо профильтровать растворы через мембранный фильтр с размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД С

Испытуемый раствор. В кварцевый тигель помещают 4 мл раствора 250 г/л *магния сульфата Р* в *кислоте серной разбавленной Р* и прибавляют количество испытуемого вещества, указанное в частной статье (не более 2 г). Перемешивают тонкой стеклянной палочкой и осторожно нагревают. Если смесь жидкая, осторожно выпаривают на водяной бане до сухого остатка, 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 *кислоты серной разбавленной Р*. Выпаривают до сухого остатка, вновь сжигают и оставляют до охлаждения. Общее время сжигания не должно превышать 2 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями *кислоты хлороводородной разбавленной Р*, по 5 мл каждая. Прибавляют 0.1 мл *раствора фенолфталеина Р*, затем подщелачивают *раствором аммиака концентрированным Р* до появления розовой окраски. Охлаждают, прибавляют *кислоту уксусную ледяную Р* до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0.5 мл *кислоты уксусной ледяной Р*. При необходимости фильтруют и промывают фильтр *водой Р*. Доводят объем раствора *водой Р* до 20 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. Параллельно, в этих же условиях, готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества указанный объем *стандартного раствора свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Контрольный раствор. Параллельно в этих же условиях готовят контрольный раствор, прибавляя к испытуемому веществу *стандартный раствор свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* в объеме, указанном для приготовления раствора сравнения. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Компенсационный раствор. Смесь 10 мл *воды Р* и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого из растворов прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 P*, перемешивают, прибавляют 1.2 мл *тиоацетамидного реактива P* и немедленно перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин. Испытание считается пригодным, если в сравнении с компенсационным раствором раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску или контрольный раствор сопоставим с раствором сравнения. Испытуемое вещество считается пригодным, если коричневая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Если оценка окраски растворов вызывает затруднения, необходимо профильтровать растворы через мембранный фильтр с размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД D

Испытуемый раствор. Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, помещают в кварцевый тигель и тщательно смешивают с 0.5 г *магния оксида P1*. Сжигают при слабом красном калении до образования однородного остатка белого или серовато-белого цвета. Если после 30 мин сжигания смесь остается окрашенной, тигель оставляют до охлаждения, содержимое перемешивают тонкой стеклянной палочкой и повторяют сжигание. При необходимости операцию повторяют. Нагревают при температуре 800 °C около 1 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями по 5 мл смеси равных объемов *кислоты хлороводородной P1* и *воды P*. Прибавляют 0.1 мл *раствора фенолфталеина P*, затем подщелачивают *раствором аммиака концентрированного P* до появления розовой окраски. Охлаждают, подкисляют *кислотой уксусной ледяной P* до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0.5 мл *кислоты уксусной ледяной P*. При необходимости фильтруют и промывают фильтр. Доводят объем раствора *водой P* до 20 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. Параллельно, в этих же условиях, готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества указанный объем *стандартного раствора свинца (10 млн $^{-1}$ Pb^{2+}) P* и высушивают в сушильном шкафу при температуре 100-105 °C. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Контрольный раствор. Параллельно, в этих же условиях, готовят контрольный раствор, прибавляя к испытуемому веществу *стандартный раствор свинца (10 млн $^{-1}$ Pb^{2+}) P* в объеме, указанном для приготовления раствора сравнения и высушивая в сушильном шкафу при температуре 100-105 °C. К 10 мл полу-

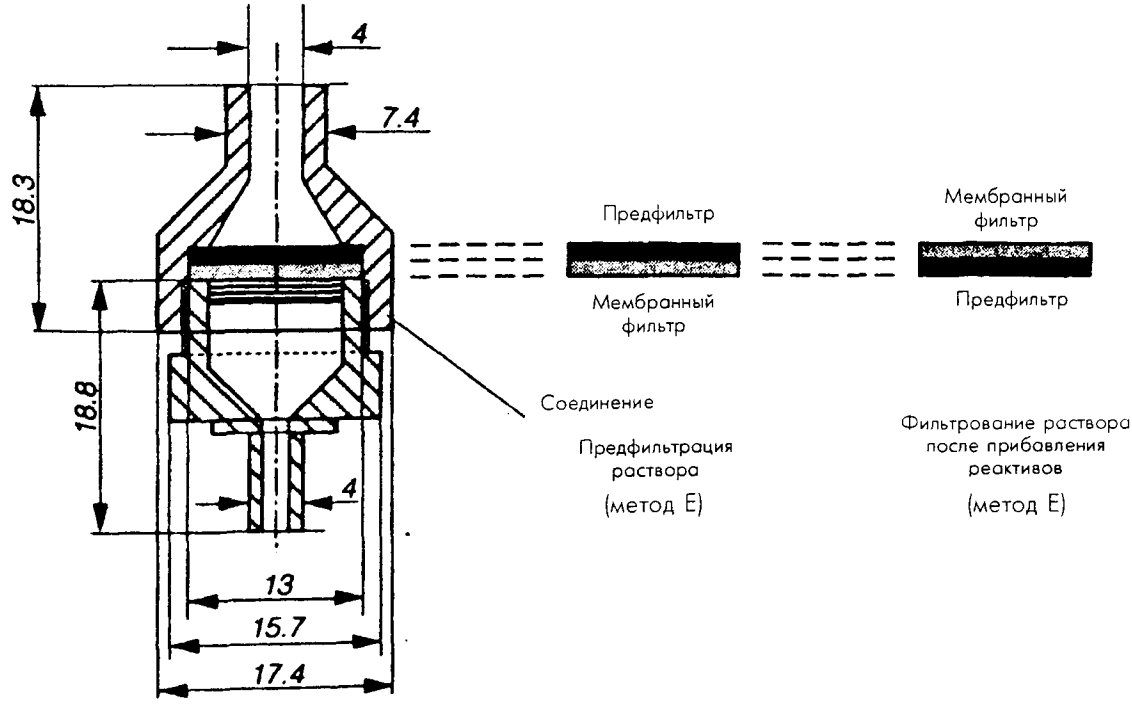


Рисунок. 2.4.8.-1. *Прибор для испытания на соли тяжелых металлов*

Размеры указаны в миллиметрах

ченного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Компенсационный раствор. Смесь 10 мл *воды Р* и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого из растворов прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 Р*, перемешивают, прибавляют 1.2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин. Испытание считается пригодным, если в сравнении с компенсационным раствором раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску или контрольный раствор сопоставим с раствором сравнения. Испытуемое вещество считается пригодным, если коричневая окраска испытуемого раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Если оценка окраски растворов вызывает затруднения, необходимо профильтровать растворы через мембранный фильтр с размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД E

Испытуемый раствор. Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, растворяют в 30 мл или в указанном в частной статье объеме *воды Р*.

Раствор сравнения. Готовят путем разведения *стандартного раствора свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* до объема, указанного для испытуемого раствора, при отсутствии других указаний в частной статье.

В держатель устройства для стерильного фильтрования, на подложку которого помещен мембранный фильтр (размер пор – 3 мкм), а сверху него – предфильтр (Рис. 2.4.8.-1), устанавливают шприц вместимостью 50 мл без поршня.

Испытуемый раствор помещают в шприц и вводят поршень, развивая такое давление, чтобы профильтровался весь раствор. Открывают держатель и вынимают предфильтр таким образом, чтобы мембранный фильтр не загрязнился примесями. В противном случае его заменяют другим мембранным фильтром и операцию повторяют в тех же условиях.

К фильтрату или к указанному в частной статье объему фильтрата прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 Р* и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1.2 мл *реактива тиоацетамида Р* и перемешивают, оставляют на 10 мин и вновь фильтруют, как описано выше, но расположение фильтров изменяют таким образом, чтобы жидкость проходила вначале через мембранный фильтр, а затем – через предфильтр (Рис. 2.4.8.-1). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. После окончания фильтрования держатель открывают, мембранный фильтр вынимают и высушивают при помощи фильтровальной бумаги.

Параллельно в условиях, описанных для испытуемого раствора, обрабатывают раствор сравнения.

Окраска пятна, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски пятна, полученной в опыте с раствором сравнения.

МЕТОД F

Испытуемый раствор. Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, помещают в чистую, сухую колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл (в случае интенсивного пенообразования следует применить колбу вместимостью 300 мл). Колбу закрепляют под углом 45 ° и прибавляют смесь 8 мл *кислоты серной Р* и 10 мл *кислоты азотной Р* в количестве, достаточном для полного смачивания испытуемого вещества (в случае, если испытуемое вещество представляет собой твердое вещество) или несколько миллилитров вышеуказанной смеси (в случае, если испытуемое вещество представляет собой жидкость). Осторожно нагревают до начала реакции, затем дают реакции стихнуть и прибавляют дополнительные порции этой же смеси кислот, нагревая после каждого прибавления. Операцию повторяют до тех пор, пока объем прибавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Усиливают нагрев и осторожно кипятят до потемнения раствора. Охлаждают, прибавляют 2 мл *кислоты азотной Р* и вновь нагревают до потемнения раствора. Продолжают прибавление *кислоты азотной 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*, кипятят с предосторожностями 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* и вновь нагревают до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом 2-3 мл. Если окраска раствора все еще остается желтой, повторяют прибавление 5 мл *воды Р* и 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р* до обесцвечивания раствора. Охлаждают, осторожно доводят объем раствора *водой Р* до 25 мл.

Доводят pH раствора до 3.0-4.0 *раствором аммиака концентрированным Р1* (при приближении к указан-

ному значению pH можно применять *раствор аммиака разбавленного Р1*), используя в качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу, действующую в узком интервале pH, затем доводят объем раствора *водой Р* до 40 мл, перемешивают и прибавляют 2 мл *буферного раствора pH 3.5 Р*. Полученную смесь прибавляют к 1.2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Доводят объем раствора *водой Р* до 50 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества указанный в частной статье объем *стандартного раствора свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Контрольный раствор. Параллельно в этих же условиях готовят контрольный раствор, прибавляя к испытуемому веществу *стандартный раствор свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* в объеме, указанном для приготовления раствора сравнения.

Компенсационный раствор. Готовят в условиях, описанных для приготовления испытуемого раствора, без использования испытуемого вещества.

Сравнение растворов производят на белом фоне.

Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Испытание считается пригодным, если в сравнении с компенсационным раствором раствор сравнения имеет коричневую окраску или контрольный раствор сопоставим с раствором сравнения.

Если оценка окраски растворов вызывает затруднения, необходимо профильтровать растворы через мембранный фильтр с размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД G

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: При использовании реакционных сосудов, находящихся под высоким давлением, необходимо соблюдать меры предосторожности и инструкции по эксплуатации, данные производителем. Цикл процесса должен быть детально разработан в зависимости от типа используемой микроволновой печи (например, микроволновые печи, контролирующие энергию, микроволновые печи, контролирующие температуру или печи с высоким давлением). Цикл должен соответствовать требованиям инструкции производителя. Цикл процесса считается пригодным при получении прозрачного раствора.

Испытуемый раствор. Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье (*не более 0.5 г*), помещают в соответствующий чистый химический стакан. Последовательно прибавляют 2.7 мл *кислоты серной Р*, 3.3 мл *кислоты азотной Р*, 2.0 мл *раствора пероксида водорода концентрированного Р* и каждый раз после прибавления очередного реагента перемешивают с помощью магнитной мешалки. Полученную смесь переносят в сухой реакционный сосуд, устойчивый к высокому давлению (фторполимер или кварцевое стекло).

Раствор сравнения. Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого вещества указанный объем *стандартного раствора свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Контрольный раствор. Параллельно в этих же условиях готовят контрольный раствор, прибавляя к испытуемому веществу *стандартный раствор свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* в объеме, указанном для приготовления раствора сравнения.

Компенсационный раствор. Готовят компенсационный раствор в условиях, описанных для приготовления испытуемого раствора, без использования испытуемого вещества.

Сосуды закрывают крышкой и помещают в лабораторную микроволновую печь.

Реакцию проводят, последовательно используя две отдельные соответствующие программы. Модель программы должна быть пригодна для того, чтобы на отдельных этапах контролировать ход реакции, давление, температуру или энергию, зависящие от типа микроволновой печи. После первой программы реакционные сосуды охлаждают, снимают крышки. В каждый сосуд прибавляют 2.0 мл *раствора пероксида водорода концентрированного Р* и продолжают процесс, используя вторую программу. После второй программы реакционные сосуды охлаждают, затем снимают крышки. При необходимости получения прозрачного раствора, процедуру прибавления *раствора пероксида водорода концентрированного Р* повторяют и продолжают процесс, используя вторую программу.

Колбу охлаждают и осторожно ополаскивают *водой Р*. Общий объем не должен превышать 25 мл. pH полученного раствора доводят до 3.0 – 4.0 *раствором аммиака концентрированного Р1* (при приближении к указанному значению pH можно применять *раствор аммиака разбавленного Р1*), используя индикаторную бумагу с узким интервалом pH. Избегая нагревания раствора, используют ледяную баню и магнитную мешалку. Доводят до объема 40 мл *водой Р* и перемешивают. Прибавляют 2 мл *буферного раствора с pH 3.5 Р*, 1.2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают. Доводят до объема 50 мл *водой Р*, перемешивают и оставляют на 2 мин.

Растворы фильтруют через мембранный фильтр с

размером пор 3 мкм (см. Рис. 2.4.8.-1, без предфильтра). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании растворов.

Определяют пятна на фильтрах. Коричневая окраска пятна, полученного при фильтровании испытуемого раствора, не должна быть интенсивнее окраски пятна раствора сравнения.

Тест считается пригодным, если в сравнении с пятном компенсационного раствора пятно раствора сравнения имеет коричневую окраску, или пятно контрольного раствора сопоставимо с пятном раствора сравнения.

2.4.9. ЖЕЛЕЗО

Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье, растворяют в *воде Р*, доводят объем раствора *водой Р* до 10 мл и перемешивают; или используют 10 мл раствора, указанного в частной статье. Прибавляют 2 мл раствора 200 г/л *кислоты лимонной Р* и 0.1 мл *кислоты тиогликолевой Р*. Перемешивают, подщелачивают *раствором аммиака Р*, доводят объем раствора *водой Р* до 20 мл.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя 10 мл *стандартного раствора железа(III) (1 млн$^{-1}$ Fe^{3+}) Р*.

Через 5 мин розовая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

2.4.10. СВИНЕЦ В САХАРАХ

Определение свинца проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (*2.2.23, метод 2*).

Испытуемый раствор. 20.0 г испытуемого вещества растворяют в смеси равных объемов *кислоты уксусной разбавленной Р* и *воды Р*, доводят объем раствора этой же смесью растворителей до 100.0 мл и перемешивают. Прибавляют 2.0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) *аммония пирролидиндитиокарбамата Р* и 10.0 мл *метилизобутилкетона Р* и встряхивают в течение 30 с в защищенном от яркого света месте. Оставляют до расслоения. Для испытания используют слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20.0 г испытуемого вещества соответственно 0.5 мл, 1.0 мл и 1.5 мл *стандартного раствора свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя *метилизобутилкетон Р*, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого вещества. Измеряют поглощение при длине волны 283.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Испытуемое вещество должно содержать не более 0.5 млн$^{-1}$ свинца при отсутствии других указаний в частной статье.

2.4.11. ФОСФАТЫ

К 100 мл приготовленного и при необходимости нейтрализованного в соответствии с указаниями в частной статье раствора прибавляют 4 мл *сульфомолибденового реактива Р3*. Встряхивают и прибавляют 0.1 мл *раствора олова(II) хлорида Р1*.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо 100 мл раствора испытуемого вещества смесь 2 мл *стандартного раствора фосфата (5 млн$^{-1}$ PO_4^{3-}) Р* и 98 мл *воды Р*. Через 10 мин сравнивают окраску 20 мл каждого раствора.

Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

2.4.12. КАЛИЙ

К 10 мл раствора, приготовленного в соответствии с указаниями в частной статье, прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л *натрия тетрафенилбората Р*.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо 10 мл раствора испытуемого вещества смесь 5 мл *стандартного раствора калия (20 млн$^{-1}$ K^+) Р* и 5 мл *воды Р*.

Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

2.4.13. СУЛЬФАТЫ

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная Р.

К 4.5 мл *стандартного раствора сульфата (10 млн$^{-1}$ SO_4^{2-}) Р1* прибавляют 3 мл раствора 250 г/л *бария хлорида Р*. Встряхивают и оставляют на 1 мин, к 2.5 мл полученного раствора прибавляют 15 мл испытуемого раствора, приготовленного в соответствии с указаниями в частной статье, и 0.5 мл *кислоты уксусной Р*.

Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого раствора 15 мл

стандартного раствора сульфата (10 млн$^{-1}$ SO_4^{2-}) Р.

Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

2.4.14. СУЛЬФАТНАЯ ЗОЛА

Фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель прокаливают при температуре 600 ± 50 °С в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе над силикагелем и взвешивают. Количество испытуемого вещества, указанное в частной статье помещают в тигель, взвешивают, смачивают небольшим количеством *кислоты серной Р* (обычно 1 мл), осторожно нагревают как можно при низкой температуре до полного обугливания испытуемого вещества и охлаждают в эксикаторе. Полученный остаток в тигле снова смачивают небольшим количеством *кислоты серной Р*, осторожно нагревают до удаления белых паров и прокаливают при температуре 600 ± 50 °С до полного сгорания остатка. В продолжение всей процедуры в тигле не должно появляться пламя. Затем тигель охлаждают в эксикаторе над силикагелем, взвешивают и вычисляют массу остатка.

Если масса остатка превышает указанный предел, остаток снова смачивают *кислотой серной Р* и повторяют прокаливание, как описано выше, до постоянной массы.

2.4.15. НИКЕЛЬ В ПОЛИОЛАХ

Определение никеля проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (*2.2.23, метод 2*).

Испытуемый раствор. 20.0 г испытуемого вещества растворяют в смеси равных объемов *кислоты уксусной разбавленной Р* и *воды Р*, доводят объем раствора этой же смесью растворителей до 100 мл и перемешивают. Прибавляют 2.0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) *аммония пирролидиндитиокарбамата Р* и 10.0 мл *метилизобутилкетона Р* и встряхивают в течение 30 с в защищенном от яркого света месте. Оставляют до расслоения. Для испытания используют слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20.0 г испытуемого вещества соответственно 0.5 мл, 1.0 мл и 1.5 мл *стандартного раствора никеля (10 млн$^{-1}$ Ni^{2+}) Р.*

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя *метилизобутилкетон Р*, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого вещества. Измеряют поглощение при длине волны 232.0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым никелевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Испытуемое вещество должно содержать не более 1 млн$^{-1}$ никеля при отсутствии других указаний в частной статье.

2.4.16. ОБЩАЯ ЗОЛА

Кварцевый или платиновый тигель нагревают при красном калении в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При отсутствии других указаний в частной статье 1.00 г испытуемого вещества или измельченного в порошок лекарственного растительного сырья помещают в тигель и равномерно распределяют по дну тигля. Высушивают 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, охлаждая тигель в эксикаторе после каждого сжигания. В продолжение 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 остаток на фильтре вместе с фильтровальной бумагой. Фильтрат объединяют с золой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают до постоянной массы.

2.4.17. АЛЮМИНИЙ

Раствор испытуемого вещества, приготовленный в соответствии с указаниями в частной статье, помещают в делительную воронку, встряхивают с двумя порциями, по 20 мл каждая, раствора 5 г/л *гидроксихинолина Р* в *хлороформе Р*, затем с 10 мл этого же раствора. Хлороформные слои отделяют и собирают в мерную колбу вместимостью 50.0 мл. Доводят объем раствора *хлороформом Р* до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Раствор сравнения готовят аналогично, используя указанный в частной статье раствор.

Компенсационный раствор готовят аналогично, используя указанный в частной статье раствор.

Измеряют интенсивность флюоресценции *(2.2.21)* испытуемого раствора (I_1), раствора сравнения (I_2) и компенсационного 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 этой длины волны.

Флюоресценция (I_1-I_3) испытуемого раствора не должна превышать флюоресценцию раствора сравнения (I_2-I_3).

2.4.18. СВОБОДНЫЙ ФОРМАЛЬДЕГИД

Метод А применяют при отсутствии других указаний в частной статье. Метод В пригоден для вакцин, в которых для нейтрализации избыточного формальдегида используют натрия метабисульфит.

МЕТОД А

Вакцины, используемые для человека, разводят в 10 раз. Бактериальные токсоиды, применяемые в ветеринарии, разводят в 25 раз. 1 мл испытуемой вакцины, разведенной как указано выше, помещают в пробирку и прибавляют 4 мл *воды Р* и 5 мл *реактива ацетилацетона Р1*. Пробирку помещают в водяную баню с температурой 40 °С на 40 мин. Параллельно в этих же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо разведенной вакцины 1 мл *раствора формальдегида Р*, разведенного до содержания формальдегида (CH_2O) 20 мкг/мл.

Пробирки просматривают вдоль их вертикальных осей. Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивней окраски раствора сравнения.

МЕТОД В

Испытуемый раствор. Готовят разведение 1 до 200 испытуемой вакцины в *воде Р*. Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, готовят эквивалентное разведение водной фазы, отделенной одним из нижеприведенных способов. При использовании одного из нижеописанных способов отделения водной фазы, далее готовят разведение 1 до 20.

Растворы сравнения. Готовят разведение *раствора формальдегида Р* в *воде Р* до получения растворов с концентрацией формальдегида (CH_2O) 0.25 г/л, 0.50 г/л, 1.00 г/л и 2.00 г/л. Готовят разведение 1 до 200 каждого из растворов в *воде Р*.

В отдельные пробирки помещают по 0.5 мл испытуемого раствора или раствора сравнения, прибавляют 5.0 мл свежеприготовленного раствора 0.5 г/л *метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р*. Пробирки закрывают, встряхивают и оставляют на 60 мин. Прибавляют 1 мл *реактива железа(III) хлорида – сульфаминовой кислоты Р* и оставляют на 15 мин. Измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* растворов при длине волны 628 нм. Содержание формальдегида в испытуемой вакцине вычисляют по калибровочной кривой, построенной с использованием растворов сравнения. Испытание считается пригодным, если коэффициент корреляции *(r)* калибровочной кривой более 0.97.

Эмульсии. Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, испытуемый раствор готовят из водной фазы, отделенной соответствующим способом. Ниже представлены два способа отделения водной фазы.

(a) К 1.0 мл *изопропилмиристата Р* прибавляют 1.0 мл испытуемой вакцины и перемешивают. Затем прибавляют 1.3 мл *1 М кислоты хлороводородной*, 2.0 мл *хлороформа Р* и 2.7 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида Р*. Тщательно перемешивают и центрифугируют с ускорением 15 000 об/мин в течение 60 мин. Водную фазу сливают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки *водой Р*. Если описанная методика не позволяет достичь отделения водной фазы, прибавляют 100 г/л *полисорбата 20 Р* к раствору натрия хлорида и повторяют процедуру, центрифугируя с ускорением 22 500 об/мин.

(b) К 1.0 мл раствора 100 г/л *натрия хлорида Р* прибавляют 1.0 мл испытуемой вакцины и перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 об/мин в течение 15 мин. Водную фазу сливают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки *водой Р*.

(c) К 2.0 мл раствора 100 г/л *натрия хлорида Р* прибавляют 1.0 мл испытуемой вакцины, 3.0 мл *хлороформа Р* и перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 об/мин в течение 5 мин. Водную фазу сливают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки *водой Р*.

2.4.19. ЩЕЛОЧНЫЕ ПРИМЕСИ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ

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 *спирте Р*; при необходимости раствор нейтрализуют *0.01 М кислотой хлороводородной* 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 кислоты хлороводородной*.

2.4.20. АНТИОКСИДАНТЫ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ

Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя пластинки, покрытые тонким слоем *силикагеля G Р*. Перед применением пластинки высушивают при температуре 130 °С в течение 2 ч.

Испытуемый раствор (a). 20 г испытуемого вещества,

взятого из центра образца, или 20 г масла помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл *петролейного эфира Р* и энергично встряхивают с двумя порциями по 30 мл метанола (75 % *об/об*). После четкого разделения слоев нижние, метанольные, слои объединяют и выпаривают при пониженном давлении и возможно более низкой температуре в атмосфере азота. Остаток растворяют в 5 мл *хлороформа, свободного от этанола Р*. Хранят в плотно укупоренном сосуде.

Испытуемый раствор (b). Слой петролейного эфира (верхний слой), полученный при приготовлении испытуемого раствора (a), осторожно выпаривают до сухого остатка. Прибавляют 0.5 г *пирогаллола Р*, растворенного в 100 мл *этанола Р*, затем 15 мл свежеприготовленного раствора 330 г/л *натрия гидроксида Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают, прибавляют 250 мл *воды Р* и извлекают неомыляемые вещества тремя порциями по 100 мл *петролейного эфира Р*. Объединенные извлечения петролейного эфира промывают *водой Р* до отсутствия щелочной реакции и выпаривают до сухого остатка. Остаток растворяют в 5 мл *хлороформа, свободного от этанола Р*. Хранят в хорошо укупоренном сосуде.

А. НЕПОЛИГИДРОКСИАНТИОКСИДАНТЫ

Пластинку помещают в хроматографическую камеру с *хлороформом, свободным от этанола, Р*. Когда фронт растворителя пройдет около 12 см от нижнего края пластинки, пластинку вынимают из камеры, высушивают в течение 20 мин на воздухе, затем в течение 20 мин в эксикаторе под вакуумом.

На линию старта хроматографической пластинки, подготовленной, как указано выше, в стартовую точку № 1 (см. Рис. 2.4.20.-1) наносят испытуемый раствор (a) в виде пятна диаметром не более 5 мм. Объем наносимого испытуемого раствора (a) зависит от его концентрации и составляет обычно от 2 мкл до 10 мкл. В стартовые точки №№ 2 и 3 (см. Рис. 2.4.20.-1) наносят по 2 мкл окрашенного раствора, содержащего по 0.1 г/л *диметилового желтого Р*, *судана красного G Р* и *индофенолового синего Р* в *бензоле Р*. На пластинке отмечают длину пробега (10 см) в двух направлениях. В первый раз пластинку хроматографируют в камере с *хлороформом, свободным от этанола Р*. Пластинку высушивают на воздухе в течение 10 мин, затем поворачивают на 90 ° и хроматографируют в камере с *бензолом Р*. Пластинку высушивают на воздухе в течение 5 мин и опрыскивают раствором 200 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *этаноле Р* до устойчивого окрашивания пластинки в желтый цвет. Через 2 мин начинают проявляться синие пятна. В течение первых 5-10 мин пластинку обрабатывают парами аммиака до тех пор, пока фон не станет чисто белым. На пластинке остаются синие, светло-фиолетовые или зеленоватые пятна.

Хроматограмму оценивают, сравнивая с Рис. 2.4.20.-1. Если на линии старта обнаруживаются синие пятна, проводят разделение и идентификацию полигидроксиантиоксидантов (метод В).

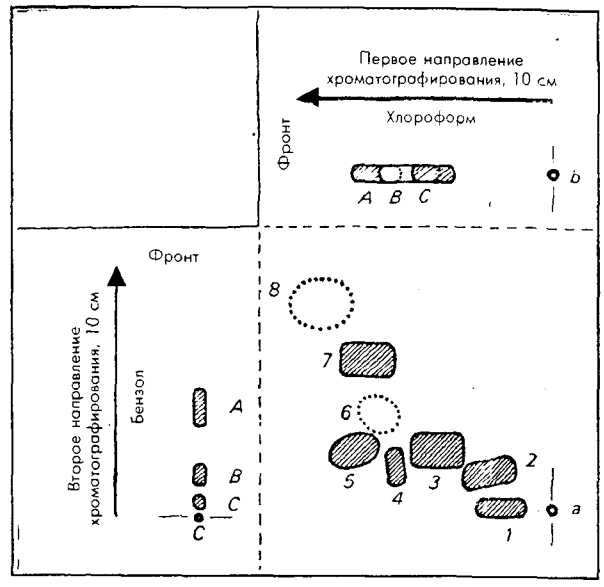


Рисунок. *2.4.20.-1. — Типичные хроматограммы антиоксидантов (Методы А и С)*

a = Стартовая точка № 1 + пятно галлатов + пятно нордигидрогваяретовой кислоты
b = Стартовая точка № 2
c = Стартовая точка № 3
1 = Гваяковая смола
2 = 3-(1,1-Диметилэтил)-4-метоксифенол
3 = 2-(1,1-Диметилэтил)-4-метоксифенол
4 = 2,2,5,7,8-Пентаметил-6-хроманол
5 = Тетраэтилтиурам дисульфид
6 = α-Токоферол
7 = Дибутилгидроксианизол
8 = Бутилгидрокситолуол
A = желтый
B = красный
C = синий
Метод А: сплошная линия
Метод С: пунктирная линия

В. ПОЛИГИДРОКСИАНТИОКСИДАНТЫ

На линию старта хроматографической пластинки наносят 1 мкл, 2 мкл, 4 мкл и 6 мкл испытуемого раствора (a), а также от 1 мкл до 2 мкл окрашенного раствора, приготовленного, как указано в методе А.

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей: *кислота уксусная ледяная Р – бензол Р – петролейный эфир Р* (30:60:60). Когда фронт растворителей пройдет около 13 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе, опрыскивают раствором 200 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *этаноле Р* и продолжают проявление по методике, описанной для идентификации неполигидроксиантиоксидантов.

Полигидроксиантиоксиданты идентифицируют, сравнивая положение пятен на хроматограмме испытуемого раствора по отношению к пятнам на хроматограмме окрашенного раствора (см. Рис. 2.4.20.-2).

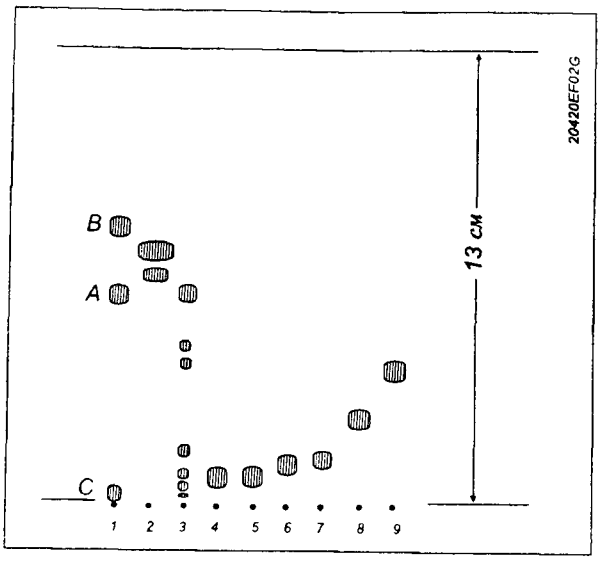


Рис. 2.4.20.- 2. — *Типичные хроматограммы полигидроксиантиоксидантов (метод B)*

1 = Окрашенный раствор
2 = Бутилированный гидроксианизол
3 = Гваяковая смола
4 = Нордигидрогваяретовая кислота
5 = Метилгаллат
6 = Этилгаллат
7 = Пропилгаллат
8 = Октилгаллат
9 = Додецилгаллат
A = желтый
B = красный
C = синий

C. АНТИОКСИДАНТЫ, НЕ ИЗВЛЕКАЕМЫЕ МЕТАНОЛОМ

Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии на другой пластинке. Хроматографирование проводят по методике, описанной для неполигидроксиантиоксидантов, используя вместо испытуемого раствора (a) испытуемый раствор (b). Пластинку опрыскивают раствором 10 г/л *дихлорхинонхлоримида Р* в *этаноле Р*. Пятна проявляются в течение 15 мин. Хроматограмму оценивают, сравнивая с Рис. 2.4.20.-1. Зоны, отмеченные пунктиром, соответствуют α-токоферолу и бутилированному гидрокситолуолу. Пятна β- и γ-токоферола находятся в зоне, соответствующей 2-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенолу.

Если в испытуемом веществе в существенном количестве присутствует бутилированный гидрокситолуол, его определяют по методу A.

2.4.21. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОРОННИХ МАСЕЛ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (*2.2.27*) с использованием в качестве тонкого слоя *кизельгура G Р*. Пластинку импрегнируют, поместив в камеру, содержащую смесь *вазелинового масла Р* и *петролейного эфира Р* (10:90) в таком количестве, чтобы нижний край пластинки погрузился на 5 мм ниже поверхности жидкости. Когда смесь для импрегнирования 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 импрегнирование.

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. Прибавляют 50 мл *воды Р*, оставляют до охлаждения, переносят в делительную воронку и встряхивают с тремя порциями *эфира Р*, по 50 мл каждая. Эфирные слои отделяют, водный слой подкисляют *кислотой хлороводородной Р* и вновь встряхивают с тремя порциями *эфира Р*, по 50 мл каждая. Все эфирные слои объединяют и встряхивают с тремя порциями *воды Р*, по 10 мл каждая, отбрасывая промывные воды. Объединенные эфирные слои высушивают над *натрия сульфатом безводным Р* и фильтруют. Затем эфир выпаривают на водяной бане, а из остатка готовят испытуемый раствор. Жирные кислоты также можно извлечь из раствора, полученного в ходе определения неомыляемых веществ.

Испытуемый раствор. 40 мг смеси жирных кислот, полученной из испытуемого масла, растворяют в 4 мл *хлороформа Р*.

Раствор сравнения. 40 мг смеси жирных кислот, полученной из смеси 19 объемов *кукурузного масла Р* и 1 объема *рапсового масла Р*, растворяют в 4 мл *хлороформа Р*.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 3 мкл каждого раствора. Помещают пластинку в камеру с системой растворителей: *вода Р - кислота уксусная ледяная Р* (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 8 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, высушивают при температуре 110 °С в течение 10 мин и оставляют до охлаждения. Затем при отсутствии других указаний в частной статье пластинку помещают в закрытую плотно подогнанной крышкой хроматографическую камеру, предварительно насыщенную парами йода (на дно камеры в выпарительной чашке помещен *йод Р*). Через некоторое время проявляются коричневые или желтовато-коричневые пятна. Пластинку вынимают из камеры и оставляют на несколько минут. Когда коричневый фон исчезнет, пластинку опрыскивают *раствором крахмала Р*. Появляющиеся синие пятна могут приобретать коричневую окраску при высушивании и вновь становятся синими после опрыскивания *водой Р*.

На хроматограмме испытуемого раствора всегда должны обнаруживаться пятно 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 хроматограммах некоторых масел может обнаруживаться пятно с R_f около 0.75 (линоленовая кислота). Путем сравнения пятен на хроматограмме испытуемого раствора с пятнами на хроматограмме раствора сравнения убеждаются в отсутствии на хроматограмме испытуемого раствора пятна с R_f около 0.25 (эруковая кислота).

2.4.22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Испытание на посторонние масла проводят методом газовой хроматографии (*2.2.28*) путем перевода жирных кислот, содержащихся в испытуемом масле, в метиловые эфиры.

МЕТОД А

Этот метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, циклопропиловыми или циклопропениловыми группами, также для масел, в составе которых большая часть жирных кислот имеет длину цепи менее восьми атомов углерода, и для масел с кислотным числом более 2.0.

Испытуемый раствор. Испытуемое масло высушивают перед метилированием, если это указано в частной 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*, 0.2 мл раствора 60 г/л *калия гидроксида Р* в *метаноле Р*, присоединяют обратный холодильник и, пропуская через смесь *азот Р* со скоростью около 50 мл/мин, встряхивают и нагревают до кипения. Когда раствор станет прозрачным (обычно через 10 мин), продолжают нагревание в течение последующих 5 мин. Затем колбу охлаждают под проточной водой и содержимое переносят в делительную воронку. Колбу промывают 5 мл *гептана Р*, переносят смывы в ту же делительную воронку и встряхивают. Прибавляют 10 мл раствора 200 г/л *натрия хлорида Р* и энергично встряхивают. Оставляют до расслоения, затем переносят органический слой в сосуд, содержащий *натрия сульфат безводный Р* и через некоторое время фильтруют.

Раствор сравнения (a). Готовят 0.50 г смеси веществ, применяемых для калибровки (калибровочной смеси), состава, приведенного в одной из Табл. 2.4.22, в соответствии с указаниями в частной статье (если в частной статье не указан определенный раствор, готовят смесь состава, приведенного в Табл. 2.4.22.-1). Смесь растворяют в *гептане Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят *гептаном Р* до 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). 0.50 г смеси *СО ГФ РК* метиловых эфиров жирных кислот, соответствующая составу смеси жирных кислот испытуемого вещества, указанному в частной статье, растворяют в *гептане Р* и доводят до объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Допускается также использование коммерческой смеси метиловых эфиров жирных кислот.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

– колонка капиллярная стеклянная или кварцевая длиной 10-30 м и внутренним диаметром 0.2-0.8 мм, внутренняя поверхность которой покрыта слоем *поли[[цианопропил](метил)][(фенил) (метил)]силоксана Р* или *макрогола 20 000 Р* с толщиной слоя 0.1-0.5 мкм или 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 (в случае использования колонки с внутренним диаметром 0.32 мм деление потока должно составлять 1:50);

– температура колонки 160-200 °С, в зависимости от длины колонки и используемой неподвижной фазы (для колонки длиной 30 м, покрытой слоем *макрогола 20 000 Р*, температура должна составлять 200 °С);

– температура устройства ввода проб и детектора 250 °С.
– объем вводимой пробы 1 мкл.

При необходимости или если указано в частной статье, температуру колонки увеличивают от 170 °С до 230 °С со скоростью 3 °С/мин (для колонки, покрытой слоем *макрогола 20 000 Р*).

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (a). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на полученной хроматограмме составляла от 50 % до 70 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если при использовании смеси веществ, применяемых для калибровки, приведенных в Табл. 2.4.22.-1 или 2.4.22.-3, выполняются следующие условия:
– на хроматограмме раствора сравнения (a) коэффициент разделения пиков, соответствующих метилолеату и метилстеарату, составляет не менее 1.8;
– на хроматограмме раствора сравнения (b) отношение сигнал/шум для пика метилмиристата составляет не менее 5.
– на хроматограмме раствора сравнения (a) число теоретических тарелок, вычисленное для пика, соответствующего метилстеарату, составляет не менее 30 000.

Хроматографическая система считается пригодной, если при использовании смеси веществ, применяемых для калибровки, приведенных в Табл. 2.4.22.-2, выполняются следующие условия:
– на хроматограмме раствора сравнения (a) коэффициент разделения пиков, соответствующих метилкаприлату и метилкапрату, составляет не менее 4.0;
– на хроматограмме раствора сравнения (b) отношение сигнал/шум для пика метилкапроата составляет не менее 5;
– на хроматограмме раствора сравнения (a) число теоретических тарелок, вычисленное для пика, соответствующего метилкапрату, составляет не менее 15 000.

ОЦЕНКА ХРОМАТОГРАММ

Следует избегать условий хроматографирования, которые могут дать неразделенные пики (наличие компонентов с небольшим различием между временами удерживания, например, линоленовая и арахидоновая кислоты).

Качественный анализ. Идентификацию пиков проводят по хроматограмме раствора сравнения (c); также по калибровочной кривой при использовании хроматограммы раствора сравнения (a) и данных Табл. 2.4.22.-1, 2.4.22.-2 и 2.4.22.-3:

а) для хроматограмм, полученных в изотермическом режиме, вычисляют логарифмы приведенных времен удерживания как функцию эквивалента числа атомов углерода в жирных кислотах. Калибровочная кривая насыщенных кислот представляет собой прямую линию. Логарифмы приведенных времен удерживания ненасыщенных кислот расположены на этой линии как точки, соответствующие не целым значениям «эквивалента длины цепи». Идентификацию компонентов жирных кислот испытуемого масла проводят, рассчитывая логарифмы приведенных времен удерживания пиков, полученных на хроматограмме испытуемого раствора, и устанавливая по калибровочной кривой «эквиваленты длины цепи»;

б) для хроматограмм, полученных с использованием линейного градиента температуры, определяют времена удерживания, находящиеся в зависимости от числа атомов углерода в жирных кислотах, и идентифицируют жирные кислоты, входящие в состав испытуемого масла, путем сравнения с калибровочной кривой.

Количественный анализ. Обычно 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 при отсутствии других указаний в частной статье.

В определенных случаях, т.е. при наличии жирных кислот с 12 или менее атомами углерода, в частной статье должен быть указан поправочный коэффициент для преобразования площадей пиков в проценты *(м/м)*.

МЕТОД В

Этот метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, циклопропиловыми и циклопропениловыми группами и для масел с кислотным числом более 2.0.

Испытуемый раствор. 0.100 г испытуемого вещества помещают в центрифужную пробирку с завинчивающейся крышкой, растворяют в 1 мл *гептана Р* и 1 мл *диметилкарбоната Р* и энергично перемешивают при умеренном нагревании (50-60 °С). К еще теплому раствору прибавляют 1 мл раствора 12 г/л *натрия-Р* в *метаноле безводном Р*, приготовленного с необходимыми предосторожностями, и энергично перемешивают в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл *воды дистиллированной Р* и энергично перемешивают в течение 30 с. Центрифугируют в течение 15 мин с ускорением 1500 g. Хроматографируют 1 мкл органического слоя.

Растворы сравнения и оценка хроматограмм. При отсутствии других указаний в частной статье поступают в соответствии с указаниями в Методе А.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
- колонка кварцевая длиной 30 м, с внутренним диаметром 0.25 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 Р* толщиной 0.25 мкм;
- газ-носитель *гелий для хроматографии Р;*
- скорость газа-носителя 0.9 мл/мин;
- деление потока 1:100;
- объем вводимой пробы 1 мкл.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	**Температура (°С)**
Колонка	0-15	100
	15-36	100→ →225
	36-61	225
Устройство ввода проб		250
Детектор		250

МЕТОД С

Этот метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроперекисными, альдегидными, кетоновыми, циклопропиловыми и циклопропениловыми группами и сопряженными полиненасыщенными и ацетиленовыми компонентами из-за частичного или полного разрушения этих групп.

Испытуемый раствор. 0.10 г испытуемого вещества помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2 мл раствора 20 г/л *натрия гидроксида Р* в *метаноле 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 еще 30 мин, после чего прибавляют через холодильник 4 мл *гептана Р* и кипятят 5 мин. Охлаждают, прибавляют 10.0 мл *раствора натрия хлорида насыщенного Р*, встряхивают в течение 15 с и прибавляют такой объем *раствора натрия хлорида насыщенного Р*, чтобы верхний слой поднялся к горлу колбы. Отбирают 2 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, хроматографическая методика и оценка хроматограмм. При отсутствии других указаний в частной статье поступают в соответствии с указаниями в Методе А.

Табл. 2.4.22.-1

Смесь веществ, применяемых для калибровки [1]

	Состав (в процентах *м/м*)		
Смесь из следующих веществ	**Эквивалент длины цепи** [2]	**Изотермический режим**	**Линейный градиент температуры**
Метиллаурат Р	12.0	5	10
Метилмиристат Р	14.0	5	15
Метилпальмитат Р	16.0	10	15
Метилстеарат Р	18.0	20	20
Метиларахидат Р	20.0	40	20
Метилолеат Р	18.3	20	20

[1] Для ГХ с применением капиллярной колонки и делением потока рекомендуется прибавлять к смеси веществ, применяемых для калибровки, компоненты с большей длиной цепи.

[2] Эти значения, вычисленные с использованием калибровочной кривой, даны в качестве примера для колонки, покрытой слоем *макрогола 20 000 Р.*

Табл. 2.4.22.-2

Смесь веществ, применяемых для калибровки [1]

Смесь из следующих веществ	Состав (в процентах *м/м*)		
	Эквивалент длины цепи [2]	Изотермический режим	Линейный градиент температуры
Метилкапроат Р	6.0	5	10
Метилкаприлат Р	8.0	5	35
Метилкапрат Р	10.0	10	35
Метиллаурат Р	12.0	20	10
Метилмиристат Р	14.0	40	10

Табл. 2.4.22.-3

Смесь веществ, применяемых для калибровки [1]

Смесь из следующих веществ	Состав (в процентах *м/м*)		
	Эквивалент длины цепи [2]	Изотермический режим	Линейный градиент температуры
Метилмиристат Р	14.0	5	15
Метилпальмитат Р	16.0	10	15
Метилстеарат Р	18.0	15	20
Метиларахидат Р	20.0	20	15
Метилолеат Р	18.3	20	15
Метилэйкозаноат Р	20.2	10	10
Метилбегенат Р	22.0	10	5
Метиллигноцерат Р	24.0	10	5

[1] Для ГХ с применением капиллярной колонки и делением потока рекомендуется прибавлять к смеси веществ, применяемых для калибровки, компоненты с большей длиной цепи.

[2] Эти значения, вычисленные с использованием калибровочной кривой, даны в качестве примера для колонки, покрытой слоем *макрогола 20 000 Р.*

МЕТОД А

Допускается применение других методик перевода содержащихся в испытуемом масле жирных кислот в метиловые эфиры, указанных в частной статье.

ОЦЕНКА ХРОМАТОГРАММ

Качественный анализ

а) Допускается идентификация жирных кислот испытуемого масла путем сравнения времен удерживания пиков на хроматограмме испытуемого раствора с временами удерживания пиков на хроматограмме раствора сравнения или на стандартной хроматограмме, описанной в частной статье.

Приведенное время удерживания – разница между временем удерживания пика вещества и временем удерживания несорбирующегося (в условиях определения) вещества.

2.4.23. СТЕРИНЫ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ

ОТДЕЛЕНИЕ СТЕРИНОВОЙ ФРАКЦИИ

Получают неомыляемые вещества жирного масла и затем отделяют стериновую фракцию методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя пластинки, покрытые тонким слоем *силикагеля G P* толщиной от 0.3 мм до 0.5 мм.

Испытуемый раствор (a). В колбу вместимостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, помещают раствор 2 г/л *бетулина P* в *метиленхлориде P* в таком объеме, чтобы количество бетулина соответствовало около 10 % содержания стеринов в образце, взятом для определения (т.е. в случае оливкового масла прибавляют 500 мкл, в случае других растительных масел – 1500 мкл раствора бетулина). Выпаривают до сухого остатка под *азотом P*. Если в частной статье определяется только содержание индивидуальных стеринов в процентах к стериновой фракции, раствор бетулина можно не прибавлять.

В колбу помещают 5.00 г испытуемого вещества. Прибавляют 50 мл *2 М раствора калия гидроксида спиртового P* и нагревают на водяной бане в течение 1 ч, часто перемешивая содержимое колбы круговыми движениями. Охлаждают до температуры ниже 25 °С и количественно переносят содержимое колбы в делительную воронку, содержащую 100 мл *воды P*. Осторожно встряхивают с тремя порциями *эфира, свободного от пероксидов P*, по 100 мл каждая. Эфирные слои собирают в другую делительную воронку, содержащую 40 мл *воды P*, слегка встряхивают в течение нескольких минут, оставляют до расслоения и отбрасывают водный слой. Эфирный слой встряхивают с несколькими порциями *воды P*, по 40 мл каждая, до тех пор, пока водный слой не перестанет давать щелочную реакцию по фенолфталеину. Эфирный слой количественно переносят в колбу, высушенную до постоянной массы, промывая делительную воронку *эфиром, свободным от пероксидов P*. Эфир выпаривают с необходимыми предосторожностями, к остатку прибавляют 6 мл *ацетона P*. Осторожно удаляют растворитель под током *азота P*. Высушивают до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Остаток растворяют в минимальном объеме *метиленхлорида P*.

Испытуемый раствор (b). В колбу вместимостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 5.00 г *рапсового масла P* и далее поступают в соответствии с указаниями в приготовлении испытуемого раствора (a), начиная со слов «Прибавляют 50 мл *2 М раствора калия гидроксида спиртового P*».

Испытуемый раствор (c). В колбу вместимостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 5.00 г *подсолнечного масла P* и далее поступают в соответствии с указаниями в приготовлении испытуемого раствора (a), начиная со слов «Прибавляют 50 мл *2 М раствора калия гидроксида спиртового P*».

Раствор сравнения. 25 мг *холестерина P* и 10 мг *бетулина P* растворяют в 1 мл *метиленхлорида P*.

Для каждого испытуемого раствора используют отдельную пластинку. На каждую из пластинок наносят полосой размером (20x3) мм 20 мкл раствора сравнения и полосой размером (40x3) мм 400 мкл испытуемого раствора (a), испытуемого раствора (b), или испытуемого раствора (c), соответственно. Пластинки помещают в камеру с системой растворителей *эфир P – гексан P* (35:65). Когда фронт растворителей пройдет 18 см от линии старта, пластинки вынимают из камеры, высушивают в токе *азота P*, опрыскивают раствором 2 г/л *дихлорфлуоресцеина P* в *этаноле P* и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме раствора сравнения обнаруживаются полосы, соответствующие холестерину и бетулину. На хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются полосы с близкими значениями R_f, соответствующие стеринам. С хроматограммы каждого испытуемого раствора снимают область покрытия, на которой расположены полосы стеринов, а также дополнительно зоны на 2-3 мм выше и ниже видимых зон раствора сравнения и помещают раздельно в три колбы вместимостью 50 мл каждая. В каждую колбу прибавляют по 15 мл теплого *метиленхлорида P* и встряхивают. Каждый раствор фильтруют через стеклянный фильтр (40) или подходящую фильтровальную бумагу и промывают каждый фильтр тремя порциями *метиленхлорида P*, по 15 мл каждая. Объединенные фильтраты и смывы помещают в три колбы, высушенные до постоянной массы, выпаривают до сухого остатка под током *азота P* и взвешивают.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕРИНОВ

Определение стеринов проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)*.

Все операции проводят, защищая растворы и реактивы от влаги, растворы готовят непосредственно перед применением.

Испытуемый раствор. К выделенным из испытуемого вещества методом тонкослойной хроматографии стеринам прибавляют свежеприготовленную смесь: *хлортриметилсилан P - гексометилдисилазан P - пиридин безводный P* (1:3:9). (0.02 мл смеси на миллиграмм

остатка). Осторожно встряхивают до полного растворения остатка и оставляют в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* на 30 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочную жидкость.

Раствор сравнения (a). К 9 частям стеринов, выделенных из *рапсового масла Р* методом тонкослойной хроматографии, прибавляют 1 часть *холестерина Р*. К полученной смеси прибавляют свежеприготовленную смесь: *хлортриметилсилан Р - гексаметилдисилазан Р - пиридин безводный Р* (1:3:9) (0.02 мл смеси на миллиграмм остатка). Осторожно встряхивают до полного растворения остатка и оставляют в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* на 30 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочную жидкость.

Раствор сравнения (b). К стеринам, выделенным из *подсолнечного масла Р* методом тонкослойной хроматографии, прибавляют свежеприготовленную смесь: *хлортриметилсилана Р – гексаметилдисилазан – пиридин безводный Р* (1:3:9) (0.02 мл смеси на миллиграмм остатка). Осторожно встряхивают до полного растворения остатка и оставляют в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* на 30 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочную жидкость.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

– колонка капиллярная кварцевая длиной от 20 м до 30 м и внутренним диаметром от 0.25 мм до 0.32 мм, покрытая *поли[метил(95)фенил(5)]силоксаном Р* или *поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксаном Р* с толщиной слоя 0.25 мкм,

– газ-носитель *водород для хроматографии Р* (линейная скорость от 30 см/с до 50 см/с) или *гелий для хроматографии Р* (линейная скорость от 20 см/с до 35 см/с). Линейную скорость измеряют следующим способом: в условиях определения стеринов вводят от 1 мкл до 3 мкл метана или пропана. Измеряют время в секундах, необходимое для прохождения газа через колонку от момента введения до появления пика (t_M). Линейную скорость вычисляют по формуле L/t_M, где L – длина колонки в сантиметрах;

– деление потока 1:50 или 1:100;

– температура колонки 260 °С;

– температура устройства ввода проб 280 °С;

– температура детектора 290 °С.

Хроматографируют в указанных условиях по 1 мкл каждого раствора.

На хроматограмме раствора сравнения (a) обнаруживается четыре основных пика, соответствующих холестерину, брассикастерину, кампестерину и β-ситостерину; на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживается четыре основных пика, соответствующих кампестерину, стигмастерину, β-ситостерину и Δ7-сигмастенолу. Времена удерживания стеринов относительно β-ситостерина даны в Табл. 2.4.23.-1.

Пик внутреннего стандарта (бетулин) должен быть четко отделен от пиков определяемых стеринов.

Идентифицируют пики, обнаруженные на хроматограмме испытуемого раствора, и вычисляют процентное содержание каждого стерина в стериновой фракции испытуемого вещества по формуле:

$$\frac{S_i}{\Sigma S_i} \cdot 100,$$

где

S_i – площадь пика, соответствующего определяемому компоненту;

ΣS_i – сумма площадей всех пиков, соответствующих компонентам, указанным в Табл. 2.4.23.-1.

При наличии указания в частной статье, вычисляют количество каждого стерина, содержащееся в 100 г испытуемого вещества, в миллиграммах, по формуле:

$$\frac{S \; m_S \cdot 100}{S_S \cdot m},$$

где

S – площадь пика, соответствующего определяемому компоненту;

S_S – площадь пика, соответствующего бетулину;

m – масса навески образца испытуемого вещества, в граммах;

m_S - масса прибавленного *бетулина Р* в миллиграммах.

Таблица 2.4.23.-1

Времена удерживания стеринов по отношению к времени удерживания β-ситостерина для двух различных колонок

	Поли[метил(95)-фенил(5)]силоксан	**Поли[метил(94)фенил(5)-винил(1)]силоксан**
Холестерин	0.63	0.67
Брассикастерин	0.71	0.73
24-Метиленхолестерин	0.80	0.82
Кампестерин	0.81	0.83
Кампестанол	0.82	0.85
Стигмастерин	0.87	0.88
Δ7-Кампестерин	0.92	0.93
Δ5,23-Стигмастадиенол	0.95	0.95
Клеростерин	0.96	0.96
β-Ситостерин	1	1
Ситостанол	1.02	1.02
Δ5-Авенастерин	1.03	1.03
Δ5,24-Стигмастадиенол	1.08	1.08
Δ7-Стигмастенол [1]	1.12	1.12
Δ7-Авенастерин	1.16	1.16
Бетулин	1.4	1.6

[1] В литературе данный стерин может также быть отнесен к D7-Стигмастерину.

2.4.24. ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОНТРОЛЬ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Методики испытаний, описанные в общем методе, могут быть использованы:

1) для идентификации большинства остаточных растворителей Класса 1 и Класса 2 в субстанции, вспомогательном веществе или готовом продукте, если остаточные растворители неизвестны;

2) для определения предельного содержания остаточных растворителей Класса 1 и Класса 2 в субстанции, вспомогательном веществе или готовом продукте;

3) для количественного определения растворителей Класса 2 при их предельном содержании более чем 10^3 млн$^{-1}$ (0.1 %) или, при необходимости, для количественного определения растворителей Класса 3.

Остаточные растворители Класса 1, Класса 2 и Класса 3 представлены в общей статье *5.4. «Остаточные количества органических растворителей»*.

Описаны три растворителя для приготовления испытуемого образца и условий парофазного введения паровой фазы образца в хроматографическую систему.

Описаны две хроматографические системы, из которых система А является предпочтительной, система В обычно предназначена для подтверждения подлинности. Выбор процедуры приготовления испытуемого образца зависит от растворимости испытуемого вещества и определяемых остаточных растворителей.

Остаточные растворители, которые с трудом могут быть определены в условиях парофазного ввода паровой фазы образца: формамид, 2-этоксиэтанол, 2-метоксиэтанол, этиленгликоль, *N*-метилпирролидон и сульфолан. Для анализа указанных остаточных растворителей следует применять другие подходящие процедуры.

Если методика анализа применяется для количественного контроля остаточных растворителей в субстанции, она должна быть валидирована.

ИСПЫТАНИЕ

Определение проводят методом газовой хроматографии со статическим вводом паровой фазы *(2.2.28)*.

Приготовление образца 1. Предназначен для контроля остаточных растворителей в водорастворимых веществах.

Приготовление испытуемого раствора (1). 0.200 г испытуемого вещества растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20.0 мл тем же растворителем.

Приготовление образца 2. Предназначен для контроля остаточных растворителей в нерастворимых в воде веществах.

Приготовление испытуемого раствора (2). 0.200 г испытуемого вещества растворяют в *N,N-диметилформамиде Р* (ДМФ) и доводят до объема 20.0 мл тем же растворителем.

Приготовление образца 3. Предназначен для контроля точно известных или предполагаемых *N,N*-диметилацетамида и/или *N,N*- диметилформамида в испытуемом веществе.

Приготовление испытуемого раствора (3). 0.200 г испытуемого вещества растворяют в *1,3-диметил-2-имидазолидинона Р* (ДМИ) и доводят до объема 20.0 мл тем же растворителем.

В некоторых случаях, когда ни один из вышеуказанных методов приготовления образца не является подходящим, тогда подбирают для конкретного образца соответствующие растворитель и условия статического ввода паровой фазы.

Раствор растворителя (a). К 1.0 мл *раствора СО ГФ РК остаточного растворителя Класса 1* прибавляют 9 мл *диметилсульфоксида Р* и доводят до объема 100.0 мл *водой Р.* 1.0 мл полученного раствора доводят до объема 100 мл *водой Р.* 1.0 мл полученного раствора доводят до объема 10.0 мл *водой Р.*

Ниже указаны пределы остаточных растворителей в растворе *СО ГФ РК*:
- бензол: 2 млн$^{-1}$;
- четыреххлористый углерод: 4 млн$^{-1}$;
- 1,2-дихлорэтан: 5 млн$^{-1}$;
- 1,1-дихлорэтен: 8 млн$^{-1}$;
- 1,1,1-трихлорэтан: 10 млн$^{-1}$.

Раствор растворителя (b). Соответствующее количество остаточных растворителей Класса 2 растворяют в *диметилсульфоксиде Р* и доводят до объема 100.0 мл *водой Р.* Полученный раствор разбавляют до концентрации 1/20 от предельного содержания, указанного в Табл. 2 (см. *5.4. «Остаточные количества органических растворителей»*).

Раствор растворителя (c). 1.00 г растворителя или растворителей, содержащихся в испытуемом веществе, растворяют в *диметилсульфоксиде Р* или *воде Р*, соответственно, и доводят до объема 100.0 мл *водой Р.* Полученный раствор разбавляют до концентрации 1/20 от предельного содержания, указанного в Табл. 1 или 2 (см. *5.4. «Остаточные количества органических растворителей»*).

Компенсационный раствор. Готовят в условиях, описанных для раствора растворителя (c), но без прибавления растворителя (растворителей) (используется для подтверждения отсутствия мешающих пиков).

Испытуемый раствор. 5.0 мл испытуемого раствора и 1.0 мл компенсационного раствора помещают в контейнер.

Раствор сравнения (a) (Класс 1). 1.0 мл раствора растворителя (a) и 5.0 мл соответствующего растворителя помещают в контейнер.

Раствор сравнения (a$_1$) (Класс 1). 5.0 мл испытуемого раствора и 1.0 мл раствора растворителя (a) помещают в контейнер.

Раствор сравнения (b) (Класс 2). 1.0 мл раствора растворителя (b) и 5.0 мл соответствующего растворителя помещают в контейнер.

Раствор сравнения (c). 5.0 мл испытуемого раствора и 1.0 мл раствора растворителя (c) помещают в контейнер.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл компенсационного раствора и 5.0 мл соответствующего растворителя помещают в контейнер.

Контейнеры плотно укупоривают резиновой мембранной крышкой, покрытой политетрафторэтиленом и обвальцовывают алюминиевой крышкой. Встряхивают содержимое контейнера до получения гомогенного раствора.

В представленной ниже таблице указывают условия статического ввода паровой фазы:

Рабочий параметр	**Процедура приготовления испытуемого образца**		
	1	**2**	**3**
Температура уравновешивания (°C)	80	105	80
Время уравновешивания (мин)	60	45	45
Температура блока ввода паровой пробы (°C)	85	110	105
Газ-носитель: *азот для хроматографии Р* или *гелий для хроматографии Р* при соответствующем давлении			
Время напуска газа-носителя в контейнер с анализируемой пробой, С	30	30	30
Объем ввода паровой пробы, мл	1	1	1

Хроматографирование выполняют, применяя систему А или в случае влияния матрицы, систему В.

СИСТЕМА А

- кварцевая капиллярная колонка или колонка с широким отверстием, длиной 30 м и внутренним диаметром 0.32 мм или 0.53 мм, покрытая пленкой поперечно-сшитых полицианопропилфенилсилоксана и полидиметилсилоксана (6 % и 94 %, соответственно; толщина пленки 1.8 мкм или 3 мкм);

- газ-носитель: *азот для хроматографии Р* или *гелий для хроматографии Р*, деление потока 1:5 с линейной скоростью около 35 см/с;

- пламенно-ионизационный детектор (для хлорированных остаточных растворителей Класса 1 может быть также использован масс-спектрометр или электронозахватный детектор);

- температуру колонки программируют: поддерживают температуру колонки 40 °С в течение 20 мин, затем повышают температуру до 240 °С со скоростью 10 °С /мин, температуру 240 °С выдерживают в течение 20 мин;

- температура устройства ввода проб 140 °С;

- температура детектора 250 °С.

СИСТЕМА В

- кварцевая капиллярная колонка или колонка с широким отверстием, длиной 30 м и внутренним диаметром 0.32 мм или 0.53 мм, покрытая слоем *макрогола 20000 Р* толщиной 0.25 мкм;

- газ-носитель: *азот для хроматографии Р* или *гелий для хроматографии Р*, деление потока 1:5 с линейной скоростью около 35 см/с;

- пламенно-ионизационный детектор (для хлорированных остаточных растворителей Класса 1 может быть также использован масс-спектрометр или электронозахватный детектор);

- температуру колонки программируют: 50 °С в течение 20 мин, повышение температуры со скоростью 6 °С /мин до 165 °С, температуру 165 °С выдерживают в течение 20 мин;

- температура устройства ввода проб 140 °С;

- температура детектора 250 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (a), используя колонку, описанную в системе А и определяют отношение сигнал/шум для пика 1,1,1 – трихлорэтана. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичные хроматограммы представлены на Рис. 2.4.24.-1.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (a_1), используя колонку, описанную в системе А. На хроматограмме должны обнаруживаться пики остаточных растворителей Класса 1.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (b), используя колонку, описанную в системе А и определяют коэффициент разделения пиков ацетонитрила и метиленхлорида. Система считается пригодной, если полученная хроматограмма имеет сходство с хроматограммой, представленной на Рис. 2.4.24.-2 и коэффициент разделения пиков ацетонитрила и метиленхлорида не менее 1.0.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы испытуемого раствора, используя колонку, описанную в системе А. Испытуемое вещество не содержит остаточных растворителей, если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных растворителей на хроматограммах растворов сравнения (a) или (b). Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик, соответствующий пику любого остаточного растворителя на хроматограммах растворов сравнения (a) или (b), то применяют систему В.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (a), используя колонку, описанную в системе В и определяют отношение сигнал/шум для пика бензола. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичные хроматограммы представлены на Рис. 2.4.24.-3.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (a_1), используя колонку, описанную в системе В. На хроматограмме должны обнаруживаться пики остаточных растворителей Класса 1.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (b), используя колонку, описанную в системе В и определяют коэффициент разделения пиков ацетонитрила и трихлорэтена. Система считается пригодной, если полученная хроматограмма имеет сходство с хроматограммой, представленной на Рис. 2.4.24.-4 и коэффициент разделения пиков ацетонитрила и трихлорэтена не менее 1.0.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы испытуемого раствора, используя колонку, описанную в системе В. Испытуемое вещество не содержит остаточных растворителей, если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных растворителей на хроматограммах растворов сравнения (a) или (b). Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик, соответствующий пику любого остаточного растворителя на хроматограммах растворов сравнения (a) или (b), обнаруживаемый также при использовании системы А, поступают следующим образом.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (c), используя колонку, описанную в системе A или B. При необходимости чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика определяемого остаточного растворителя (растворителей) на полученной хроматограмме составляла не менее 50 % от полной шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы раствора сравнения (d). Не должны наблюдаться мешающие пики.

Хроматографируют по 1 мл паровой фазы испытуемого раствора и раствора сравнения (c). Повторно вводят эти растворы более 2 раз.

Площадь пика остаточного растворителя (растворителей) на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать половины площади пика остаточного растворителя (растворителей) на хроматограмме раствора сравнения (c). Результаты анализа считаются достоверными, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков растворителей на трех хроматограммах раствора сравнения (c) и испытуемого раствора не более 15 %.

Диаграмма процедуры анализа представлена на Рис. 2.4.24.-5.

Если остаточные растворители Класса 2 или Класса 3 составляют 0.1 % и более, то их количественное содержание может быть определено методом использования стандартов.

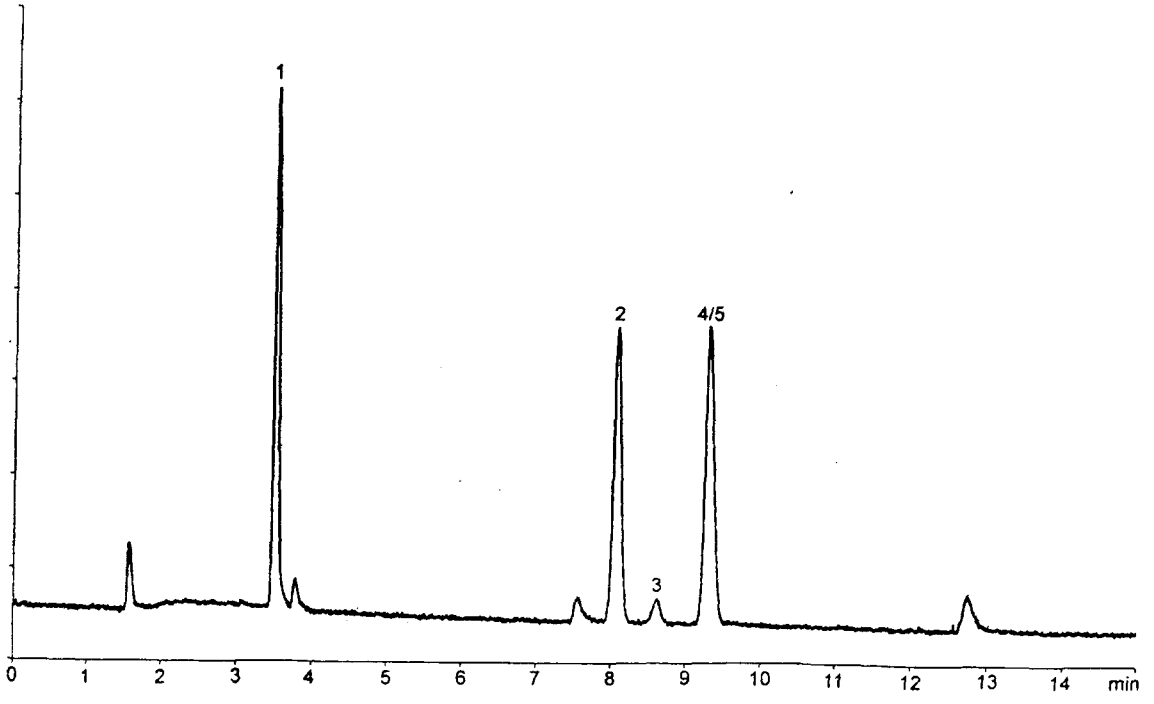


Рис. 2.4.24.-1. *Типичная хроматограмма растворителей Класса 1 при использовании условий, описанных для системы A и процедуры 1. Пламенно-ионизационный детектор.*

1. 1,1 – дихлорэтен
2. 1,1,1 – трихлорэтан
3. четыреххлористый углерод
4. бензол
5. 1,2 – дихлорэтан

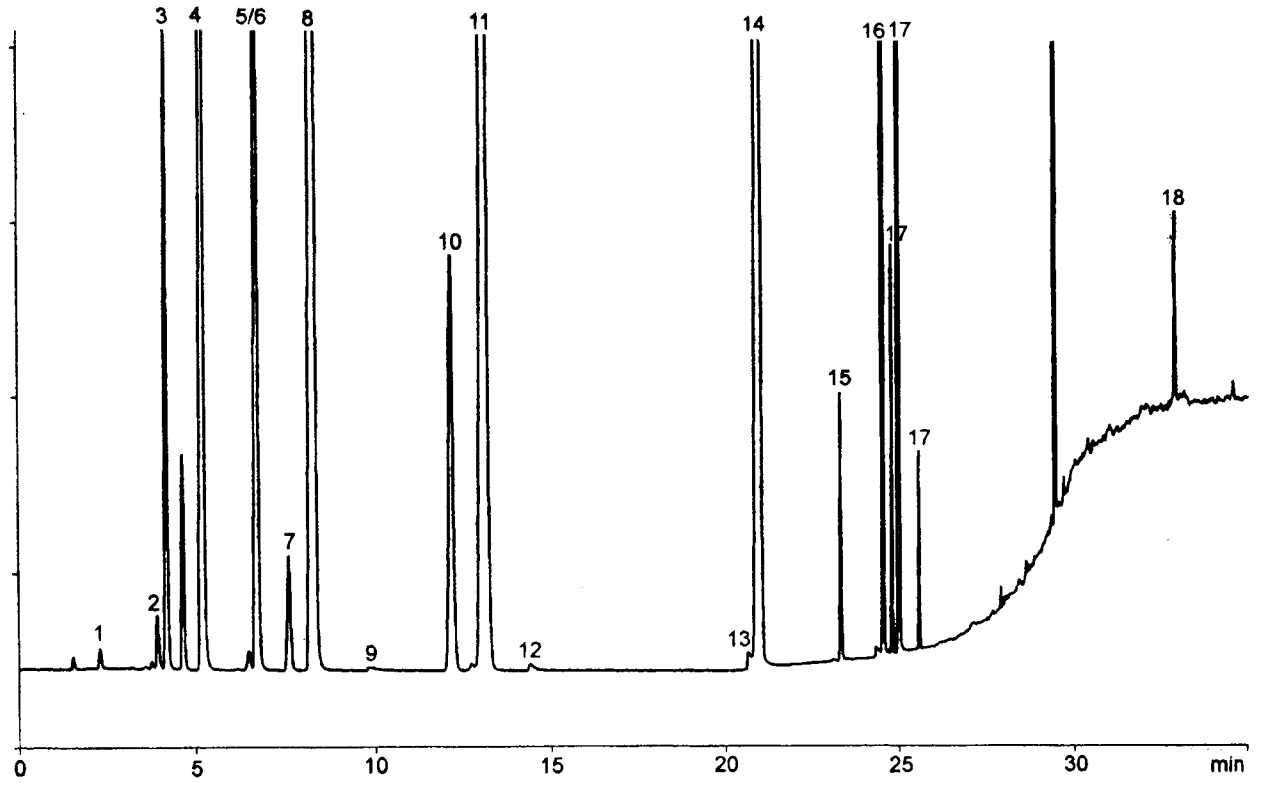


Рис. 2.4.24.-2. *Хроматограмма растворителей Класса 2 при использовании условий, описанных для системы А и процедуры 1 Пламенно-ионизационный детектор*

1. метанол
2. ацетонитрил
3. дихлорметан
4. гексан
5. *цис*-1,2-дихлорэтен
6. нитрометан
7. хлороформ
8. циклогексан
9. 1,2-диметоксиметан
10. 1,1,2-трихлорэтен
11. метилциклогексан
12. 1,4-диоксан
13. пиридин
14. толуол
15. 2-гексанон
16. хлорбензол
17. ксилол *орто, мета, пара*
18. тетралин

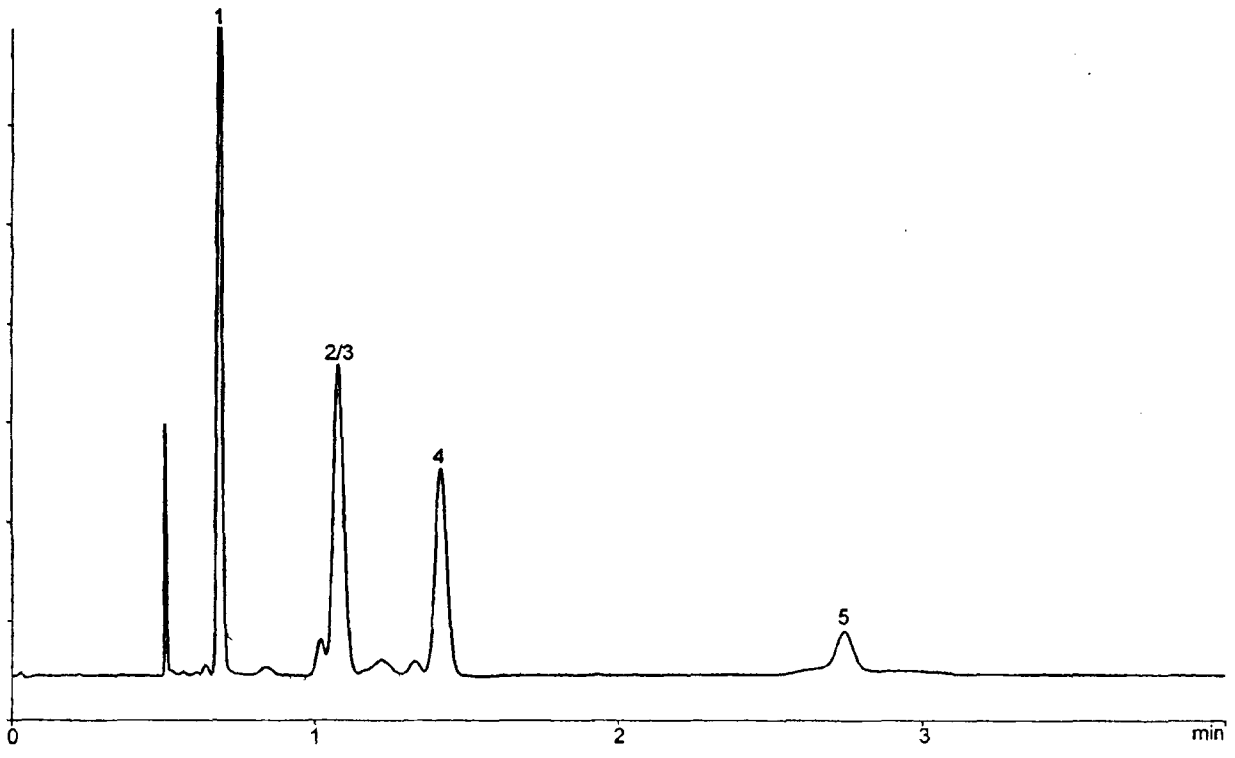


Рис. 2.4.24.-3. *Хроматограмма остаточных растворителей Класса 1 при использовании условий, описанных для системы В и процедуры 1. Пламенно-ионизационный детектор*

1. 1,1-дихлорэтен
2. 1,1,1-трихлорэтан
3. четыреххлористый углерод
4. бензол
5. 1,2-дихлорэтан

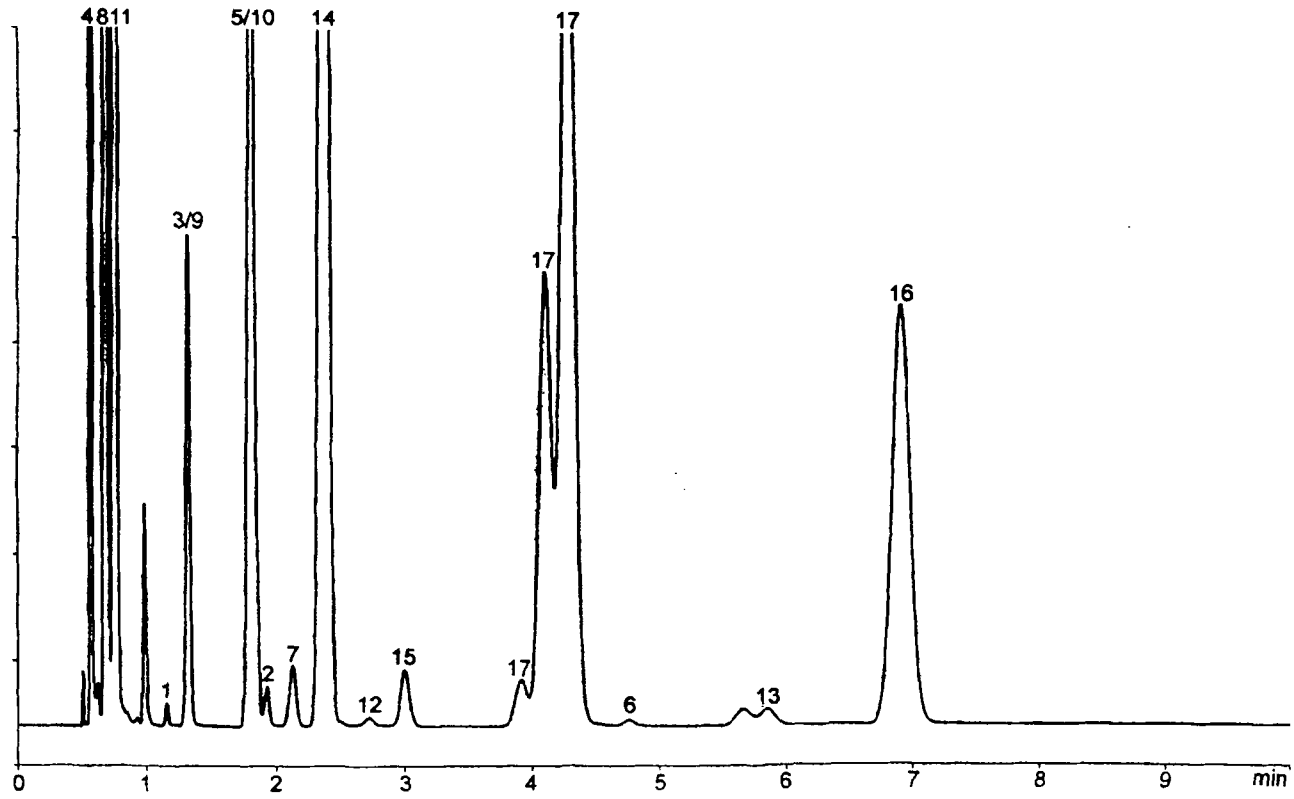


Рис. 2.4.24.-4. *Типичная хроматограмма остаточных растворителей Класса 2 при использовании условий, описанных для системы B и процедуры 1. Пламенно-ионизационный детектор*

1. метанол
2. ацетонитрил
3. дихлорметан
4. гексан
5. *цис*-1,2-дихлорэтен
6. нитрометан
7. хлороформ
8. циклогексан
9. 1,2-диметоксиэтан
10. 1,1,2-трихлорэтен
11. метилциклогексан
12. 1,4-диоксан
13. пиридин
14. толуол
15. 2-гексанон
16. хлорбензол
17. ксилол *орто, мета, пара*
18. тетралин (время удерживания 28 мин)

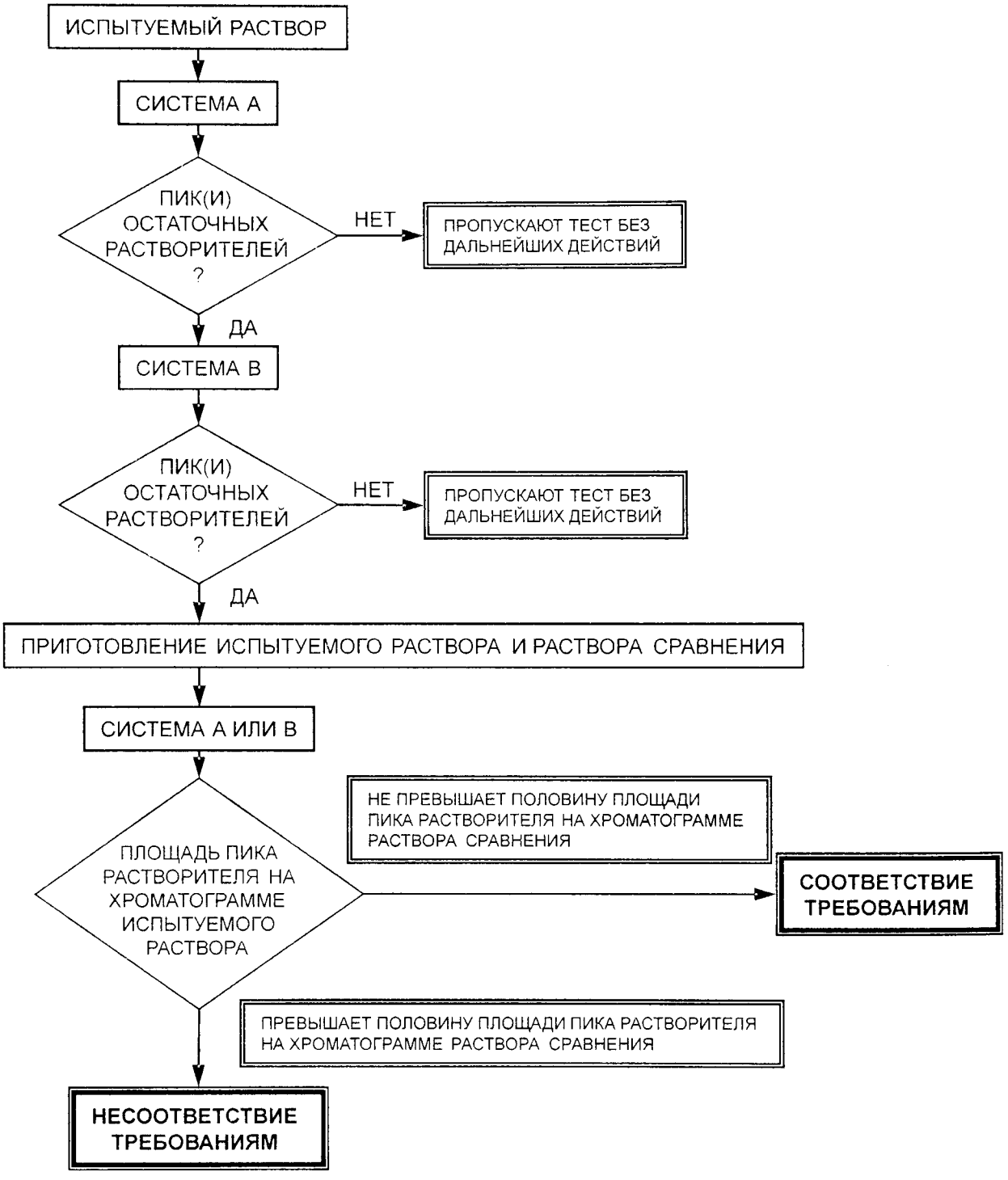


Рис. 2.4.24.-5. *Диаграмма идентификации и определения предельного содержания остаточных растворителей*

2.4.25. ЭТИЛЕНОКСИД И ДИОКСАН

Испытание предназначено для определения содержания остаточных количеств этиленоксида и диоксана в веществах, растворимых в воде или диметилацетамиде. Для веществ, нерастворимых или недостаточно растворимых в этих растворителях, приготовление раствора испытуемого вещества и условия определения методом парофазной газовой хроматографии указывают в частной статье.

Испытание проводят методом парофазной газовой хроматографии *(2.2.28)*.

А. Для веществ, растворимых или смешивающихся с водой, применяют следующую методику.

Испытуемый раствор. 1.00 г *(M_T)* испытуемого вещества помещают в контейнер вместимостью 10 мл (в зависимости от условий проведения испытания могут применяться контейнеры другого объема) и прибавляют 1.0 мл *воды Р.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 70 °С.

Раствор сравнения (a). 1.00 г *(M_R)* испытуемого вещества помещают в такой же контейнер вместимостью 10 мл, прибавляют 0.50 мл *раствора этиленоксида Р3* и 0.50 мл *раствора диоксана Р1.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 70 °С.

Раствор сравнения (b). 0.50 мл *раствора этиленоксида Р3* помещают в контейнер вместимостью 10 мл, прибавляют 0.1 мл свежеприготовленного раствора 10 мг/л *ацетальдегида Р* и 0.1 мл *раствора диоксана Р1.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 70 °С.

В. Для веществ, растворимых или смешивающихся с диметилацетамидом, применяют следующую методику.

Испытуемый раствор. 1.00 г *(M_T)* испытуемого вещества помещают в контейнер вместимостью 10 мл (в зависимости от условий проведения испытания могут применяться контейнеры другого объема), прибавляют 1.0 мл *диметилацетамида Р* и 0.20 мл *воды Р.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 90 °С.

Раствор сравнения (a). 1.00 г *(M_R)* испытуемого вещества помещают в контейнер вместимостью 10 мл и прибавляют 1.0 мл *диметилацетамида Р,* 0.10 мл *раствора диоксана Р* и 0.10 мл *раствора этиленоксида Р2.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 90 °С.

Раствор сравнения (b). 0.10 мл *раствора этиленоксида Р2* помещают в контейнер вместимостью 10 мл, прибавляют 0.1 мл свежеприготовленного раствора 10 мг/л *ацетальдегида Р* и 0.10 мл *раствора диоксана Р.* Контейнер закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают в течение 45 мин при температуре 70 °С.

Могут быть использованы следующие условия подготовки и ввода равновесной паровой фазы:
- температура уравновешивания – 70 °С (90 °С для растворов в диметилацетамиде);
- время уравновешивания – 45 мин;
- температура блока ввода газовой пробы – 75 °С (150 °С для растворов в диметилацетамиде);
- газ-носитель - *гелий для хроматографии Р;*
- время напуска газа-носителя в контейнер с анализируемой пробой – 1 мин;
- время ввода газовой пробы – 12 с.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– колонка капиллярная стеклянная или кварцевая длиной 30 м и внутренним диаметром 0.32 мм, внутренняя поверхность которой покрыта слоем *поли(диметил)силоксана Р* толщиной 1.0 мкм;
– газ-носитель - *гелий для хроматографии Р* или *азот для хроматографии Р;*
– линейная скорость газа-носителя около 20 см/с;
– деление потока 1:20;
– поддерживают температуру колонки 50 °С в течение 5 мин, затем повышают до 180 °С со скоростью 5 °С/мин, затем – до температуры 230 °С со скоростью 30 °С/мин и поддерживают такую температуру в течение 5 мин;
– температура устройства ввода проб 150 °С;
– температура детектора 250 °С.

Хроматографируют подходящий объем, например, 1.0 мл пробы газовой фазы над раствором сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты пиков этиленоксида и ацетальдегида на полученной хроматограмме составляли не менее 15 % всей шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

– коэффициент разделения пиков ацетальдегида и этиленоксида составляет не менее 2.0;

– отношение сигнал/шум для пика диоксана составляет не менее 5.

Хроматографируют поочередно подходящие объемы, например, по 1.0 мл (или такой же объем, как для раствора сравнения (b)), проб газовых фаз над испы-

туемым раствором и раствором сравнения (а), получая по три хроматограммы для каждой из проб.

ПРОВЕРКА ТОЧНОСТИ

Для каждой пары введений вычисляют разность площадей пиков этиленоксида и диоксана на хроматограмме раствора сравнения (а) и на хроматограмме испытуемого раствора.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:
– относительное стандартное отклонение, рассчитанное для трех значений разности площадей пиков этиленоксида, составляет не более 15 %;
– относительное стандартное отклонение, рассчитанное для трех значений разности площадей пиков диоксана, составляет не более 10 %.

Если навески испытуемого вещества, 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 миллионных частях ($млн^{-1}$) вычисляют по формуле:

$$\frac{S_T \cdot C}{(S_R \cdot m_T) - (S_T \cdot m_R)},$$

где

S_T – площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_R – площадь пика этиленоксида на хроматограмме раствора сравнения (а);

m_T – масса навески испытуемого вещества, взятая для приготовления испытуемого раствора, в граммах;

m_R – масса навески испытуемого вещества, взятая для приготовления раствора сравнения, в граммах;

C – количество этиленоксида, прибавленного к раствору сравнения (а), в микрограммах.

Содержание диоксана в миллионных частях ($млн^{-1}$) вычисляют по формуле:

$$\frac{S_T \cdot C}{(S_R \cdot m_T) - (S_T \cdot m_R)},$$

где

S_T – площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_R – площадь пика диоксана на хроматограмме раствора сравнения (а);

C – количество диоксана, прибавленного к раствору сравнения (а), в микрограммах.

2.4.26. *N,N* - ДИМЕТИЛАНИЛИН

МЕТОД А

Испытание проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)*, 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 кислоты хлороводородной* и доводят объем раствора *водой Р* до 50 мл. 1 мл полученного раствора разводят *водой Р* до 100 мл.

Испытуемый раствор. В колбу с притертой стеклянной пробкой помещают 0.50 г испытуемого вещества и растворяют в 30.0 мл *воды Р*, затем прибавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и термостатируют раствор при температуре от 26 °С до 28 °С. Прибавляют 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-диметиланилина Р* растворяют в 4.0 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и доводят объем раствора *водой Р* до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора разводят *водой Р* до 100.0 мл. 1.0 мл этого раствора разводят *водой Р* до 30.0 мл. Прибавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и 1.0 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р.* Прибавляют 2.0 мл *триметилпентана Р*, встряхивают в течение 2 мин и оставляют до расслоения. Используют верхний слой.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– колонка капиллярная кварцевая длиной 25 м и внутренним диаметром 0.32 мм, внутренняя поверхность которой покрыта слоем 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 испаритель, заполненная слоем *диатомита для газовой хроматографии Р* с нанесенным *поли(диметил)силоксаном Р* в количестве 10 % *(м/м)* толщиной 1 см;
– поддерживают температуру колонки 150 °С в течение 5 мин, затем температуру повышают до 275 °С со скоростью 20 °С в мин и поддерживают такую температуру в течение 3 мин;
– температура устройства ввода проб 220 °С;
– температура детектора 300 °С.

Время удерживания *N,N-диметиланилина Р* составляет около 3.6 мин, *N,N-диэтиланилина Р* - около 5.0 мин.

МЕТОД В

Испытание проводят методом газовой хроматографии (*2.2.28*), 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 разводят *циклогексаном Р* до 100 мл.

Испытуемый раствор. В пробирку с притертой стеклянной пробкой помещают 1.00 г испытуемого вещества, 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-диметиланилина Р* прибавляют 2 мл *кислоты хлороводородной Р* и 20 мл *воды Р.* Встряхивают до растворения и доводят объем раствора *водой Р* до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора разводят *водой Р* до 250.0 мл. 1 мл полученного раствора помещают в пробирку со стеклянной притертой 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.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– стеклянная колонка длиной 2 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р* с нанесенным в количестве 3 % *(м/м) полиметилфенилсилоксаном Р;*
– газ-носитель *азот для хроматографии Р;*
– скорость газа-носителя 30 мл/мин;
– температура колонки 120 °С;
– температура устройства ввода проб и детектора 150 °С.

2.4.27. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЖИРНЫХ МАСЛАХ

Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23).*

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: при использовании закрытых реакционных сосудов высокого давления и микроволнового лабораторного оборудования необходимо соблюдать требования инструкции по технике безопасности и эксплуатации производителя.

ОБОРУДОВАНИЕ

Обычно оборудование состоит из:
- реакционных сосудов, политетрафторэтиленовых сосудов вместимостью около 120 мл с воздухонепроницаемой крышкой, клапана для регулирования давления внутри контейнера и полифторэтиленовой трубки для выброса газа;
- системы, обеспечивающей изоляцию сосудов от доступа воздуха и использующей торсионную силу для каждого из них;
- микроволновой печи с магнитной частотой 2450 МГц и селективной мощностью от 0 до 630 ± 70 Вт на 1 % повышения, программирующего цифрового компьютера,
- микроволновой полости, покрытой полифторэтиленом, с вентилятором, с изменяющейся скоростью выброса, вращающегося диска приводной системы и отводной трубки для пара;
- атомно-абсорбционного спектрометра, оснащенного лампой с полым катодом в качестве источника излучения и дейтериевой лампы для коррекции фона; система оснащена:
а) графитовой печью, пригодной для атомизации кадмия, меди, железа, свинца, никеля и цинка;
б) автоматизированной системой непрерывного создания водяного пара для мышьяка и ртути.

МЕТОДИКА

При использовании альтернативного оборудования возможно потребуется настройка параметров прибора.

Перед использованием всю стеклянную посуду и лабораторное оборудование очищают раствором 10 г/л *кислоты азотной Р.*

Испытуемый раствор. В реакционный сосуд помещают указанное в частной статье количество испытуемого вещества (около 0.50 г измельченного сырья (1400) или 0.50 г жирного масла), прибавляют 6 мл *кислоты азотной, свободной от тяжелых металлов, Р,* 4 мл *кислоты хлороводородной, свободной от тяжелых металлов, Р* и перемешивают. Сосуд должен быть воздухонепроницаемым.

Реакционный сосуд помещают в микроволновую печь и программируют нагревание в 3 ступени в соответствии со следующей программой: 80 процентов мощности в течение 15 мин, 100 процентов мощности в течение 5 мин, 80 процентов мощности в течение 20 мин. Для испытания используют 7 сосудов с испытуемым раствором.

По окончании цикла сосуды охлаждают на воздухе, затем в каждый из них прибавляют по 4 мл *кислоты серной, свободной от тяжелых металлов, Р* и повторяют программу нагрева. Каждый реакционный сосуд после охлаждения на воздухе открывают и переносят полученный прозрачный и бесцветный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл. Каждый реакционный сосуд дважды ополаскивают *водой Р* порциями по 15 мл. Промывные воды переносят в ту же мерную колбу. Приливают 1.0 мл раствора 10 г/л *магния нитрата Р*, 1.0 мл раствора 100 г/л *аммония дигидрофосфата Р*, перемешивают и доводят объем раствора *водой Р* до 50.0 мл.

Компенсационный раствор. 6 мл *кислоты азотной, свободной от тяжелых металлов, Р* и 4 мл *кислоты хлороводородной, свободной от тяжелых металлов, Р* смешивают в реакционном сосуде и выдерживают в микроволновой печи по той же программе, что и испытуемый раствор.

КАДМИЙ, МЕДЬ, ЖЕЛЕЗО, СВИНЕЦ, НИКЕЛЬ И ЦИНК

Содержание кадмия, меди, железа, свинца, никеля и цинка определяют по стандартной методике *(2.2.23, метод III)*, используя растворы сравнения каждого тяжелого металла и характеристики прибора, приведенные в Табл. 2.4.27.-1.

Значение поглощения компенсационного раствора автоматически вычитается из полученного значения поглощения испытуемого раствора.

МЫШЬЯК И РТУТЬ

Содержание мышьяка и ртути определяют путем сравнения образца раствора с растворами сравнения мышьяка и ртути известной концентрации по калибровочной кривой *(2.2.23, метод II)*, используя генераторную систему, которая автоматически непрерывно подает поток паров гидридов определяемого элемента.

Значение поглощения компенсационного раствора автоматически вычитается из полученного значения поглощения испытуемого раствора.

Таблица 2.4.27.-1

		Cd	Cu	Fe	Ni	Pb	Zn
Длина волны	нм	228.8	324.8	248.3	232	283.5	213.9
Ширина щели	нм	0.5	0.5	0.2	0.2	0.5	0.5
Сила тока лампы	мА	6	7	5	10	5	7
Температура озоления	°С	800	800	800	800	800	800
Температура атомизации	°С	1800	2300	2300	2500	2200	2000
Корректор фона		Вкл.	Выкл.	Выкл.	Выкл	Выкл.	Выкл.
Скорость потока азота	л/мин	3	3	3	3	3	3

Мышьяк

Образец раствора. К 19.0 мл испытуемого раствора или компенсационного раствора, приготовление которых описано выше, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л *калия иодида Р*. Испытуемый раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 50 мин или при температуре 70 °С около 4 мин.

Кислотный реактив. Кислота хлороводородная, 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 Табл. 2.4.27.-2.

Ртуть

Образец раствора. Испытуемый и компенсационный растворы готовят в соответствии с ранее приведенным описанием.

Кислотный реактив. Раствор 515 г/л *кислоты хлороводородной, свободной от тяжелых металлов, Р.*

Восстанавливающий реактив. Раствор 10 г/л *олова хлорида Р* в *разбавленной кислоте хлороводородной, свободной от тяжелых металлов, Р.*

Допускается использование характеристик прибора, приведенных в Табл. 2.4.27.-2.

Таблица 2.4.27.-2

		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 образца раствора	мл/мин	7.0	7.0
Поглощающая ячейка		кварц (нагрев)	кварц (без нагрева)
Корректор фона		выкл.	выкл.
Скорость потока азота	л/мин	0.1	0.1

2.4.28. 2-ЭТИЛГЕКСАНОВАЯ КИСЛОТА

Испытание проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя в качестве внутреннего стандарта *кислоту 3-циклогексилпропановую Р.*

Раствор внутреннего стандарта. 100 мг *кислоты 3-циклогексилпропановой Р* растворяют в *циклогексане Р* и доводят объем раствора этим же растворителем до 100 мл.

Испытуемый раствор. 0.300 г испытуемого вещества растворяют в 4.0 мл *кислоты хлороводородной Р* (33 % *об/об*). Энергично встряхивают в течение 1 мин с 1 мл раствора внутреннего стандарта. Оставляют до расслоения, при необходимости центрифугируют. Для испытания используют верхний слой.

Раствор сравнения. 75.0 мг *кислоты 2-этилгексановой Р* растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора этим же растворителем до 50.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 4.0 мл *кислоты хлороводородной Р* (33 % *об/об*) и энергично встряхивают в течение 1 мин. Оставляют до расслоения (при необходимости центрифугируют для лучшего разделения слоев). Для испытания используют верхний слой.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

– капиллярная кварцевая колонка с широким отверстием длиной 10 м и внутренним диаметром 0.53 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 2-нитротерефталата Р* толщиной 1.0 мкм;

– газ-носитель – *гелий для хроматографии Р;*

– скорость газа-носителя 10 мл/мин;

– температура колонки и скорость подъема температуры – по следующей программе:

	Время (мин)	**Температура (°С)**	**Скорость подъема температуры (°С/мин)**	**Примечания**
Колонка	0-2	40	-	Изотермический режим
	2-7.3	40→ →200	30	Линейный градиент температуры
	7.3-10.3	200	-	Изотермический режим
Устройство ввода проб		200		
Детектор		300		

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков 2-этилгексановой кислоты (первый пик) и внутреннего стандарта составляет не менее 2.0.

Содержание 2-этилгексановой кислоты в процентах вычисляют по формуле:

$$\frac{S_T \cdot I_R \cdot m_R \cdot 2}{S_R \cdot I_T \cdot m_T},$$

где

S_T – площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_R – площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме раствора сравнения;

I_T – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

I_R – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения;

m_T – масса навески испытуемого вещества, взятая для приготовления испытуемого раствора, в граммах;

m_R – масса навески 2-этилгексановой кислоты, взятая для приготовления раствора сравнения, в граммах.

2.4.29. СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В МАСЛАХ, БОГАТЫХ ОМЕГА-3-КИСЛОТАМИ

Испытание проводят для количественного определения ЭПК и ДГК в продуктах рыбьего жира, содержащих омега-3-кислоты в различных концентрациях. Метод применим для определения триглицеридов или этиловых эфиров.

ЭПК и ДГК

Газовая хроматография (2.2.28). Анализ выполняют по возможности быстро, не допуская воздействия излучения актиния, окисляющих веществ, катализаторов окисления (например, медь и железо) и воздуха.

В испытуемом образце количественно определяют метиловые или этиловые эфиры (all-*Z*)-эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновой кислоты (ЭПК; 20:5 n-3) и (all-*Z*) -докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты (ДГК; 22:6 n-3).

Внутренний стандарт. Метилтрикозаноат Р.

Испытуемый раствор (а)

А. Навеску испытуемого образца (Табл. 2.4.29.-1) и около 70.0 мг внутреннего стандарта растворяют в растворе 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триме-*

тилпентане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Таблица 2.4.29.-1.

Приблизительная сумма ЭПК + ДГК (%)	**Навеска испытуемого образца (г)**
30 - 50	0.4 - 0.5
50 - 70	0.3
70 - 90	0.25

В полученных растворах определяют содержание этиловых эфиров. Для определения триглицеридов поступают следующим образом (В).

В. 2.0 мл полученного раствора помещают в кварцевую пробирку и выпаривают растворитель в слабом потоке *азота Р*. Прибавляют 1.5 мл раствора 20 г/л *натрия гидроксида Р* в *метаноле Р*, в токе *азота Р* плотно закрывают крышкой, ламинированной политетрафторэтиленом, перемешивают, нагревают на водяной бане в течение 7 мин и охлаждают. Добавляют 2 мл *раствора бора трихлорида в метаноле Р*, плотно закрывают крышкой в токе *азота Р*, перемешивают, нагревают на водяной бане в течение 30 мин и охлаждают до 40-50 °С. Прибавляют 1 мл *триметилпентана Р*, закрывают крышкой и энергично перемешивают в течение 30 с. Сразу прибавляют 5 мл *насыщенного раствора натрия хлорида Р*, плотно закрывают крышкой в токе *азота Р* и тщательно перемешивают в течение 15 с. Верхний слой переносят в делительную воронку и встряхивают повторно с 1 мл *триметилпентана Р*. Промывают объединенные экстракты триметилпентана дважды порциями по 1 мл *воды Р* и сушат над *натрия сульфатом безводным Р*. Готовят 3 раствора для каждого образца.

Испытуемый раствор (b). 0.300 г испытуемого образца растворяют в растворе 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триметилпентане Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Далее поступают по методике, описанной для испытуемого раствора (a).

Раствор сравнения (a). 60.0 мг *СО ГФ РК этилового эфира докозагексаеновой кислоты*, около 70.0 мг внутреннего стандарта и 90.0 мг *СО ГФ РК этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты* растворяют в растворе 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триметилпентане Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Далее поступают по методике, описанной для испытуемого раствора (a), этап А – анализ этиловых эфиров. Для определения триглицеридов поступают как описано на этапе В для испытуемого раствора (a). Готовят 3 раствора для каждого образца.

Раствор сравнения (b). К 0.3 г *метилпальмитата Р* прибавляют 0.3 г *метилстеарата Р*, 0.3 г *метиларахидата Р* и 0.3 г *метилбегената Р*, растворяют в растворе 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триметилпентане Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). Количество образца, содержащее около 55.0 мг *метилового эфира докозагексаеновой кислоты Р* и около 5.0 мг *метилового эфира тетракоз-15-еновой кислоты Р* растворяют в растворе 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триметилпентане Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная, размером 25 м х 0.25 мм, покрытая связанным *макроголом 20 000 Р* (толщина пленки 0.2 мкм);
- газ-носитель: *водород для хроматографии Р* или *гелий для хроматографии Р*;
- деление потока: 1:200, в качестве альтернативы – без деления потока в режиме контроля температуры (перед вводом в устройство для ввода проб разбавляют растворы образцов (1:200) раствором 50 мг/л *бутилгидрокситолуола Р* в *триметилпентане Р*).

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 2	170
	2 - 25.7	170 → 240
	25.7 - 28	240
Устройство для ввода проб		250
Детектор		270

- объем вводимой пробы: 1 мкл, дважды.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора сравнения (b) площадь компонентов, выраженная в процентах возрастает в следующем порядке: метилпальмитат, метилстеарат, метиларахидат, метилбегенат; различие между площадями метилпальмитата и метилбегената должно быть менее 2 %;
- на хроматограммах раствора сравнения (c) коэффициент разделения пиков, рассчитанный для пиков метилового эфира докозагексаеновой кислоты и метилового эфира тетракоз-15-еновой кислоты, должен быть не менее 1.2;

- при сравнении хроматограмм испытуемого раствора (a) и испытуемого раствора (b) на хроматограмме испытуемого раствора (a) пики метилтрикозаноата и метилового или этилового эфира генэйкозапентаеновой кислоты (C21:5) должны быть четко отделены (в противном случае необходимо использовать фактор коррекции);
- на хроматограмме испытуемого раствора (a) выход прибавленных *СО ГФ РК этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты* и *СО ГФ РК этилового эфира докозагексаеновой кислоты* должен быть более 95 %, при условии корректирования внутренним стандартом и использования метода добавления стандартов.

Содержание ЭПК и ДГК, в процентах, вычисляют, учитывая их содержание в стандартных образцах, определяют по следующей формуле:

$$\frac{S_x \cdot S_3 \cdot m_1 \cdot m_{x,r} \cdot 1 \cdot C \cdot 100}{m_3 \cdot S_1 \cdot S_{x,r} \cdot m_2},$$

где

m_1 – масса внутреннего стандарта в испытуемом растворе (a), в мг;

m_2 – масса анализируемого образца в испытуемом растворе (a), в мг;

m_3 – масса внутреннего стандарта в растворе сравнения (a), в мг;

$m_{x,r}$ – масса *СО ГФ РК этилового* эфира эйкозапентаеновой *кислоты* или *СО ГФ РК* этилового эфира докозагексаеновой *кислоты* в растворе сравнения (a), в мг;

S_x – площадь пика эфира эйкозапентаеновой кислоты или эфира докозагексаеновой кислоты, вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора (a);

$S_{x,r}$ – площадь пика эфира эйкозапентаеновой кислоты или эфира докозагексаеновой кислоты, вычисленная из хроматограмм раствора сравнения (a);

S_1 – площадь пика внутреннего стандарта, вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора (a);

S_3 – площадь пика внутреннего стандарта, вычисленная из хроматограмм раствора сравнения (a);

C – коэффициент пересчета этилового эфира на триглицериды,

K = 1.00 для этиловых эфиров,

K = 0.954 для ЭПК,

K = 0.957 для ДГК.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОМЕГА-3-КИСЛОТ

Исходя из формулы расчета количественного определения ЭПК и ДГК, общее содержание омега-3-кислот, идентифицируя пики на хроматограммах, вычисляют по следующей формуле:

$$ЭПК + ДГК + \frac{S_{n-3}\,(ЭПК + ДГК)}{S_{ЭПК} + S_{ДГК}}$$

где

ЭПК – содержание ЭПК, в процентах;

ДГК – содержание ДГК, в процентах;

S_{n-3} – сумма площадей пиков метиловых эфиров C18:3 n-3, C18:4 n-3, C20:4 n-3, C21:5 n-3 и C22:5 n-3, вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора (b);

$S_{ЭПК}$ – площадь пика эфира ЭПК, вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора (b);

$S_{ДГК}$ – площадь пика эфира ДГК, вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора (b).

2.4.30. ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ И ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ В ЭТОКСИЛИРОВАННЫХ СУБСТАНЦИЯХ

Этоксилированные субстанции могут содержать в результате процесса производства различное количество этиленгликоля и диэтиленгликоля. Для количественного определения этих веществ, особенно в случае поверхностно-активных веществ, таких как, макрогол глицерин рицинолеат, макрогол глицерин гидроксистеарат, макрогол 15 гидроксистеарат, ноноксинол 9 и макрогол цетостеариловый эфир используют метод газовой хроматографии (2.2.28).

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 до объема 20.0 мл *ацетоном Р.*

Испытуемый раствор. 0.500 г испытуемого вещества растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 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 объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). Готовят раствор *диэтиленгликоля Р* в концентрации, соответствующей указанному пределу содержания, используя в качестве растворителей те, что описаны для приготовления раствора сравнения (a).

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная, размером 30 м х 0.53 мм, покрытая *макроголом 20 000 Р* (толщина пленки 1 мкм);
- газ-носитель: *гелий для хроматографии Р;*
- скорость потока: 30 мл/мин;
- деление потока: 1:3.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 40	80 → 200
	40 - 45	200 → 230
	45 - 65	230
Устройство для ввода проб		250
Детектор		250

- объем вводимой пробы: 2 мкл.

Относительные времена удерживания (время удерживания 1,2-пентандиола около 19 мин): этиленгликоль – около 0.7; диэтиленгликоль – около 1.3.

ЦИНК

К 10.0 мл раствора испытуемого вещества, приготовленного в соответствии с указаниями в частной статье, прибавляют 2.0 мл раствора *кислоты хлороводородной Р1* и 0.2 мл *раствора калия ферроцианида Р.*

Параллельно готовят раствор сравнения с использованием вместо испытуемого раствора 10 мл стандартного раствора цинк-иона (5 млн$^{-1}$ Zn^{2+}), который готовят путем разведения *водой Р* в 1000 раз *стандартного раствора цинка (5 мг/мл Zn^{2+}) Р.*

Через 10 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Примечание. В случае появления в испытуемом растворе синей окраски, мешающей нефелометрическому сравнению, следует предварительно отделить железо. Для этого к раствору испытуемого вещества, нагретому до кипения, прибавляют *раствор аммиака разбавленный Р1* до появления отчетливого запаха и смесь фильтруют. Объем фильтрата доводят *водой Р* до необходимой концентрации и используют для испытания на цинк по описанной выше методике.

ЛЕГКО ОБУГЛИВАЮЩИЕСЯ ВЕЩЕСТВА

При отсутствии в частной статье других указаний количество испытуемого вещества, предписанное в частной статье (тонко измельченного, если оно находится в твердой фазе), небольшими порциями помещают в пробирку из бесцветного стекла, устойчивого к действию кислоты серной, содержащую предписанное в частной статье количество серной кислоты (95.0 ± 0.5 %, *об/об).* Пробирку предварительно промывают *кислотой серной Р,* затем *водой Р* и высушивают.

Смесь перемешивают стеклянной палочкой до полного растворения испытуемого вещества, оставляют на 15 мин при отсутствии в частной статье других указаний и сравнивают окраску полученного раствора с окраской указанного в частной статье раствора сравнения, помещенного в аналогичную пробирку из бесцветного стекла.

Примечание. Для получения кислоты серной (95.0 ± 0.5 %, *об/об) кислоту серную Р* прибавляют к определенному объему *воды Р,* необходимому для достижения указанной концентрации.

2.5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.5.1. КИСЛОТНОЕ ЧИСЛО

Кислотным числом I_A называют количество калия гидроксида, в миллиграммах, необходимое для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г испытуемого вещества.

Около 10.00 г или указанную в частной статье навеску вещества (г) растворяют в 50 мл смеси равных объемов *спирта Р* и *эфира Р*, предварительно нейтрализованной *0.1 М раствором калия гидроксида*, при отсутствии других указаний в частной статье, используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р1*. После растворения испытуемого вещества полученный раствор титруют *0.1 М раствором калия гидроксида* до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 15 с.

Кислотное число (I_A) вычисляют по формуле:

$$I_A = \frac{5.610\ V}{m},$$

где

V – количество *0.1 М раствора калия гидроксида*, израсходованное на титрование, в миллилитрах;

5.610 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.1 М раствора калия гидроксида*, в миллиграммах;

m – масса навески вещества, в граммах.

Если испытуемое вещество не растворяется в смеси растворителей, к колбе присоединяют обратный холодильник и нагревают на теплой водяной бане при постоянном перемешивании до растворения вещества. Затем прибавляют 0.5 мл раствора *фенолфталеина Р1* и титруют *0.1 М раствором калия гидроксида* до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение15 с.

Если объем *0.1 М раствора калия гидроксида*, требуемый для титрования, составляет менее 2 мл, то титрование проводят из микробюретки или используют более разбавленный титрант, вносят соответствующие изменения в формулу расчета.

2.5.2. ЭФИРНОЕ ЧИСЛО

Эфирным числом I_E называют количество калия гидроксида, в миллиграммах, необходимое для омыления эфиров, содержащихся в 1 г испытуемого вещества.

Эфирное число (I_E) вычисляют по формуле:

$$I_E = I_S - I_A,$$

где

I_S – число омыления;

I_A – кислотное число.

2.5.3. ГИДРОКСИЛЬНОЕ ЧИСЛО

Гидроксильным числом I_{OH} называют количество калия гидроксида (в миллиграммах), эквивалентное количеству кислоты, связывающейся при ацилировании 1 г вещества.

МЕТОД А

Навеску вещества, в соответствии с Табл. 2.5.3.-1, помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 150 мл при отсутствии других указаний в частной статье. Прибавляют *раствор уксусного ангидрида Р1* в объеме, указанном в Табл. 2.5.3.-1.

Таблица 2.5.3.-1

Предполагаемое значение I_{OH}	**Навеска вещества, в граммах**	**Объем *раствора уксусного ангидрида Р1* в миллилитрах**
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

К колбе присоединяют воздушный холодильник, помещают в кипящую водяную баню, поддерживая уровень воды в бане на 2.5 см выше уровня жидкости в колбе, и нагревают в течение 1 ч. Затем через верхний конец воздушного холодильника прибавляют 5 мл *воды Р*. Если раствор мутнеет, к нему прибавляют *пиридин Р* до исчезновения мути, отмечая израсходованный объем. Колбу встряхивают, помещают в кипящую водяную баню на 10 мин. Затем колбу извлекают из водяной бани и охлаждают до комнатной температуры. Воздушный холодильник и стенки колбы промывают 5 мл *спирта Р*, предварительно нейтрализованного с использованием *раствора фенолфталеина Р1*. Полученный раствор титруют *0.5 М раствором калия гидроксида спиртовым*, используя в качестве индикатора 0.2 мл *раствора фенолфталеина Р1*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$I_{OH} = \frac{28.05\,(V_2 - V_1)}{m} + I_A,$$

где

V_1 – объем *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*, израсходованный на титрование испытуемого вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – навеска вещества в граммах;

28.05 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.5 М раствора калия гидроксида*, в миллиграммах;

I_A – кислотное число.

МЕТОД В

Навеску вещества помещают в сухую коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 5 мл и прибавляют 2.0 мл *реактива пропанового ангидрида Р*. Колбу закрывают, осторожно встряхивают до растворения вещества и оставляют на 2 ч при отсутствии других указаний в частной статье. Удаляют пробку, колбу и ее содержимое помещают 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 *кислоты уксусной ледяной Р*. Полученный раствор перемешивают, оставляют на 5 мин, прибавляют 0.05 мл *раствора кристоллического фиолетового Р* и титруют *0.1 М раствором кислоты хлорной* до появления ярко-зеленого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$I_{OH} = \frac{5.610\,(V_1 - V_2)}{m},$$

где

V_1 – объем *0.1 М раствора кислоты хлорной*, израсходованный на титрование вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.1 М раствора кислоты хлорной*, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – масса навески вещества в граммах;

5.610 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.1 М раствора калия гидроксида*, в миллиграммах.

Содержание воды, присутствующей в веществе, проводят полумикрометодом *(2.5.12)*.

Пересчет гидроксильного числа проводят по формуле:

I_{OH} = (найденное значение гидроксильного числа вещества) – 31.1 y,

где

y – содержание воды в веществе в процентах.

2.5.4. ЙОДНОЕ ЧИСЛО

Йодным числом I_I называют количество галогена в пересчете на йод, в граммах, необходимое для связывания 100 г испытуемого вещества в описанных условиях.

Таблица 2.5.4.-1

Предполагаемое значение I_I	**Масса навески вещества в граммах**
менее 20	1.0
от 20 до 60	от 0.5 до 0.25
от 60 до 100	от 0.25 до 0.15
более 100	от 0.15 до 0.10

Навеску вещества (в соответствии с Табл. 2.5.4.-1 при отсутствии других указаний в частной статье) помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, предварительно высушенную или промытую *кислотой уксусной ледяной Р*, растворяют в 15 мл *хлороформа Р* при отсутствии других указаний в час-

тной статье. К полученному раствору 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 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 до светло-желтой окраски, затем прибавляют 5 мл *раствора крахмала Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата* по каплям до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Йодное число (I_1) вычисляют по формуле:

$$I_1 = \frac{1.269 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

где

V_1 – объем *0.1 М раствора натрия тиосульфата,* израсходованный на титрование испытуемого вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.1 М раствора натрия тиосульфата,* израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – масса навески вещества в граммах.

Методика 1

Определение йодного числа. Точную навеску исследуемого вещества (см. примечание) помещают в сухую колбу с притертой пробкой вместимостью 250-300 мл, растворяют в 3 мл *эфира Р* или *хлороформа Р* при отсутствии других указаний в частной статье, медленно прибавляют 20.0 мл *0,1 М раствора йода хлорида,* закрывают колбу пробкой, смоченной 10 % раствором *калия йодида Р,* осторожно взбалтывают вращательными движениями и выдерживают в темном месте в течение 1 ч при отсутствии других указаний в частной статье. Затем прибавляют последовательно 10 мл 10 % раствора *калия йодида Р,* 50 мл *воды Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата Р* при постоянном энергичном перемешивании до светло-желтой окраски, после чего прибавляют 3 мл *хлороформа Р,* интенсивно перемешивают, затем прибавляют 1 мл *раствора крахмала Р* при отсутствии других указаний в частной статье и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата Р* до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

При анализе твердых жиров навеску растворяют в 6 мл *эфира Р,* прибавляют 20 мл *0.1 М раствора йода хлорида* и 25 мл *воды Р.* Дальнейшее определение проводят, как указано выше.

Примечание. Масса навески вещества в зависимости от ожидаемого йодного числа приведена в нижеследующей таблице.

Йодное число	*Масса навески, г*
От 0 до 30	1.1-0.7
От 31 до 50	0.7-0.5
От 51 до 100	0.5-0.25
От 101 до 150	0.25-0.15
Более 150	Менее 0.15

Приготовление *0.1 М раствора йода хлорида.* 11.06 г *калия йодида Р* и 7.10 г *калия йодата Р* помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 50 мл *воды Р* и 50 мл *кислоты хлороводородной концентрированной Р,* закрывают пробкой и встряхивают до полного растворения образующегося при реакции йода. Раствор переносят в делительную воронку и взбалтывают с 10 мл *хлороформа Р.* Если хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет, то прибавляют при сильном взбалтывании по каплям 1 % раствор *калия йодата Р* до обесцвечивания хлороформного слоя. Если же хлороформный слой остается бесцветным, то прибавляют 1 % раствор *калия йодида Р* до появления бледно-розовой окраски. После отстаивания водный слой сливают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора *водой Р* до метки и перемешивают. Полученный раствор должен иметь лимонно-желтый цвет.

Методика 2

Определение йодного числа. Точную навеску вещества растворяют в 10 мл *дихлорметана Р* в сухой колбе для определения йодных чисел. Прибавляют 20 мл раствора йода хлорида, закрывают пробкой, предварительно увлажненной 10 % раствором *калия йодида Р* и отстаивают в темном месте при температуре 15-20 °С в течение 30 мин. Прибавляют 15 мл 10 % раствора *калия йодида Р,* предварительно удалив пробку, ополаскивают пробку и стенки колбы 100 мл *воды Р,* перемешивают и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата,* используя в конце титрования *раствор крахмала Р* в качестве индикатора.

Параллельно проводят контрольный опыт в тех же условиях.

Приблизительная масса вещества (в граммах) может

быть рассчитана путем деления числа 20 на наибольшее ожидаемое йодное число.

Если более половины доступных галогенов поглощено, испытание повторяют, используя меньшее количество вещества.

Приготовление *раствора йода хлорида.* 8 г йода трихлорида помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 1 л, растворяют в 200 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и прибавляют 300 мл раствора йода (9 г *йода Р* растворяют в 300 мл *дихлорметана Р*), перемешивают, доводят объем раствора *кислотой уксусной ледяной Р* до метки и перемешивают.

Раствор хранят в плотно укупоренной стеклянной таре темного стекла при температуре не выше 15 °С.

Приготовление раствора крахмала. 0.5 г *крахмала Р* или *крахмала растворимого Р* перемешивают с 5 мл *воды Р* до образования кашицы, непрерывно перемешивая прибавляют до 100 мл *воду Р*, нагревают в течение нескольких минут, охлаждают и фильтруют.

Раствор используют свежеприготовленным.

2.5.5. ПЕРОКСИДНОЕ ЧИСЛО

Пероксидным числом I_p называют количество миллимольэквивалентов активного кислорода, соответствующее количеству пероксидов, содержащихся в 1 кг испытуемого вещества.

Пероксидное число определяется методами, приведенными ниже.

При отсутствии указаний в частной статье, используют метод А. Замена метода А методом Б в этом случае, требует проведения валидации.

МЕТОД А

Около 5.00 г (точная навеска) вещества помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 30 мл смеси *хлороформ Р – кислота уксусная ледяная Р (2:3)*. Колбу встряхивают до растворения вещества, прибавляют 0.5 мл *насыщенного калия йодида Р*, перемешивают в течение 1 мин и прибавляют 30 мл *воды Р*. Полученный раствор титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата*, медленно добавляя титрант при непрерывном перемешивании почти до полного исчезновения желтой окраски. Затем прибавляют 5 мл *раствора крахмала Р* и продолжают титровать, интенсивно перемешивая до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Объем *0.01 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование в контрольном опыте, не должен превышать 0.1 мл.

Пероксидное число (I_p) вычисляют по формуле:

$$I_p = \frac{10 \times (V_1 - V_2)}{m},$$

где

V_1 – объем *0.01 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.01 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – масса навески испытуемого вещества в граммах.

МЕТОД Б

Испытания проводят в защищенном от света месте.

Навеску вещества, в соответствии с таблицей 2.5.5.-1, помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 50 мл смеси: *триметилпентан Р – кислота уксусная ледяная Р* (2:3).

Таблица 2.5.5.-1

Предполагаемое значение пероксидного числа	Масса навески вещества в граммах
от 0 до 12	от 2.00 до 5.00
от 12 до 20	от 1.20 до 2.00
от 20 до 30	от 0.80 до 1.20
от 30 до 50	от 0.500 до 0.800
от 50 до 90	от 0.300 до 0.500

Колбу закрывают пробкой и содержимое перемешивают до растворения вещества. К полученному раствору мерной пипеткой прибавляют 0.5 мл *насыщенного раствора калия йодида Р*. Колбу закрывают пробкой, оставляют на 1 мин ± 1 с, тщательно встряхивая раствор не менее трех раз, прибавляют 30 мл *воды Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата*, добавляя титрант постепенно 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 вблизи точки эквивалентности с целью полного высвобождения йода из слоя органического раство-

рителя. Раствор натрия тиосульфата прибавляют по каплям, до исчезновения синей окраски.

Если объем *0.1 М раствора натрия тиосульфата,* израсходованный на титрование, составляет менее 0.5 мл, определение повторяют с *0.01 М раствором натрия тиосульфата* при постоянном и интенсивном перемешивании.

Примечание. Для пероксидных чисел около 70 и более наблюдается задержка обесцвечивания крахмала от 15 с до 30 с, что обусловлено способностью триметилпентана всплывать на поверхность водной фазы. В этих случаях увеличивают время смешивания растворителя с водным титрантом до полного высвобождения йода. Для пероксидных чисел менее менее 15 рекомендуют использовать *0.01 М раствор натрия тиосульфата.* С целью предотвращения расслоения фаз и быстрого высвобождения йода к реакционной смеси допускается прибавление (0.5 - 1 %) *(м/м)* эмульгатора с высоким гидрофильно-липофильным балансом.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Если объем титранта, израсходованный на титрование в контрольном опыте, превышает 0.1 мл, испытание повторяют со свежеприготовленными реактивами.

Пероксидное число рассчитывают по формуле:

$$I_p = \frac{1000 \times (V_1 - V_2) \times C}{m},$$

где

C – концентрация раствора натрия тиосульфата в молях на литр;

V_1 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – масса навески вещества в граммах.

2.5.6. 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 испытуемого вещества.

Навеску вещества (в соответствии с Табл. 2.5.6.-1 при отсутствии других указаний в частной статье) помещают в колбу из боросиликатного стекла вместимостью 250 мл, снабженную обратным холодильником.

Таблица 2.5.6.-1

Предполагаемое значение числа омыления	**Масса навески вещества, в граммах**
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

Прибавляют 25.0 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового* и несколько стеклянных шариков. К колбе присоединяют обратный холодильник и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье. Прибавляют 1 мл *раствора фенолфталеина Р1* и горячий раствор тотчас титруют *0.5 М кислотой хлороводородной.*

Параллельно проводят контрольный опыт.

Число омыления (I_S) вычисляют по формуле:

$$I_S = \frac{28.05 \times (V_2 - V_1)}{m},$$

где

V_1 – объем *0.5 М кислоты хлороводородной,* израсходованный на титрование испытуемого вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.5 М кислоты хлороводородной,* израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m – масса навески испытуемого вещества в граммах;

28.05 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.5 М кислоты хлороводородной,* в миллиграммах.

Для определения трудноомыляемых эфиров в *0.5 М растворе калия гидроксида спиртового* вместо *спирта Р* применяют *ксилол Р,* в среде которого реакция идет значительно быстрее, при отсутствии других указаний в частной статье.

2.5.7. НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ВЕЩЕСТВА

Термин «неомыляемые вещества» применяется к веществам, нелетучим при температуре от 100 °С до 105 °С, которые экстрагируются органическим растворителем из испытуемого образца после его омыления. Содержание неомыляемых веществ вычисляют в процентах *(м/м)*.

Следует использовать стеклянную посуду со шлифами без смазки.

Навеску испытуемого вещества, указанную в частной 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 и содержимое колбы с помощью 100 мл *воды Р* переносят в делительную воронку. Полученный раствор осторожно встряхивают с тремя порциями *эфира, свободного от пероксидов, Р* по 100 мл каждая. Все эфирные извлечения собирают в другую делительную воронку, в которую предварительно помещают 40 мл *воды Р*, осторожно встряхивают в течение нескольких минут и оставляют до полного разделения слоев, после чего отбрасывают водный слой. Эфирный слой промывают двумя порциями *воды Р*, по 40 мл каждая. Затем тщательно отмывают поочередно 40 мл раствора 30 г/л *калия гидроксида Р* и 40 мл *воды Р*, повторяя данную процедуру три раза. Затем эфирный слой отмывают *водой Р* порциями по 40 мл, до отсутствия щелочной реакции в водном слое по фенолфталеину. Эфирный слой количественно переносят в доведенную до постоянной массы колбу при помощи *эфира, свободного от пероксидов, Р*.

Эфир отгоняют с соответствующими предосторожностями и к остатку прибавляют 6 мл *ацетона Р*. Растворитель тщательно удаляют в потоке воздуха. Остаток в колбе высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы, охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Содержание неомыляемых веществ, в процентах, вычисляют по формуле:

$$\textit{Неомыляемые вещества} = \frac{100 \cdot a}{m} \%,$$

где

a – масса остатка в граммах;

m – масса навески вещества в граммах.

Остаток растворяют в 20 мл *спирта 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 двух слоев было неполным; при этом взвешенный остаток не может рассматриваться как «неомыляемые вещества». В этом случае испытание повторяют.

2.5.9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЗОТА ПОСЛЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

ПОЛУМИКРОМЕТОД

Навеску испытуемого вещества, содержащую около 2 мг азота, помещают в колбу для сжигания, прибавляют 4 г измельченной смеси, состоящей из 100 г *калия сульфата Р*, 5 г *меди сульфата Р* и 2.5 г *селена Р*, и три стеклянных шарика. Прибавляют 5 мл *кислоты серной Р* таким образом, чтобы она смывала все частицы, 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 доводя до кипения с конденсацией 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 статье. Охлаждают, растворяют твердый остаток, прибавляя к смеси осторожно 25 мл *воды Р*, снова охлаждают и присоединяют к прибору для перегонки с водяным паром. Прибавляют 30 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* и немедленно начинают перегонку, пропуская пар через смесь. Около 40 мл отгона собирают в приемник, содержащий 20.0 мл *0.01 М кислоты хлороводородной* 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 жидкости. Не следует допускать, чтобы на внешней поверхности холодильника оставалась жидкость из содержимого приемника. Отгон титруют *0.01 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора *смешанный раствор метилового красного Р*.

Испытание повторяют, используя вместо испытуемого вещества 50 мг *глюкозы Р*.

$$\textit{Содержание азота} = \frac{0.01401 \times (V_2 - V_1)}{m} \%,$$

где

m – масса навески испытуемого вещества в граммах;

V_1 – объем *0.01 М раствора натрия гидроксида*, израсходованный на титрование раствора, полученного после сжигания испытуемого вещества, в миллилитрах;

V_2 – объем *0.01 М раствора натрия гидроксида*, израсходованный на титрование раствора, полученного после сжигания глюкозы, в миллилитрах.

Прибор для определения азота состоит из парообразователя с предохранительной трубкой, сменных грушевидных колб с длинным горлом, воронки для ввода щелочи с зажимом или краном, брызгоуловителя, прямого холодильника и сменных конических колб-приемников. Допускается применение автоматической системы определения азота.

В колбу помещают точную навеску вещества, эквивалентную 14-35 мг азота, прибавляют 1 г растертой смеси *калия сульфата* и *меди(III) сульфата Р*, взятых в соотношении 10:1, и 7 мл *кислоты серной концентрированной Р*. Колбу устанавливают наклонно под углом 45°, закрывают стеклянной воронкой и кипятят содержимое до получения светло-зеленого раствора. После этого кипячение продолжают еще 30 мин. В некоторых случаях требуется более продолжительное сжигание после просветления раствора, на что должно быть указано в соответствующих частных статьях. По охлаждении в колбу осторожно приливают при перемешивании 20 мл *воды Р*, вновь охлаждают и присоединяют колбу к прибору. В парообразователь наливают воду, подкисленную *кислотой серной Р* по *метиловому красному Р*. Для обеспечения равномерного кипения воды в парообразователь помещают стеклянные шарики. В приемник перед началом отгона наливают 20 мл *раствора кислоты борной Р* и прибавляют 5 капель *смешанного индикатора Р*. Нижний конец внутренней трубки холодильника должен быть опущен в *раствор кислоты борной Р*. После сборки прибора в холодильник пускают воду и доводят до кипения воду в парообразователе.

Затем в колбу из воронки через кран или зажим медленно прибавляют 40 мл 30 % раствора *натрия гидроксида Р*, следя за тем, чтобы раствор в колбе энергично перемешивался током пара. Для обеспечения большей герметичности прибора в воронке следует оставлять некоторый избыток 30 % раствора *натрия гидроксида Р*.

Собирают 100 мл отгона. Во время отгона колбу нагревают так, чтобы объем жидкости в ней оставался постоянным.

По окончании отгона опускают приемник, трубку холодильника выводят из жидкости, промывают снаружи *водой Р*, продолжая подачу пара в колбу в течение 1-2 мин. Промывную воду собирают в тот же приемник. После этого прекращают нагревание парообразователя и немедленно отсоединяют колбу от прибора.

Отгон титруют *0.1 М кислотой хлороводородной* или *0.1 М кислотой серной* до перехода окраски индикатора из зеленой в красно-фиолетовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* соответствует 1.401 мг азота.

Примечания

– При минерализации трудносжигаемых веществ допускается использование катализаторов: 50 мг *селена металлического Р* или 0.3 г *ртути(II) оксида Р*, на что должно быть указано в частных статьях.

– При применении прибора с резиновыми трубками и пробками, последние перед первым употреблением кипятят в течение 10 мин в 5 % растворе *натрия гидроксида Р* и тщательно промывают *водой Р*.

Приготовление 30 % раствора *натрия гидроксида.* 30 г *натрия гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и после охлаждения доводят объем раствора *водой Р* до 100 мл. Раствору дают отстояться и прозрачную жидкость сливают с осадка. Хранят в стеклянных сосудах с притертыми пробками.

Приготовление раствора *кислоты борной Р.* 4 г *кислоты борной Р* растворяют в *воде Р* при нагревании и доводят *водой Р* до объема 100 мл.

2.5.11. КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ

Алюминий. 20.0 мл раствора, указанного в частной 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 *кислоты уксусной разбавленной Р*, кипятят в течение 2 мин и охлаждают. Прибавляют 50 мл *этанола Р*, 3 мл свежеприготовленного раствора 0.25 г/л *дитизона Р* в *этаноле Р* и 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^{3+}.

Висмут. Раствор испытуемого вещества в *кислоте азотной Р*, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Доводят объем раствора *водой Р* до 250 мл и при отсутствии

других указаний в частной статье прибавляют по каплям, при перемешивании, *раствор аммиака концентрированный Р* до помутнения смеси. Затем прибавляют 0.5 мл *кислоты азотной Р*, нагревают до температуры около 70 °С до 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^{3+}.

Кальций. Раствор, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Доводят объем раствора *водой Р* до 300 мл, прибавляют 6.0 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р*, около 15 мг *индикаторной смеси кальконкарбоновой кислоты Р* и титруют *0.1 М раствором натрия эдетата* до перехода фиолетовой окраски раствора в синюю.

1 мл *0.1 М раствора натрия эдетата* соответствует 4.008 мг Ca^{2+}.

Магний. Раствор, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Доводят объем раствора *водой Р* до 300 мл, прибавляют 10 мл *аммиачного буферного раствора pH 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 синюю.

1 мл *0.1 М раствора натрия эдетата* соответствует 2.431 мг Mg^{2+}.

Свинец. Раствор, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Доводят объем раствора *водой Р* до 200 мл, прибавляют около 50 мг *индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р*, а затем *гексаметилентетрамин Р* до появления фиолетово-розовой окраски раствора. Затем 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^{2+}.

Цинк. Раствор, указанный в частной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Доводят объем раствора *водой Р* до 200 мл, прибавляют около 50 мг *индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р*, а затем *гексаметилентетрамин Р* до появления фиолетово-розовой окраски раствора. После этого прибавляют дополнительно 2 г *гексаметилентетрамина Р* 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^{2+}.

Комплексонометрическое титрование основано на реакции комплексообразования катионов многовалентных металлов с комплексонами – аминополикарбоновыми кислотами и их солями в стехиометрическом отношении 1:1. Образующиеся комплексные соединения называются комплексонатами.

Для комплексонометрического титрования в качестве титранта обычно применяют динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (натрия эдетат или комплексон III). Натрия эдетат образует с катионами многовалентных металлов устойчивые и хорошо растворимые в воде комплексонаты в стехиометрическом отношении 1:1. Натрия эдетат используют для количественного определения элементов алюминия, висмута, кальция, свинца, магния и цинка в лекарственных средствах.

Металл-индикаторы, применяемые в комплексонометрии, являются органическими красителями, способными изменять окраску при образовании комплексных соединений с катионами металлов. Они подбираются таким образом, чтобы их взаимодействие с катионами определяемых металлов было обратимым, и устойчивость их комплексов была значительно меньше устойчивости комплексонатов, образующихся в процессе титрования.

К анализируемому раствору при необходимости прибавляют буферный раствор для создания требуемого значения pH, затем прибавляют небольшое количество металл-индикатора. В точке эквивалентности окраска раствора изменяется от окраски комплекса металл-индикатора с титруемым катионом металла до окраски свободного металл-индикатора.

Прямое титрование заменяют обратным, когда для определяемого металла отсутствует индикатор с четким переходом окраски в конечной точке титрования.

При обратном титровании избыток натрия эдетата, не вступивший в соединение с определяемым катионом, оттитровывают при определенном значении pH в присутствии соответствующего металл-индикатора растворами солей цинка, магния, свинца и др.

При отсутствии других указаний в частных статьях оптимальной концентрацией титранта натрия эдетата является 0.1 М.

Допускается определение алюминия по следующей методике.

Алюминий. Точную навеску испытуемого вещества, эквивалентную 20-30 мг алюминия, растворяют в 2 мл *1 М кислоты хлороводородной* и 50 мл *воды Р*. Прибавляют 50 мл *0.05 М раствора натрия эдетата* и нейтрализуют *1 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора *метиловый красный Р*. Раствор нагревают до кипения и выдерживают на кипящей водяной бане в течение 10 мин, охлаждают, прибавляют 0.05 г *индикаторной смеси ксиленолового оранжевого*, 5 г *гексаметилентетрамина Р*. Избыток натрия эдетата титруют *0.05 М раствором свинца(III) нитрата* до розовато-фиолетового окрашивания.

1 мл *0.05 М раствора натрия эдетата* соответствует 1.349 мг алюминия.

Допускается определение кальция по следующей методике.

Кальций. Точную навеску испытуемого вещества, эквивалентную 40-50 мг кальция, растворяют в соответствии с указаниями в частной статье в *воде Р* или в *кислоте хлороводородной разбавленной Р*. Доводят объем раствора *водой Р* до 50 мл, прибавляют 10 мл буферного раствора с pH 9.5-10.0, 0.1 г *индикаторной смеси кальконкарбоновой кислоты Р* или 7 капель *раствора индикатора кислотного хрома темно-синего* и титруют *0.05 М раствором натрия эдетата* до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл *0.05 М раствора натрия эдетата* соответствует 2.004 мг кальция.

Примечание. Название трилон Б является устаревшим и не рекомендуется к употреблению.

2.5.12. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ПОЛУМИКРОМЕТОДОМ (метод К.Фишера)

Для титрования используют сосуд вместимостью около 60 мл, снабженный двумя платиновыми электродами, трубкой для подвода азота, трубкой, заполненной осушающим агентом, и пробкой, в которую вставляется кончик бюретки. Испытуемое вещество вносят в сосуд через трубку, расположенную с противоположной стороны по отношению к трубке-осушителю, и закрываемую притертой пробкой. Перемешивание раствора в процессе титрования осуществляют при помощи магнитной мешалки или посредством продувания высушенного азота через раствор.

Конечную точку титрования определяют амперометрически. Электрическая схема состоит из потенциометра с сопротивлением около 2000 Ом, подключенного к источнику постоянного тока с напряжением 1.5 В и обеспечивающего необходимую разность потенциалов. Разность потенциалов отрегулирована таким образом, чтобы через платиновые электроды, соединенные последовательно с микроамперметром, проходил небольшой начальный ток. При прибавлении реактива стрелка микроамперметра отклоняется, но сразу же возвращается в исходное положение. В конце реакции получаемое отклонение должно быть неизменным не менее 30 с.

Йодсернистый реактив Р используют после определения его титра по воде *(4.1.1)*. Используемые растворы и реактивы должны быть безводными, и должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения воздействия на них атмосферной влаги. *Йодсернистый реактив Р* необходимо защищать от воздействия света и желательно хранить в емкости, снабженной автоматической бюреткой.

Имеющиеся в продаже йодсернистые реактивы часто отличаются по составу от *йодсернистого реактива Р*: пиридин заменен в них на другие основания. Использование таких реактивов должно быть предварительно валидировано с целью подтверждения в каждом конкретном случае стехиометрии и отсутствия несовместимости между испытуемым веществом и реактивом (1.1. Общие замечания).

При отсутствии других указаний в частной статье, используют метод А.

МЕТОД А

Около 20 мл *метанола безводного Р* или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют *йодсернистым реактивом Р*, определяя конечную точку титрования амперометрически. Указанное количество испытуемого вещества быстро помещают в сосуд для титрования. Смесь перемешивают в течение 1 мин и снова титруют *йодсернистым реактивом Р*, определяя конечную точку титрования амперометрически.

МЕТОД В

Около 10 мл *метанола безводного Р* или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют *йодсернистым реактивом Р*, определяя конечную точку титрования амперометрически.

Затем быстро вносят в сосуд для титрования указанное количество испытуемого вещества и точно отмеренный объем *иодсернистого реактива Р*, взятый с избытком приблизительно на 1 мл или объем, указанный в частной статье. Сосуд закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 мин или в течение времени, указанного в частной статье, периодически перемешивая содержимое

сосуда. Избыток *йодсернистого реактива Р* титруют до первоначального значения силы тока, используя *метанол безводный Р* или растворитель, указанный в частной статье, к которому было прибавлено точно известное количество *воды Р*, эквивалентное около 2.5 г/л.

Допускается использование йодсернистого реактива иного состава (реактив К. Фишера), в соответствии с требованиями нормативной документации.

Реактив К. Фишера представляет собой раствор серы (IV) оксида, йода и пиридина в метаноле. Взаимодействие реактива с водой протекает стехиометрически по уравнениям:

$$I_2 + SO_2 + H_2O + 3C_5H_5N \rightarrow 2C_5H_5N \cdot HI + C_5H_5NSO_3$$

$$C_5H_5NSO_3 + CH_3OH \rightarrow C_5H_5N \cdot HSO_4CH_3$$

При определении воды в твердых веществах, нерастворимых в метаноле, тонкоизмельченную навеску вещества взбалтывают с метанолом, после чего титруют реактивом К. Фишера. Некоторые вещества или смеси можно растворять в кислоте уксусной ледяной, хлороформе, пиридине и других растворителях, время взбалтывания указывается в частных статьях.

Реактив К. Фишера не применим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива, как, например, аскорбиновая кислота, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты, карбонаты щелочных металлов, альдегиды, кетоны и др.

Для определения воды в карбонильных соединениях и сильных кислотах допускается применение реактива К. Фишера видоизмененного состава, содержащего вместо метанола N,N-диметилформамид, с определением конечной точки титрования по изменению окраски титруемой жидкости от желтой до красновато-коричневой.

Точность методики обеспечивается определением контрольных опытов.

2.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.6.1. СТЕРИЛЬНОСТЬ

Испытание проводят для контроля субстанций, готовых лекарственных средств или изделий, которые в соответствии с требованиями Фармакопеи должны быть стерильными. Однако удовлетворительный результат анализа означает лишь то, что в условиях испытания в образце не были обнаружены жизнеспособные микроорганизмы. Для доказательства стерильности серии необходимо выполнение дополнительных условий, которые обсуждаются в разделе «Руководство по применению испытания на стерильность».

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИКРОБНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Испытание на стерильность проводят в асептических условиях, используя, например, ламинар-бокс класса А, расположенный в чистом помещении класса В, или изолятор. Меры, принимаемые для предупреждения микробного загрязнения, не должны оказывать влияния на микроорганизмы, которые могут быть обнаружены в образце в результате испытания. Условия проведения испытания следует регулярно контролировать путем анализа проб, отобранных соответствующим образом в рабочей зоне, или проведения других контрольных мероприятий, изложенных в соответствующих Директивах Европейского сообщества и примечаниях к руководящим материалам по GMP.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Питательные среды для испытания могут готовиться, как описано ниже. Допускается использование сухих питательных сред при условии, что после приготовления они соответствуют требованиям по ростовым свойствам.

Для проведения испытания на стерильность могут быть использованы питательные среды, приведенные ниже. Жидкая тиогликолевая среда предназначена в первую очередь для выращивания анаэробных бактерий, однако может быть также использована для выделения аэробных бактерий. Соево-казеиновая среда предназначена в первую очередь для выращивания аэробных бактерий, однако может быть также использована для выделения грибов. Допускается использование других питательных сред при условии, что будет доказана их способность поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов.

Жидкая тиогликолевая среда

L - Цистин	0.5 г
Гранулированный агар (содержание влаги не более 15 %)	0.75 г
Натрия хлорид	2.5 г
Глюкозы моногидрат	5.5 г
Дрожжевой экстракт (водорастворимый)	5.0 г
Панкреатический гидролизат казеина	15.0 г
Натрия тиогликолят или	0.5 г
Кислота тиогликолевая	0.3 мл
Раствор резазурина натрия (1:1000), свежеприготовленный	1.0 мл
Вода Р	1000 мл

pH после стерилизации 7.1 ± 0.2

Смешивают L - цистин, агар, натрия хлорид, глюкозу, водорастворимый дрожжевой экстракт и панкреатический гидролизат казеина с *водой Р* и нагревают до растворения ингредиентов. К полученному раствору прибавляют натрия тиогликолят или кислоту тиогликолевую и перемешивают до растворения. При необходимости прибавляют *1 М раствор натрия гидроксида* так, чтобы значение pH питательной среды после стерилизации составило 7.1 ± 0.2. При необходимости раствор нагревают, не доводя до кипения, а затем фильтруют горячим через увлажненный бумажный фильтр. Прибавляют раствор резазурина натрия и перемешивают. Питательную среду разливают в контейнеры, обеспечивающие такое соотношение площади поверхности питательной среды к ее глубине, чтобы к концу периода инкубации изменение цвета среды, свидетельствующее об увеличении концентрации кислорода, наблюдалось не более чем в верхней трети среды. Стерилизуют в паровом стерилизаторе, применяя валидированный метод. Если среда не предназначена для немедленного использования, ее хранят при температуре от 2 °С до 25 °С в стерильном воздухонепроницаемом контейнере. При необходимости среду регенерируют непосредственно перед использованием, например, путем нагревания на водяной бане в течение 20 мин и последующего быстрого охлаждения. При этом необходимо принять меры по предупреждению контакта нестерильного воздуха с питательной средой.

Соево-казеиновая питательная среда

Панкреатический гидролизат казеина	17.0 г
Папаиновый гидролизат соевой муки	3.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Диналия гидрофосфат	2.5 г
Глюкозы моногидрат	2.5 г
Вода Р	1000 мл

pH после стерилизации 7.3 ± 0.2

Ингредиенты состава смешивают с *водой Р* и слегка нагревают до растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры. При необходимости прибавляют *1 М раствор натрия гидроксида* так, чтобы значение pH питательной среды после стерилизации составило 7.3±0.2. При необходимости фильтруют для получения прозрачной среды, разливают в подходящие емкости и стерилизуют в паровом стерилизаторе, применяя валидированный метод. Если среда не предназначена для немедленного использования, ее хранят при температуре от 2 °C до 25 °C в стерильном герметичном контейнере.

Независимо от того, используются ли при испытании на стерильность питательные среды, описанные выше, или среды другого состава, все они должны удовлетворять приведенным ниже требованиям по стерильности и ростовым свойствам. Испытание на соответствие питательных сред указанным требованиям проводят по приведенным ниже методикам перед испытанием лекарственного средства на стерильность или одновременно с ним.

Стерильность. Несколько контейнеров с питательной средой инкубируют при температурах, указанных в Таблице 2.6.1.-1 в течение 14 сут. По окончании периода инкубации не должен наблюдаться рост микроорганизмов.

Ростовые свойства. Испытание для аэробов, *анаэробов и грибов.* Порции испытуемых питательных сред инокулируют небольшим количеством (10-100 (КОЕ)) тест-микроорганизмов. При испытании жидкой тиогликолевой среды используют не менее одного вида аэробных и не менее одного вида анаэробных бактерий. Для соево-казеиновой среды используют не менее одного вида грибов и одного вида аэробных бактерий. Одну порцию среды инокулируют одним тест-микроорганизмом. Рекомендуемые тест-микроорганизмы приведены в Табл. 2.6.1.-1. Инкубируют в условиях, указанных в Табл. 2.6.1.-1 не более трех суток (для бактерий) и не более пяти суток (для грибов).

Рабочую культуру, используемую при испытании, получают таким образом, чтобы количество пересевов, сделанное от исходного тест-штамма, не превышало пяти.

В том случае, если по окончании периода инкубации в испытуемой питательной среде наблюдается отчетливо видимый рост микроорганизмов, ее считают пригодной для дальнейшего использования.

ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЯ

При проверке пригодности методики испытания на тиогликолевой среде используют небольшое количество (10-100 КОЕ) анаэробных и аэробных бактерий, приведенных в Табл. 2.6.1.-1. Для соево-казеиновой среды используют грибы, указанные в Табл. 2.6.1.1. Проводят испытание в соответствии с методикой, описанной ниже в разделе «Испытание лекарственного средства на стерильность», но со следующими изменениями.

Испытание методом мембранной фильтрации. Содержимое контейнера(ов) с испытуемым образцом пропускают через мембранный фильтр, мембранный фильтр отмывают, добавив к последней порции промывной жидкости небольшое количество (10-100 КОЕ) соответствующего тест-микроорганизма.

Испытание методом прямого посева. Содержимое контейнера(ов) с испытуемым образцом (для кетгута и других шовных материалов для ветеринарии: нити) вносят в питательную среду, затем инокулируют среду небольшим количеством (10-100 КОЕ) соответствующего тест-микроорганизма.

Независимо от метода испытания проводят контрольный опыт, как описано выше в разделе «Питательные среды. Ростовые свойства. Испытание для аэробов, анаэробов и грибов». Все посевы инкубируют при температурах, указанных в Табл. 2.6.1.-1. Продолжительность инкубации должна составлять не более трех суток (для бактерий) и не более пяти суток (для грибов).

Если по окончании периода инкубации в посевах, содержащих лекарственное средство, наблюдается отчетливо видимый рост тест-микроорганизмов, не уступающий по интенсивности контролю, то считают, что испытуемое лекарственное средство либо не обладает антимикробной активностью в условиях испытания на стерильность, либо антимикробная активность полностью нейтрализуется. В дальнейшем испытание на стерильность проводят без изменений методики.

Таблица 2.6.1.-1

Тест-микроорганизмы, рекомендуемые для контроля ростовых свойств питательных сред и для проверки пригодности методики

Тест-микроорганизмы		**Условия инкубации**	
Видовое название	Рекомендуемые штаммы	Температура (°C)	Максимальная продолжительность
Аэробные бактерии		Для всех аэробов	
Staphylococcus aureus	ATCC 6538 CIP 4.83 NCTC 10788 NCIMB 9518	30-35	трое суток
Bacillus subtilis	ATCC 6633 CIP 52.62 NCIMB 8054		
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118		
Анаэробные бактерии		Для всех анаэробов	
Clostridium sporogenes	ATCC 19404 CIP 79.3	30-35	трое суток
Грибы		Для всех грибов	
Candida albicans	ATCC 10231 IP 48.72 ATCC 2091 IP 1180.79	20-25	пять суток
Aspergillus niger	ATCC 16404		

Если по окончании периода инкубации в посевах, содержащих лекарственное средство, отчетливо видимый рост тест-микроорганизма отсутствует или уступает по интенсивности контролю, то считают, что антимикробная активность лекарственного средства в условиях испытания на стерильность не была полностью нейтрализована. Изменяют условия испытания так, чтобы полностью нейтрализовать антимикробную активность, и повторяют проверку пригодности методики.

Проверку пригодности методики проводят:

a) при испытании на стерильность нового лекарственного средства;

b) всегда, в том случае, когда вносят изменения в условия проведения испытания на стерильность.

Допускается проводить проверку пригодности методики одновременно с испытанием лекарственного средства на стерильность. При этом учет результатов испытания на стерильность проводят в том случае, если подтверждена пригодность используемой методики.

ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Испытание проводят, используя метод мембранной фильтрации или метод прямого посева. Независимо от метода испытания проводят соответствующий отрицательный контрольный опыт, используя образцы, стерильность которых была доказана ранее. Метод мембранной фильтрации следует использовать во всех случаях, когда природа испытуемого лекарственного средства это позволяет - для испытания лекарственных средств в виде водных растворов, поддающихся фильтрации, лекарственных средств, которые смешиваются или растворяются в водных или масляных растворителях, не обладающих антимикробной активностью в условиях испытания.

Испытание методом мембранной фильтрации. Используют мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0.45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Для водных, масляных и разбавленных спиртовых растворов, например, используют целлюлозно-нитратные мембранные

фильтры, а для концентрированных спиртовых растворов - целлюлозно-ацетатные мембранные фильтры. При необходимости для некоторых лекарственных средств, например, для антибиотиков, могут быть использованы специальные мембранные фильтры.

Используют мембранные фильтры диаметром около 50 мм. При использовании мембранных фильтров другого диаметра объем растворителя и промывной жидкости изменяют соответствующим образом. Фильтрационную установку и мембранные фильтры стерилизуют подходящим способом. Конструкция фильтрационной установки должна обеспечивать асептические условия при внесении и фильтрации лекарственного средства, а также при удалении мембранного фильтра для переноса его в питательную среду либо должна позволять проводить инкубацию посевов непосредственно в самой установке после добавления в нее питательной среды.

Водные растворы. Перед началом испытания рекомендуется пропустить через мембранный фильтр небольшое количество подходящего стерильного растворителя, например, нейтрального раствора 1 г/л мясного или казеинового пептона с pH 7.1±0.2. Растворитель может содержать соответствующие нейтрализаторы и/или соответствующие инактиваторы, например, при испытании антибиотиков.

Все содержимое контейнера(ов) с испытуемым образцом переносят на мембранный фильтр или мембранные фильтры. При необходимости предварительно доводят объем образца до 100 мл соответствующим стерильным растворителем, однако в любом случае количество лекарственного средства, взятое для анализа, должно быть не менее, указанного в Табл. 2.6.1.-2. Немедленно фильтруют. Если лекарственное средство обладает антимикробной активностью в условиях испытания, мембранный фильтр отмывают не менее трех раз, пропуская через него при каждой отмывке тот же объем выбранной стерильной промывной жидкости, что и при проверке пригодности методики. После отмывки мембранный фильтр переносят в питательную среду или разрезают его, соблюдая правила асептики, на две равные части, каждую из которых помещают в соответствующую питательную среду. Используют те же количества питательной среды, что и при проверке пригодности методики. При использовании установки закрытого типа питательную среду вносят непосредственно в установку. При отсутствии других указаний в частной статье посевы инкубируют не менее 14 сут при температуре от 30 °С до 35 °С (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления бактерий) и при температуре от 20 °С до 25 °С (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления грибов).

Твердые растворимые вещества. Количество лекарственного средства, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Таблице 2.6.1.-2. Образец растворяют в подходящем растворителе, например, нейтральном растворе 1 г/л мясного или казеинового пептона, и проводят испытание, как описано для водных растворов, используя тип мембранных фильтров в соответствии с выбранным растворителем.

Масла и масляные растворы. Количество лекарственного средства, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Таблице 2.6.1.-2. Масла и масляные растворы с достаточно малой вязкостью допускается фильтровать через сухой мембранный фильтр без предварительного разбавления. Вязкие масла при необходимости растворяют в подходящем стерильном растворителе, например, изопропилмиристате, не обладающем антимикробной активностью в условиях испытания. Дают возможность маслу проникнуть в поры мембранного фильтра самотеком, а затем фильтруют, используя давление или вакуум. Мембранный фильтр отмывают не менее трех раз, пропуская через него каждый раз около 100 мл соответствующей стерильной промывной жидкости, например, раствора 1 г/л мясного или казеинового пептона, содержащего 10 г/л полисорбата-80 или подходящее количество другого эмульгатора, не обладающего антимикробной активностью в условиях испытания. Мембранный фильтр или мембранные фильтры помещают в питательную среду или питательные среды или вносят питательную среду в фильтрационную установку и инкубируют, как описано для водных растворов.

Мази и кремы. Количество лекарственного средства, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Табл. 2.6.1.-2. Мази на жировой основе и эмульсии типа вода/масло допускается разбавлять изопропилмиристатом в соотношении 1:100, как описано выше, используя при необходимости нагревание до температуры не более 40 °С. В исключительных случаях допускается нагревание до температуры не более 44 °С. Фильтрацию проводят немедленно с максимально возможной скоростью. Далее испытание проводят, как описано выше для масел и масляных растворов.

Испытание методом прямого посева. Испытуемое лекарственное средство вносят непосредственно в питательную среду в количестве, указанном в Табл. 2.6.1.-2. При отсутствии других указаний в частной статье количество лекарственного средства должно составлять не более 10 % от объема питательной среды.

В том случае, если лекарственное средство обладает антимикробной активностью в условиях испытания, ее нейтрализуют путем добавления подходящих нейтрализаторов или увеличения объема питательной среды. Если для посева необходимо использовать боль-

Таблица 2.6.1.-2

Количество готового лекарственного средства, необходимое для испытания на стерильность

Тип готового лекарственного средства	**Количество готового лекарственного средства в одном контейнере**	**Минимальное количество образца, которое необходимо использовать для посева на каждую питательную среду при отсутствии других указаний в частной статье**
Парентеральные лекарственные средства	*Жидкости* - менее 1 мл - 1 мл и более	Все содержимое каждого контейнера Половина содержимого каждого контейнера, но не более 20 мл
	Порошки - менее 50 мг - 50 мг и более, но не более 300 мг - 300 мг и более	Все содержимое каждого контейнера Половина содержимого каждого контейнера 150 мг
Офтальмологические и другие неинъекционные лекарственные средства	Водные растворы	Все содержимое каждого контейнера, но не менее 2.5 мл
	Другие готовые лекарственные средства, растворимые в воде или изопропилмиристате	Все содержимое каждого контейнера, но не менее 0.25 г
	Нерастворимые готовые лекарственные средства, кремы и мази, поддающиеся суспендированию или эмульгированию	Все содержимое каждого контейнера, но не менее 2.5 мл
Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии		Три отрезка нити (по 30 см каждый)

шое количество образца, то предпочтительно применять концентрированную питательную среду, приготовленную с учетом последующего разведения. Там, где это возможно, концентрированную питательную среду рекомендуется добавлять непосредственно в контейнер с лекарственным средством.

Жидкости, содержащие масла. В питательную среду предварительно добавляют 10 г/л полисорбата или подходящее количество другого эмульгатора, не обладающего антимикробной активностью в условиях испытания.

Мази и кремы. Лекарственное средство эмульгируют в разведении 1:10 с помощью подходящего эмульгатора в подходящем стерильном растворителе, например, нейтральном растворе 1 г/л мясного или казеинового пептона. Полученную эмульсию вносят в питательную среду, не содержащую эмульгатора.

При отсутствии других указаний в частной статье посевы инкубируют не менее 14 сут при температурах, указанных в Табл. 2.6.1.-1. Посевы просматривают несколько раз в период инкубации. Посевы масляных лекарственных средств ежедневно аккуратно встряхивают. Однако в том случае, когда тиогликолевая или аналогичная ей среда применяется для выявления анаэробных микроорганизмов, встряхивание или перемешивание должно быть сведено к минимуму для того, чтобы не нарушать анаэробных условий.

Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии. Количество образца, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Табл. 2.6.1.-2. Вскрывают упаковку, соблюдая правила асептики, и переносят по три отрезка, отобранные от начала, середины и конца нити, в каждую питательную среду. Длина каждого отрезка должна составлять 30 см. При испытании материалов в кассетной упаковке используют всю нить. Каждый отрезок нити вносят в соответствующую питательную среду. Питательная среда должна полностью покрывать испытуемый материал (используют от 20 мл до 150 мл питательной среды).

УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Посевы просматривают периодически во время и по окончании инкубационного периода, отмечая наличие визуально обнаруживаемого роста микроорганизмов. Если испытуемый образец вызывает помутнение питательной среды, которое делает невозможным визуальный учет, то через 14 сут после начала инкубации из каждой емкости переносят определенное количество среды в емкости с той же свежей питательной средой. Продолжают инкубацию исходных и повторных посевов. Общее время инкубации должно составлять не менее чем (14+7) сут от начала испытания.

Лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность, если при визуальном учете не обнаруживается рост микроорганизмов. При наличии роста микроорганизмов считают, что лекарственное средство не выдерживает испытание на стерильность, если не доказана недостоверность результатов испытания, вызванная причинами, не связанными с испытуемым лекарственным средством. Результаты испытания могут быть признаны недостоверными, если выполняется одно или несколько из условий, приведенных ниже:

a) получены неудовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды в ходе проведения испытания на стерильность;

b) выявлены ошибки, допущенные в ходе испытания;

c) обнаружен рост микроорганизмов в отрицательном контроле;

d) после идентификации микроорганизмов, выделенных из лекарственного средства, однозначно признано, что причиной возникновения роста этого вида или видов являются материалы и/или технические приемы, использованные при испытании на стерильность.

Если результаты испытания признаны недостоверными, его повторяют на том же количестве образцов, что и первоначальное.

Если в результате повторного испытания не был обнаружен рост микроорганизмов, считают, что лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность. Если в результате повторного испытания был обнаружен рост микроорганизмов, то лекарственное средство не выдерживает испытание на стерильность.

КОНТРОЛЬ СТЕРИЛЬНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ НЕИНЪЕКЦИОННЫХ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, К КОТОРЫМ ПРЕДЪЯВЛЯЮТСЯ ТРЕБОВАНИЯ ПО СТЕРИЛЬНОСТИ

При испытании методом мембранной фильтрации используют, если это возможно, все содержимое контейнера, но не менее количества, указанного в Таблице 2.6.1.-2. При необходимости доводят объем образца до 100 мл соответствующим стерильным растворителем, например, нейтральным раствором 1 г/л мясного или казеинового пептона. При отсутствии других указаний в частной статье общий объем, пропускаемый через один мембранный фильтр, не должен превышать 1000 мл.

При испытании методом прямого посева используют количества образца, указанные в Таблице 2.6.1.-2. Из каждого контейнера проводят посев на среду для выявления бактерий и на среду для выявления грибов.

В том случае, если объема или количества лекарственного средства в одном контейнере недостаточно для проведения испытания, используют содержимое двух и более контейнеров для посева на разные питательные среды.

В случае, если объем содержимого одного контейнера превышает 100 мл, используют метод мембранной фильтрации при отсутствии других указаний в частной статье.

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Приведенная методика испытания на стерильность так же, как и все другие фармакопейные методики, предназначена для того, чтобы дать возможность независимому контролирующему органу установить, соответствует ли конкретное лекарственное средство требованиям Фармакопеи. Производитель не обязан придерживаться приведенных методик, он может вносить в них изменения или использовать другие, если гарантирует, что при испытании описанными выше официальными методами его продукция будет соответствовать требованиям Фармакопеи.

Рекомендации производителям. Уровень надежности, с которым по удовлетворительному результату испытания на стерильность (отсутствие нестерильных контейнеров в образце) можно сделать вывод о качестве всей серии, зависит от однородности серии, условий производства и принятого порядка отбора проб. В данной статье под серией понимают совокупность герметично укупоренных контейнеров, произведенных таким образом, что во время производственного процесса риск микробного загрязнения одинаков для каждого из них.

В случае, когда лекарственное средство подвергается процедуре конечной стерилизации, результаты автоматического контроля обоснованных с точки зрения биологии физических параметров, подтверждающие соблюдение установленных режимов при стерилизации серии, характеризуют ее стерильность с большей надежностью, чем результаты испытания на стерильность. Условия, в которых допустим параметрический выпуск серии, приведены в разделе *«Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1)*. Для подтверждения соблюдения асептических условий в процессе производства может быть использован метод наполнения питательными средами. Однако испытание на стерильность является единственным аналитическим методом, позволяющим оценить стерильность лекарственного средства, изготовленного в асептических условиях, и, кроме того, в любом случае это единственный аналитический метод, позволяющий оценить стерильность образца лекарственного средства при проведении экспертизы.

При проведении испытания на стерильность вероятность выявления микроорганизмов прямо пропорциональна их количеству в испытуемом образце и зависит от способности этих микроорганизмов давать видимый рост на питательных средах в условиях испытания. Вероятность выявления микроорганизмов мала при очень низком уровне загрязнения лекарственного средства даже при равномерном микробном загрязнении серии. Интерпретация результатов испытания на стерильность основывается на том предположении, что получаемые результаты были бы идентичны для каждого контейнера, входящего в состав серии. Поскольку испытание каждого контейнера провести невозможно, необходимо разработать план отбора проб. При испытании продукции, наработанной в асептических условиях, рекомендуется отбирать контейнеры, наполненные в начале и в конце серии, а также после воздействия существенных помех.

В таблице 2.6.1.-3 приведены рекомендуемые минимальные количества образцов для анализа в зависимости от количества контейнеров в серии. При составлении плана отбора проб необходимо учитывать объем лекарственного средства в одном контейнере, метод стерилизации, а также другие факторы, которые могут оказать влияние на стерильность лекарственного средства.

Таблица 2.6.1.-3

Рекомендуемые минимальные количества контейнеров для анализа

Количество контейнеров в серии	**Минимальное количество контейнеров, необходимое для испытания на стерильность на каждой питательной среде***
Парентеральные готовые лекарственные средства	
- Не более 100 контейнеров	10 % от серии, но не менее 4 контейнеров
- Более 100, но не более 500 контейнеров	10 контейнеров
- Более 500 контейнеров	2 %, но не более 20 контейнеров
Офтальмологические и другие неинъекционные готовые лекарственные средства	
- Не более 200 контейнеров	5 % от серии, но не менее 2 контейнеров
- Более 200 контейнеров	10 контейнеров
- В том случае, если готовое лекарственное средство выпускается в однодозовых контейнерах, минимальное количество контейнеров, необходимое для испытания, определяют, как описано выше для парентеральных готовых лекарственных средств	
Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии	2% от серии, но не менее 5 и не более 20 контейнеров
Порошки в упаковке «in bulk»	
- Менее 4 контейнеров	Каждый контейнер
- Более 4, но не более 50 контейнеров	20 % от серии, но не менее 4 контейнеров
- Более 50 контейнеров	2 % от серии, но не менее 10 контейнеров

* Если содержимое одного контейнера является достаточным для посева на двух средах, то в этой колонке приведено количество контейнеров, необходимое для испытания на стерильность на двух питательных средах.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИКРОБНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

С целью максимального предупреждения микробного загрязнения разрешается использовать автоматические и полуавтоматические приборы мембранной фильтрации типа «Стеритест» и одноразовые, готовые к употреблению питательные среды, растворители и промывные жидкости.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Для проведения испытания на стерильность может быть также использована питательная среда, приведенная ниже.

Жидкая среда Сабуро

Пептон ферментативный	10 г
Глюкоза	40 г
Вода очищенная	1000 мл

pH после стерилизации 7.0 ± 0.2.

Среду стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Предназначена для выращивания грибов.

РАСТВОРИТЕЛИ И ПРОМЫВНЫЕ ЖИДКОСТИ

Используют для растворения лекарственных средств и промывания мембранных фильтров при отсутствии других указаний в частной статье.

Раствор натрия хлорида 0.9 %

Натрия хлорид	9 г
Вода очищенная	1000 мл

pH после стерилизации 7.4 ± 0.2.

Раствор стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Предназначен для растворения лекарственных средств или промывания мембранных фильтров.

Вода очищенная стерильная. Воду очищенную, соответствующую второму классу чистоты, или бидистиллят разливают в емкости по 100 мл, укупоривают и стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин. Предназначена для растворения лекарственных средств или промывания мембранных фильтров.

2.6.8. ПИРОГЕНЫ

Испытание на пирогены состоит в измерении повышения температуры тела, вызываемого у кроликов внутривенным введением стерильного раствора испытуемого лекарственного средства.

Отбор животных. Используют здоровых половозрелых кроликов обоего пола массой не менее 1.5 кг, получающих полноценное и сбалансированное питание без антибиотиков, и не теряющих массу тела в течение недели, предшествующей испытанию. Кролик не может быть использован в испытании на пирогены:

а) если он был использован в испытании на пирогены с отрицательным результатом в течение предшествующих трех суток;

б) если он был использован в предшествующие три недели в испытании на пирогены, в котором образец не выдержал испытания.

Помещения для животных. Кроликов содержат раздельно в тихом помещении с подходящей постоянной температурой. Накануне вечером и до полного завершения испытания кроликов лишают пищи; в течение испытания лишают воды. Испытание проводят в тихой комнате, где нет риска возбуждения животных и в которой температура не отличается более чем на 3 °С от температуры в жилых помещениях для кроликов или в которых кроликов содержали, по крайней мере, в течение 18 ч перед испытанием.

Материалы. *Стеклянная посуда, шприцы и иглы.* Тщательно моют всю стеклянную посуду, шприцы и иглы водой для инъекций и прогревают горячим воздухом при температуре 250 °С в течение 30 мин или при температуре 200 °С в течение 1 ч.

Фиксирующие клетки. Фиксирующие клетки для кроликов, температуру которых измеряют с помощью электрического устройства, должны быть изготовлены таким образом, чтобы животные фиксировались только с помощью свободно закрепленных за шею хомутов; туловище остается относительно свободным, так чтобы кролики могли сидеть в обычном положении. Их не удерживают с помощью ремней или других подобных методов, которые могут нанести вред животному. Животных помещают в клетки не менее чем за 1 ч до первого измерения температуры и оставляют в них в течение испытания.

Термометры. Используют термометр или электрическое устройство, которые определяют температуру с точностью до 0.1 °С, и вводят в прямую кишку кролика на глубину около 5 см. Глубина введения устройства постоянна у каждого кролика в каждом испытании. При использовании электрического устройства его можно оставить в этом положении в течение всего испытания.

Предварительное испытание. После отбора животных, за один-три дня до испытания образца, тем животным, которых не использовали в течение предыдущих двух недель, вводят внутривенно 10 мл на килограмм массы тела апирогенный 9 г/л раствор натрия хлорида, подогретый до температуры 38.5 °С. Регистрируют температуру животных, начиная за 90 мин до инъекции и продолжая в течение 3 ч после инъекции раствора. Любое животное, у которого обнаруживается изменение температуры более чем на 0.6 °С, не используется в основном испытании.

Основное испытание. Испытание проводят, используя группу из трех кроликов.

Подготовка и введение испытуемого образца. Перед введением испытуемый раствор нагревают приблизительно до температуры 38.5 °С. Испытуемый образец может быть растворен или разбавлен в апирогенном растворе 9 г/л натрия хлорида или другом растворителе, указанном в частной статье. Раствор медленно вводят в краевую вену уха каждого кролика в течение не более 4 мин при отсутстви других указаний в частной статье. Количество вводимого испытуемого образца зависит от его свойств и указывается в частной статье. Вводимый объем должен быть не менее чем 0.5 мл и не более чем 10 мл на килограмм массы тела.

Определение исходной и максимальной температур. «Исходная температура» каждого кролика – это среднее значение из двух показаний температур, зарегистрированных у кролика с интервалом 30 мин в течение 40 мин, непосредственно предшествующих введению испытуемого образца. «Максимальная температура» каждого кролика является наивысшей зарегистрированной температурой у данного кролика в

течение 3 ч после инъекции. Температуру каждого кролика регистрируют с интервалом не более 30 мин, начиная не ранее чем, за 90 мин перед введением испытуемого образца и продолжая в течение 3 ч после введения. Разницу между максимальной температурой и исходной температурой для каждого кролика принимают за его реакцию. Если эта разница отрицательная, результат оценивают как нулевую реакцию.

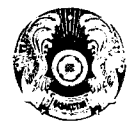
Кроликов, у которых при определении исходной температуры обнаруживают различия между двумя последовательными температурными показаниями более чем на 0.2 °С, исключают из испытания. В любом испытании используются только те кролики, исходные температуры которых не различаются между собой более чем на 1 °С. Кроликов, имеющих исходную температуру выше 39.8 °С или ниже 38.0 °С, исключают из испытания.

Интерпретация результатов. Испытание проводят вначале на группе из трех кроликов, при необходимости далее повторяют на следующих группах из трех кроликов до общего количества четыре группы, в зависимости от полученных результатов. Если суммарная реакция в первой группе не превышает значение, приведенное во второй колонке Табл. 2.6.8.-1, образец выдерживает испытание. Если суммарная реакция превышает значение, приведенное во второй колонке таблицы, но не превышает значение, приведенное в третьей колонке таблицы, испытание повторяют, как указано выше. Если суммарная реакция превышает значение, приведенное в третьей колонке таблицы, образец не выдерживает испытание.

Таблица 2.6.8.-1

Количество кроликов	**Образец выдерживает испытание, если суммарная реакция не превышает**	**Образец не выдерживает испытание, если суммарная реакция превышает**
3	1.15 °С	2.65 °С
6	2.80 °С	4.30 °С
9	4.45 °С	5.95 °С
12	6.60 °С	6.60 °С

Кроликов, использованных ранее в испытании на пирогены, в котором среднее повышение температуры превысило 1.2 °С, исключают из испытания.



ОТБОР ЖИВОТНЫХ

В испытаниях используют здоровых половозрелых кроликов массой не менее 2.5 кг, не альбиносов. Группа животных, отобранных для проведения опыта, должна состоять из животных, отличающихся по массе не более, чем на 0.5 кг. Взвешивание животных проводят в течение недели, предшествующей опыту, не менее трех раз (через день, до дачи корма).

ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Помещения для животных должны быть изолированы от шума и других возбуждающих воздействий. Температура окружающей среды должна поддерживаться в пределах от 20 °С до 23 °С.

Помещения для проведения испытаний также изолируют от шума, температура воздуха должна быть постоянной и не отличаться от температуры в помещениях для постоянного содержания более, чем на ± 3 °С.

МАТЕРИАЛЫ

Допускают мягкую фиксацию животных руками во время инъекции и измерения температуры.

ТЕРМОМЕТРЫ

Термометр вводят в прямую кишку животного на глубину не менее 5 см на время, необходимое для достижения максимальной температуры. Допускают применение специальных автоматических систем мониторинга температуры.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ

Проводят для проверки реактогенности животных за 3 дня до основного испытания образца тем животным, которые используются в испытании на пирогенность впервые или которых не использовали в течение предыдущих двух недель.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Если у одного из трех кроликов отмечено повышение температуры более, чем на 0.5 °С, образец подлежит повторному испытанию независимо от суммарного результата.

2.6.9. АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

ОБЩЕЕ ИСПЫТАНИЕ

Количество испытуемого лекарственного средства, указанное в частной статье, растворенное в 0.5 мл *воды для инъекций Р* или в стерильном растворе 9 г/л натрия хлорида, вводят внутривенно каждой из пяти здоровых мышей массой от 17 г до 22 г. Раствор вводят в течение интервала времени от 15 с до 30 с при отсутствии других указаний в частной статье.

Образец выдерживает испытание, если ни одна из мышей не погибает в пределах 24 ч или в течение времени, указанного в частной статье. Если более чем одно животное погибает, образец не проходит испытание. В случае гибели одного из животных испытание повторяют. Образец проходит испытание, если ни одно из животных во второй группе не погибает в пределах указанного интервала времени.

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ И ВАКЦИНЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

При отсутствии других указаний в частной статье вводят внутрибрюшинно одну человеческую дозу, но не более 1 мл каждой из пяти здоровых мышей массой от 17 г до 22 г. Человеческую дозу указывают на этикетке испытуемого лекарственного средства или в сопроводительном документе. Наблюдают за животными в течение семи суток. Образец проходит испытание, если ни у одного из животных не проявляются признаки интоксикации. Если более чем одно животное погибает, образец не соответствует требованиям. Если одно из животных проявляет признаки интоксикации или погибает, испытание повторяют. Образец проходит испытание, если ни одно из животных во второй группе не проявляет признаков интоксикации или не погибает в пределах указанного времени.

Испытание должно быть также проведено на двух здоровых морских свинках массой от 250 г до 350 г. Вводят внутрибрюшинно каждому животному одну человеческую дозу испытуемого лекарственного средства, но не более 5 мл. Человеческую дозу указывают на этикетке лекарственного средства или в сопроводительном документе. Наблюдают за животными в течение семи суток. Образец проходит испытание, если ни одно из животных не проявляет признаков интоксикации. В случае гибели более чем одного животного образец не соответствует требованиям. Если одно из животных проявляет признаки интоксикации или погибает, испытание повторяют. Образец проходит испытание, если ни одно из животных во второй группе не проявляет признаков интоксикации и не погибает в течение указанного времени.

ОБЩЕЕ ИСПЫТАНИЕ

Испытание проводят на здоровых белых мышах обоего пола, массой от 19 г до 21 г, ранее не использовавшихся в опытах. За 24 ч до испытания и во время его проведения животные должны находиться в помещении с постоянной температурой. За 2 часа до взвешивания и отбора животных у них отбирают корм и воду.

Раствор препарата в 0.5 мл воды для инъекций или раствора натрия хлорида 0.9 % подогревают до 37 °С и вводят в хвостовую вену мыши со скоростью 0.1 мл/с при отсутствии других указаний в частной статье. Объем раствора, вводимого в брюшную полость, желудок или под кожу, может быть увеличен до 1 мл.

2.6.11. ДЕПРЕССОРНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Испытание выполняют на кошке массой тела не менее 2 кг, наркотизированной хлоралозой или барбитуратами для поддержания постоянного кровяного давления. Испытание проводят в условиях, позволяющих предотвратить понижение температуры тела животного и поддерживать ее так, чтобы ректальная температура сохранялась в физиологических пределах. В трахею вводят дыхательную трубку. В общую сонную артерию вводят канюлю, заполненную гепаринизированным раствором 9 г/л натрия хлорида, и соединяют ее с устройством, обеспечивающим продолжительную регистрацию кровяного давления. В бедренную вену вводят другую канюлю, заполненную гепаринизированным раствором 9 г/л натрия хлорида, через которую можно вводить растворы гистамина и испытуемого образца лекарственного средства.

Определяют чувствительность животного к гистамину с помощью внутривенных инъекций через равные интервалы *раствора гистамина Р* в дозах, соответствующих 0.1 мкг и 0.15 мкг гистамина основания на килограмм массы тела. Повторяют меньшую дозу не менее трех раз. Вторую и последующие инъекции вводят не ранее, чем через 1 мин после возвращения кровяного давления к уровню, который был непосредственно перед предшествующей инъекцией. Животное используют в испытании только в том случае, если получено четко регистрируемое снижение кровяного давления, постоянное для меньшей дозы, и если большая доза вызывает более высокую реакцию.

Растворяют испытуемый образец в достаточном количестве раствора 0.9 г/л натрия хлорида или другого растворителя в соответствии с указаниями в частной статье. Вводят внутривенно на килограмм массы тела 1.0 мл *раствора гистамина Р*, затем – две последовательные инъекции раствора испытуемого лекарственного средства в дозе, указанной в частной статье, и, наконец, 1.0 мл *раствора гистамина Р*. Вторую, третью и четвертую инъекции производят не ранее, чем через 1 мин после возвращения кровяного давления к уровню, на котором оно было непосредственно перед предыдущей инъекцией. Повторяют эти серии инъекций дважды и завершают испытание введением 1.5 мл *раствора гистамина Р* на килограмм массы тела.

Испытание считают не действительным, если реакция на 1.5 мл *раствора гистамина Р* не превышает реакцию на 1.0 мл. Образец не проходит испытание, если среднее значение реакций на его введение выше, чем среднее значение реакций на 1.0 мл *раствора гистамина Р* на килограмм массы тела, или если любая одна его доза вызывает более высокую депрессорную реакцию, чем завершающая доза раствора гистамина. Животных не используют повторно в испытании на депрессорные вещества, если любая одна его доза вызывает более высокую депрессорную реакцию, чем завершающая доза раствора гистамина, или если реакция на большую дозу гистамина, введенную после испытуемого образца, ниже, чем средняя реакция на меньшие дозы предварительно введенного гистамина.

Испытание выполняют с целью выявления гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ, обладающих депрессорным действием, содержащихся в лекарственных средствах из тканей животных и человека или получаемых путем микробиологического синтеза. Данный тест дополняет тест на содержание гистамина.

ОТБОР ОБРАЗЦОВ

Отбирают по 2 флакона от каждой серии, содержащей не более 10^4 флаконов или ампул и по 3 единицы, если серия превышает 10^4.

НАРКОЗ

Хлоралоза, барбитураты, уретан.

ОСНОВНОЙ ТЕСТ

Скорость введения раствора гистамина 0.1 мл/с.
Скорость введения испытуемого раствора 0.1 мл/с.

2.6.12. ИСПЫТАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕГО ЧИСЛА ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ АЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ)

Испытания, описанные ниже, позволяют осуществлять количественное определение мезофильных бактерий и грибов, способных расти в аэробных условиях.

Испытания предназначены в первую очередь для того, чтобы определить, удовлетворяет ли субстанция требованиям по микробиологической чистоте, приведенным в частной статье. Если испытание проводят с этой целью, выполняют указания, приведенные ниже, включая количество образцов, отбираемых для анализа, и интерпретацию полученных результатов. Приведенные ниже методики могут быть также использованы при испытании эффективности антимикробных консервантов *(5.1.3)* в соответствии с Фармакопеей. Кроме того, их можно применять при определении качества сырья и готовых лекарственных средств в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе *«Микробиологическая чистота лекарственных средств» (5.1.4)*. В этом случае, например, при определении производителем качества сырья и/или готовых лекарственных средств или при проведении проверки пригодности выбранной методики порядок проведения испытания, в том числе количество образцов, отбираемых для анализа, и интерпретацию полученных результатов производитель устанавливает по согласованию с компетентным уполномоченным органом.

Испытания проводят в условиях, позволяющих предотвратить случайное микробное загрязнение испытуемого образца. Меры, принимаемые для предотвращения микробного загрязнения испытуемого образца, не должны оказывать влияния на микроорганизмы, которые могут быть выявлены при проведении испытания. В том случае, если испытуемое лекарственное средство обладает антимикробной активностью, она должна быть подходящим образом нейтрализована. При использовании для этой цели инактиваторов следует подтвердить их нейтрализующую эффективность и безвредность для микроорганизмов.

Определение общего числа аэробных микроорганизмов проводят методом мембранной фильтрации или методом посева на чашки Петри, как описано в данной статье.

Метод наиболее вероятного числа (НВЧ) предназначен для использования в тех случаях, когда невозможно применить другие методы. При выборе метода испытания необходимо учитывать природу испытуемого лекарственного средства и ожидаемое количество микроорганизмов. Следует должным образом провести проверку пригодности выбранной методики.

В том случае, если цель проведения испытания связана со статьями *5.1.3* или *5.1.4*, следует использовать метод глубинного или поверхностного посева на чашки Петри или метод мембранной фильтрации.

Подготовка образца

Порядок отбора проб. Отбор проб лекарственного средства следует проводить в строго определенном порядке. Порядок отбора проб зависит от размеров серии, степени опасности для здоровья, связанной с микробным загрязнением лекарственного средства выше допустимого уровня, характеристиками лекарственного средства и ожидаемым уровнем микробного загрязнения. При отсутствии других указаний в частной статье для испытания используют образцы по 10 г или 10 мл субстанции или готового лекарственного средства, отобранные с соблюдением мер предосторожности, как указано выше. Образцы отбирают в случайном порядке из упаковок in bulk или из контейнеров с готовым лекарственным средством. В случае необходимости при отборе одной пробы смешивают содержимое нескольких контейнеров, с тем, чтобы получить образец требуемой массы или объема (в зависимости от природы испытуемой субстанции или готового лекарственного средства).

Примером плана отбора проб является трехуровневый порядок пробоотбора, используемый для лекарственных средств, в которых велика вероятность неравномерного распределения микроорганизмов. В этом случае от каждой серии отбирают пять образцов, каждый из которых испытывают отдельно. При этом предполагают, что в результате испытания могут быть выявлены образцы, характеризующиеся тремя уровнями микробного загрязнения: *(i)* – подходящие образцы, т.е. образцы, содержащие менее чем m колониеобразующих единиц (КОЕ) в грамме или миллилитре, где m – предельно допустимое количество микроорганизмов, установленное соответствующей частной статьей; *(ii)* – граничные образцы, т.е. образцы, содержащие в грамме или миллилитре более m, но менее чем $10m$ КОЕ; *(iii)* – бракованные образцы, т.е. образцы, содержащие более $10m$ КОЕ в грамме или миллилитре.

Лекарственные средства, растворимые в воде. 10 г или 10 мл испытуемого лекарственного средства растворяют или разбавляют буферным раствором с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0 или другой подходящей жидкостью. Как правило, используют разведение 1:10. При необходимости допускается использование других разведений в соответствии со свойствами лекарственного средства или требованиями к чувствительности методики. В том случае если известно, что лекарственное средство обладает антимикробной активностью, к растворителю может быть добавлен инактиватор. При необходимости доводят pH раствора приблизительно до 7 и готовят дальнейшие десятикратные серийные разведения, используя тот же растворитель.

Нерастворимые в воде лекарственные средства, не содержащие жиров. 10 г или 10 мл испытуемого лекарственного средства суспендируют в буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0 или в другой подходящей жидкости. Как правило, готовят суспензию в разведении 1:10. При необходимости допускается увеличение объема растворителя в соответствии со свойствами лекарственного средства. Для суспендирования плохо смачиваемых субстанций к буферному раствору может быть добавлено подходящее поверхностно-активное вещество, например, полисорбат-80 в концентрации 1 г/л буферного раствора. В том случае, если известно, что лекарственное средство обладает антимикробной активностью, к растворителю может быть добавлен инактиватор. При необходимости доводят pH раствора приблизительно до 7 и готовят дальнейшие десятикратные серийные разведения, используя тот же растворитель.

Лекарственные средства, содержащие жиры. 10 г или 10 мл испытуемого лекарственного средства гомогенизируют со стерильным полисорбатом-80 или другим подходящим стерильным поверхностно-активным веществом в количестве, не превышающем половину массы испытуемого образца. При необходимости допускается предварительный подогрев поверхностно-активного вещества до температуры не более 40 °C. В исключительных случаях допускается нагревание до температуры не более 45 °C. Тщательно перемешивают, при необходимости поддерживая температуру с помощью водяной бани или термостата. Прибавляют буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, предварительно подогретый до соответствующей температуры, в количестве, необходимом для получения разведения исходного образца 1:10. Тщательно перемешивают, поддерживая температуру в течение минимального времени, необходимого для образования эмульсии, но в любом случае не более 30 мин. Дальнейшие серийные десятикратные разведения готовят, используя буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, содержащий подходящую концентрацию стерильного полисорбата-80 или другого стерильного поверхностно-активного вещества.

Трансдермальные пластыри. Десять пластырей освобождают от защитного покрытия (съемных прокладок)

с помощью стерильного пинцета и помещают в стерильные пластмассовые или стеклянные лотки клейкой стороной вверх. При необходимости клейкую поверхность покрывают стерильной марлей (или сеткой из полимерного моноволокна типа тканевого фильтра) и переносят десять пластырей в емкость, содержащую не менее 500 мл буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0 и подходящие инактиваторы, например, полисорбат-80 и/или лецитин. Энергично встряхивают не менее 30 мин (образец A). Другую группу из десяти пластырей подготавливают, как описано выше, помещают в емкость, содержащую не менее 500 мл жидкой питательной среды D, и энергично встряхивают не менее 30 мин (образец B).

Испытание образца

Метод мембранной фильтрации. Используют мембранные фильтры с размером пор не более 0.45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Материал мембранного фильтра следует выбирать таким образом, чтобы компоненты испытуемого лекарственного средства не влияли на его эффективность. Целлюлозно-нитратные фильтры, например, могут быть использованы для водных, масляных и разбавленных спиртовых растворов, а целлюлозно-ацетатные фильтры, например, для концентрированных спиртовых растворов. Конструкция фильтрационной установки должна позволять производить перенос мембранного фильтра на питательную среду.

Подходящее количество образца, подготовленного, как описано в разделе «Подготовка образца» (соответствующее 1 г испытуемого лекарственного средства или меньшему его количеству, в том случае, если ожидается высокая степень микробной загрязненности), переносят на каждый из двух мембранных фильтров и немедленно фильтруют. Каждый мембранный фильтр отмывают тремя порциями, около 100 мл каждая, подходящей жидкости, например, буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0. К промывной жидкости могут быть добавлены поверхностно-активные вещества, например, полисорбат-80 или инактиваторы. Допускается использовать для отмывания мембранных фильтров менее трех порций промывной жидкости при условии проверки пригодности методики. Мембранный фильтр, предназначенный преимущественно для подсчета бактерий, помещают на поверхность соответствующей плотной питательной среды, например, среды B, а другой, предназначенный преимущественно для подсчета грибов, – на поверхность соответствующей плотной питательной среды, например, среды C. Чашки со средой B инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C, чашки со средой C – от 20 °C до 25 °C в течение пяти суток, если достоверные результаты испытания не будут получены за более короткое время. Отбирают чашки, количество колоний на которых не превышает 100, и определяют число колониеобразующих единиц в грамме или миллилитре лекарственного средства.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца A пропускают через каждый из двух стерильных мембранных фильтров. Один мембранный фильтр помещают на поверхность плотной питательной среды B для определения общего числа бактерий, другой мембранный фильтр – на поверхность плотной питательной среды C для определения общего числа грибов.

Метод посева на чашки

a. *Метод глубинного посева.* В каждую чашку Петри диаметром 9 см вносят 1 мл испытуемого образца, подготовленного, как описано выше в разделе «Подготовка образца», и от 15 мл до 20 мл расплавленной плотной питательной среды для выращивания бактерий (например, среды B) или от 15 мл до 20 мл расплавленной плотной питательной среды для выращивания грибов (например, среды C). Температура питательной среды должна составлять не более 45 °C. При использовании чашек Петри большего диаметра соответственно увеличивают количество питательной среды. Для каждого разведения используют не менее двух чашек Петри с каждой питательной средой. Посевы инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C (от 20 °C до 25 °C для грибов) в течение пяти суток, если достоверные результаты испытания не будут получены за более короткое время. Отбирают чашки, соответствующие одному разведению, для которого количество колоний на одной чашке Петри не превышает 300 (100 колоний для грибов). Вычисляют среднее арифметическое значение числа колоний и определяют число колониеобразующих единиц в грамме или миллилитре.

b. Метод поверхностного посева. В чашки Петри диаметром 9 см вносят от 15 мл до 20 мл расплавленной плотной питательной среды для выращивания бактерий (например, среды B) или расплавленной плотной питательной среды для выращивания грибов (например, среды C) с температурой около 45 °C и дают среде застыть. При использовании чашек Петри большего диаметра соответственно увеличивают объем питательной среды. Подсушивают чашки, например, в ламинарном потоке стерильного воздуха или в термостате. Точно отмеренный объем образца (не менее 0.1 мл), подготовленного, как описано в разделе «Подготовка образца», распределяют по поверхности питательной среды. Для каждого разведения используют не менее двух чашек Петри с каж-

дой питательной средой. Инкубацию посевов и определение числа колониеобразующих единиц в лекарственном средстве проводят, как описано выше для метода глубинного посева.

Метод наиболее вероятного числа. Метод наиболее вероятного числа (НВЧ) уступает по точности методам мембранной фильтрации и посева на чашки Петри. Результаты определения числа грибов, полученные данным методом, как правило, недостоверны. В связи с этим использование метода НВЧ допускается лишь для определения общего числа бактерий в тех случаях, когда невозможно применить другие методы. В случае, когда применение метода НВЧ предусмотрено в частной статье, определение проводят, как описано ниже.

Готовят серию не менее чем трех последовательных десятикратных разведений испытуемого лекарственного средства в соответствии с указаниями в разделе «Подготовка образца». От каждого разведения отбирают три пробы по 1 г или 1 мл, которые вносят в три пробирки, содержащие от 9 мл до 10 мл подходящей жидкой питательной среды (например, питательной среды А). При необходимости в питательную среду может быть добавлено подходящее поверхностно-активное вещество, например, полисорбат-80 или инактиватор. Таким образом, для трех разведений используют девять пробирок. Все пробирки инкубируют при температуре от 3 °С до 35 °С в течение пяти суток. Для каждого разведения отмечают количество пробирок, в которых наблюдается рост микроорганизмов. В том случае, когда в связи с природой лекарственного средства визуальный учет результатов затруднен или сомнителен, производят пересев на ту же жидкую питательную среду или на подходящую плотную питательную среду (например, среду В), инкубируют от 18 ч до 24 ч при той же температуре и учитывают полученные результаты. Определяют наиболее вероятное количество бактерий в грамме или миллилитре испытуемого лекарственного средства в соответствии с Табл. 2.6.12.-1.

Таблица 2.6.12.-1

Наиболее вероятное число бактерий

Три пробирки для каждого разведения							
Количество пробирок, в которых наблюдается рост микроорганизмов			**НВЧ в 1г**	**Категория***		**95 % доверительные интервалы**	
0.1 г	**0.01 г**	**0.001 г**		**1**	**2**		
0	0	0	<3			-	-
0	1	0	3		x	<1	17
1	0	0	3	x		1	21
1	0	1	7		x	2	27
1	1	0	7	x		2	28
1	2	0	11		x	4	35
2	0	0	9	x		2	38
2	0	1	14		x	5	48
2	1	0	15	x		5	50
2	1	1	20		x	8	61
2	2	0	21	x		8	63
3	0	0	23	x		7	129
3	0	1	38	x		10	180
3	1	0	43	x		20	210
3	1	1	75	x		20	280
3	2	0	93	x		30	390
3	2	1	150	x		50	510
3	2	2	210		x	80	640
3	3	0	240	x		100	1400
3	3	1	460	x		200	2400
3	3	2	1100	x		300	4800
3	3	3	>1100			-	-

*Категория 1: результаты, получаемые в 95 % случаев. Категория 2: менее вероятные результаты, получаемые лишь в 4 % случаев. Эти результаты не следует использовать при принятии важных решений. Результаты, менее вероятные, чем категория 2, не приведены, так как всегда недостоверны.

Ростовые свойства питательных сред и проверка пригодности методик испытания

Тест-штаммы бактерий выращивают каждый в отдельности на подходящей жидкой питательной среде (например, среде А) при температуре от 30 °С до 35 °С от 18 ч до 24 ч. Тест-штаммы грибов выращивают каждый в отдельности на подходящей плотной питательной среде (например, среде С без добавления антибиотика). *Candida albicans* инкубируют при температуре от 20 °С до 25 °С в течение 48 ч, *Aspergillus niger* - при температуре от 20 °С до 25 °С в течение 7 сут.

Staphylococcus aureus	ATCC 6538 (NCIMB 9518, CIP 4.83)
Escherichia coli	ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126)
Bacillus subtilis	ATCC 6633 (NCIMB 8054, CIP 52.62)
Candida albicans	ATCC 10231 (NCPF 3179, IP 48.72)
Aspergillus niger	ATCC 16404 (IMI 149007, IP 1431.83)

В буферном растворе с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0 готовят рабочие суспензии тест-микроорганизмов, содержащие около 100 колониеобразующих единиц в миллилитре. Суспензию каждого микроорганизма в отдельности в присутствии и в отсутствии испытуемого образца используют для проверки пригодности методики определения общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов. При использовании метода мембранной фильтрации и метода посева на чашки результаты, полученные при подсчете каждого из тест-микроорганизмов в присутствии и в отсутствии испытуемого образца, должны отличаться не более чем в пять раз. При использовании метода наиболее вероятного числа результат, полученный при подсчете КОЕ тест-микроорганизма, должен находиться внутри 95 % доверительного интервала результата, полученного в присутствии испытуемого образца. Для проверки стерильности питательной среды и растворителя, а также соблюдения асептических условий испытание проводят, используя стерильный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0 вместо испытуемого образца. При этом не должно наблюдаться роста микроорганизмов.

Интерпретация результатов

Общее число бактерий определяют, исходя из среднего значения числа колониеобразующих единиц, выросших на плотной питательной среде В. Общее число грибов определяют, исходя из среднего значения числа колониеобразующих единиц, выросших на плотной питательной среде С. Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов находят как сумму общего числа бактерий и общего числа грибов, определенных, как описано выше. В том случае, если установлено, что на питательной среде для выращивания бактерий и питательной среде для выращивания грибов наблюдается рост одних и тех же микроорганизмов, необходимо внести соответствующие поправки. При использовании метода наиболее вероятного числа определяют общее число бактерий.

В том случае, когда допустимые пределы содержания микроорганизмов определены в частной статье, результаты интерпретируют следующим образом:

10^2 микроорганизмов – максимально допустимый предел: $5x10^2$;

10^3 микроорганизмов – максимально допустимый предел: $5x10^3$, и так далее.

При использовании, например, трехуровневого плана отбора проб поступают следующим образом.

Определяют общее число микроорганизмов отдельно для каждого из пяти образцов. Считают, что субстанция или готовое лекарственное средство удовлетворяет требованиям по микробиологической чистоте, если выполняются следующие условия: *(i)* – общее число микроорганизмов, определенное для каждого испытанного образца, не превышает допустимые пределы более чем в 10 раз (отсутствуют бракованные образцы) и *(ii)* – не более чем для двух испытанных образцов общее число микроорганизмов, определенное в результате испытания, находится в интервале между допустимым пределом и его десятикратным значением (т.е. не более двух граничных образцов).

Применение трехуровневого плана отбора проб должно быть предусмотрено в частной статье.

Рекомендуемые растворы и питательные среды приведены в статье *2.6.13.*

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИКРОБНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

С целью максимального предупреждения микробного загрязнения разрешается использовать автоматические и полуавтоматические приборы мембранной фильтрации типа «Манифолд» и одноразовые, готовые к употреблению питательные среды, растворители и промывные жидкости.

РЕАКТИВЫ

Для проведения испытания на микробиологическую чистоту могут быть также использованы реактивы, приведенные ниже.

Реактив Грисса

Состоит из равных объемов растворов № 1 и № 2. Готовят перед употреблением путем смешивания растворов № 1 и № 2.

Раствор № 1: 0.5 г кислоты сульфаниловой растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 100 мл воды очищенной и перемешивают. Раствор годен в течение месяца.

Раствор № 2: 0.1 г 1-нафтиламина растворяют в 100 мл кипящей воды очищенной, охлаждают, прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной. Раствор годен в течение 7 сут.

Реактив на цитохромоксидазу

Состоит из растворов № 1 и № 2.

Раствор № 1. 1 % спиртовый раствор α-нафтола.

Раствор № 2. 1% водный раствор N,N-диметил-п-фенилендиамина дигидрохлорида .

Растворы пригодны в течение 14 суток при температуре от 4 °С до 10 °С во флаконах из нейтрального светозащитного стекла.

Растворы № 1 и № 2 перед использованием смешивают в соотношении 2:3.

РАСТВОРИТЕЛИ И ПРОМЫВНЫЕ ЖИДКОСТИ

Используют для растворения лекарственных средств и промывания мембранных фильтров при отсутствии других указаний в частной статье.

Раствор натрия хлорида 0.9 %

Натрия хлорид	9 г
Вода очищенная	1 л

pH после стерилизации 7.4 ± 0.2.

Раствор стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Предназначен для растворения лекарственных средств или промывания мембранных фильтров.

Вода очищенная стерильная. Воду очищенную, соответствующую второму классу чистоты, или бидистиллят разливают в емкости по 100 мл, укупоривают и стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин. Предназначена для растворения лекарственных средств или промывания мембранных фильтров.

2.6.13. ИСПЫТАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ИСПЫТАНИЕ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ)

Методики, изложенные в общей статье, допускают использование селективных питательных сред, не позволяющих выделять микроорганизмы с сублетальными повреждениями. В том случае, если для обеспечения качества лекарственного средства требуется выявлять микроорганизмы с сублетальными повреждениями, следует предусмотреть процедуру восстановления их жизнеспособности, перед использованием селективных питательных сред.

В том случае, если испытуемое лекарственное средство обладает антимикробной активностью, она должна быть подходящим способом нейтрализована.

Энтеробактерии и некоторые другие грамотрицательные бактерии

Испытание предназначено для выявления бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, однако позволяет также выявить другие микроорганизмы (например, *Aeromonas, Pseudomonas*).

Выявление бактерий. Готовят испытуемый образец, как описано в статье *2.6.12*, используя жидкую питательную среду D вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С в течение времени, достаточного для восстановления жизнеспособности микроорганизмов, но не достаточного для увеличения их количества (как правило, 2 ч, но не более 5 ч). Встряхивают емкость и переносят ее содержимое (гомогенизат А) в объеме, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства в 100 мл накопительной среды Е. Посевы инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на чашки с плотной питательной средой F. Инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если рост колоний грамотрицательных бактерий не обнаруживается.

Количественная оценка. Гомогенизат А и/или его разведения, содержащие соответственно 0.1 г, 0.01 г и 0.001 г (или 0.1 мл, 0.01 мл и 0.001 мл) испытуемого

лекарственного средства, вносят в соответствующие объемы жидкой накопительной среды E. Инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 24 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации из каждой емкости делают пересев на чашку с плотной питательной средой F так, чтобы получить рост изолированных колоний. Инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 24 ч. Наличие роста хорошо развитых красных или красноватых колоний грамотрицательных бактерий означает положительный результат испытания. Отмечают наименьшее количество лекарственного средства, дающее положительный результат, и наибольшее количество лекарственного средства, дающее отрицательный результат. Определяют вероятное число бактерий по Табл. 2.6.13.-1.

Таблица 2.6.13.-1

Результат, полученный для каждого количества лекарственного средства			**Вероятное число бактерий в грамме или миллилитре лекарственного средства**
0.1 г или 0.1 мл	0.01 г или 0.01 мл	0.001 г или 0.001 мл	
+	+	+	Более 10^3
+	+	-	менее 10^3, но более 10^2
+	-	-	менее 10^2, но более 10
-	-	-	Менее 10

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца B пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой накопительной среды E и инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 24 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды F для выявления энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов.

Escherichia coli

10 мл испытуемого образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, или его количество, соответствующее 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл жидкой питательной среды A, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации встряхивают емкость, переносят 1 мл ее содержимого в 100 мл жидкой питательной среды G и инкубируют при температуре от 43 °C до 45 °C от 18 ч до 24 ч. Делают пересев на чашки с плотной питательной средой H и инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 72 ч. Рост красных не слизистых колоний грамотрицательных палочек указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *E. coli*. В этом случае проводят подходящие дополнительные биохимические тесты, например, тест на индол. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотной питательной среде H не обнаружен рост описанных выше колоний либо в том случае, когда дополнительные биохимические тесты дали отрицательный результат.

Salmonella

Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, используя жидкую питательную среду A вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 24 ч. 1 мл полученной накопительной культуры вносят в 10 мл жидкой питательной среды I и инкубируют при температуре от 41 °C до 43 °C от 18 ч до 24 ч. Делают пересев не менее чем на две из трех питательных сред: плотную питательную среду J, плотную питательную среду K и плотную питательную среду L. Инкубируют при температуре от 35 °C до 37 °C от 18 ч до 72 ч. Наличие на питательных средах характерного роста, описанного ниже, указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *Salmonella*:

- плотная питательная среда J: хорошо развитые бесцветные колонии;
- плотная питательная среда K: хорошо развитые красные или красные с черным центром колонии;
- плотная питательная среда L: мелкие прозрачные бесцветные, розовые или мутно-белые колонии, как правило, окруженные розовой или красной зоной.

Несколько подозрительных колоний, каждую в отдельности, пересевают на поверхность и вглубь плотной питательной среды M в пробирках. Делают предварительное заключение о загрязнении лекарственного средства *Salmonella*, если по окончании периода инкубации наблюдается изменение цвета питательной среды M с красного на желтый (в глубине агара, но не на его поверхности), сопровождающееся, как правило, газообразованием. При этом может наблюдаться образование сероводорода в глубине агара. Окончательное заключение делают после проведения соответствующих биохимических или серологических тестов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотных питательных средах не обнаружен рост описанных выше колоний или дополнительные биохимические и серологические тесты дали отрицательный результат.

Pseudomonas aeruginosa

10 мл испытуемого образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, или его количество, соответствующее 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл жидкой питательной среды А, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. Делают пересев на чашку с плотной питательной средой N и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 72 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если рост микроорганизмов на питательной среде не обнаруживается. В том случае, если обнаружен рост грамотрицательных палочек, делают пересев различных по морфологическим признакам изолированных колоний на жидкую питательную среду А и инкубируют при температуре от 41 °С до 43 °С от 18 ч до 24 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если при температуре от 41 °С до 43 °С не наблюдается рост микроорганизмов.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой питательной среды А и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды N.

Staphylococcus aureus

10 мл испытуемого образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, или его количество, соответствующее 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл жидкой питательной среды А, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. Делают пересев на чашку с плотной питательной средой О и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 72 ч. Рост черных колоний грамположительных кокков, окруженных прозрачной зоной, указывает на наличие *S. aureus*, что может быть подтверждено подходящими биохимическими тестами, например, тестами на коагулазу и дезоксирибонуклеазу. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотной питательной среде О не обнаружен рост описанных выше колоний или дополнительные биохимические тесты дали отрицательный результат.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой питательной среды А и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды О.

Ростовые и селективные свойства питательных сред и проверка пригодности методик испытания

Испытания, описанные ниже, следует проводить, по меньшей мере, для каждой партии сухой питательной среды.

Тест-микроорганизмы, приведенные ниже, выращивают каждый в отдельности в пробирках с подходящей питательной средой, например, указанной ниже, при температуре от 30 °С до 35 °С от 18 ч до 24 ч:

Staphylococcus aureus	ATCC 6538 (NCIMB 9518, CIP 4.83): жидкая питательная среда А,
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027 (NCIMB 8626, CIP 82.118): жидкая питательная среда А,
Escherichia coli	ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126): жидкая питательная среда А,
Salmonella typhimurium	рекомендуемый номер штамма не приводится (может быть использован штамм, не патогенный для человека, например, *Salmonella abony* NCTC 6017, CIP 80.39): жидкая питательная среда А.

Готовят рабочую суспензию каждого тест-микроорганизма, содержащую около 10^3 жизнеспособных клеток в 1 мл, используя буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0. Смешивают равные объемы каждой суспензии. 0.4 мл полученной смеси (около 100 микроорганизмов каждого вида) вносят в питательную среду и проводят испытание на наличие *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Salmonellae* в присутствии и отсутствии испытуемого образца. Для каждого тест-микроорганизма должен быть получен положительный результат испытания.

Clostridia

Испытания, описанные ниже, проводят в особых случаях. Первый метод предназначен для испытания на отсутствие патогенных клостридий в тех случаях, когда их наличие в лекарственном средстве не допускается. Такие лекарственные средства, как правило, содержат низкое общее число микроорганизмов. Второй метод представляет собой полуколичественное испытание на *Clostridium perfringens* и предназначен для лекарственных средств, в которых количество микроорганизмов данного вида является критерием качества.

1. Испытание на Clostridia. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12.* Отбирают две равные порции, соответствующие 1 г или 1 мл испытуемого лекарственного средства. Одну порцию прогревают при температуре 80 °С в течение 10 мин и быстро охлаждают. Другую порцию не прогревают. 10 мл каждой из гомогенизированных порций переносят в две емкости (38 х 200 мм) или другие подходящие емкости, содержащие 100 мл питательной среды P. Инкубируют в анаэробных условиях при температуре от 35 °С до 37 °С в течение 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев из каждой емкости в питательную среду Q с гентамицином и инкубируют в анаэробных условиях при температуре от 35 °С до 37 °С в течение 48 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если по окончании периода инкубации не наблюдается рост микроорганизмов.

При наличии роста микроорганизмов делают пересев каждой отдельной колонии на питательную среду Q без гентамицина и инкубируют как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Наличие только в анаэробных условиях роста грамположительных палочек (с эндоспорами или без них), дающих отрицательную реакцию на каталазу, свидетельствует о наличии *Clostridium spp.* При необходимости сравнивают культуральные признаки микроорганизмов, выросших на двух чашках, и проводят тест на каталазу, чтобы исключить аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы *Bacillus spp.*, дающие положительную реакцию на каталазу. Тест на каталазу проводят путем прибавления капли *раствора водорода пероксида разведенного P* непосредственно к отдельной колонии, выросшей на плотной питательной среде, или к микробной массе на предметном стекле. Образование пузырьков газа свидетельствует о положительной реакции на каталазу.

2. Подсчет Clostridium perfringens. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* и разбавляют в соотношении 1:100 и 1:1000 буферным раствором с натрия хлоридом и пептоном pH 7.0. Определяют наиболее вероятное число бактерий в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* используя питательную среду R в пробирках или других подходящих емкостях с маленькими трубками Дюрама. Смешивают при минимальном встряхивании и инкубируют при температуре от 45.5 °С до 46.5 °С от 24 ч до 48 ч. Наличие черного окрашивания в емкостях вследствие образования железа сульфида и обильное газообразование в трубках Дюрама (не менее 1/10 объема трубки) свидетельствует о наличии *C. perfringens.* Определяют наиболее вероятное число *C. perfringens* по Табл. 2.6.12.-1.

Контроль. Используют следующие тест-штаммы.

Для метода 1: *Clostridium sporogenes*, например, ATCC 19404 (NCTC 532) или CIP 79.3.

Для метода 2: *Clostridium perfringens*, например, ATCC 13124 (NCIMB 6125, NCTC 8237, CIP 103 409). При необходимости используют совместно с *C. sporogenes* для контроля селективности питательных сред и анаэробных условий.

Раздел, приведенный ниже, носит справочный и рекомендательный характер и не является обязательной частью Фармакопеи.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РАСТВОРЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Приведенные ниже растворы и питательные среды дают удовлетворительные результаты при определении микробиологической чистоты в соответствии с Фармакопеей. Допускается использование других питательных сред, не отличающихся по ростовым и селективным свойствам в отношении тех микроорганизмов, для выделения которых они предназначены.

Буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0

Калия дигидрофосфат	3.6 г эквивалент 0.067 M
Динатрия гидрофосфата дигидрат	7.2 г эквивалент 0.067 M
Натрия хлорид	4.3 г
Пептон (мясной или казеиновый)	1.0 г
Вода очищенная	1000 мл

К раствору могут быть добавлены поверхностно-активные вещества или инактиваторы, например, полисорбат-80: от 1 г/л до 10 г/л.

Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда A (соево-казеиновый бульон)

Панкреатический гидролизат казеина	17.0 г
Папаиновый гидролизат соевых бобов	3.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Дикалия гидрофосфат	2.5 г
Глюкозы моногидрат	2.5 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда B (соево-казеиновый агар)

Панкреатический гидролизат казеина	15.0 г
Папаиновый гидролизат соевых бобов	5.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Агар	15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °C в течение 15 мин.

Плотная питательная среда C (агар Сабуро с глюкозой и антибиотиками)

Пептоны (мясной и казеиновый)	10.0 г
Глюкозы моногидрат	40.0 г
Агар	15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 5.6 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °C в течение 15 мин. Непосредственно перед использованием к питательной среде прибавляют стерильные растворы антибиотиков из расчета 0.10 г бензилпенициллина натрия и 0.10 г тетрациклина на литр среды или перед стерилизацией прибавляют хлорамфеникол из расчета 50 мг на литр питательной среды.

Жидкая питательная среда D (лактозный бульон)

Говяжий экстракт	3.0 г
Панкреатический гидролизат желатина	5.0 г
Лактозы моногидрат	5.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.9 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °C в течение 15 мин и охлаждают немедленно после стерилизации.

Жидкая накопительная среда E (накопительный бульон Мозеля для бактерий сем. *Enterobacteriaceae*)

Панкреатический гидролизат желатина	10.0 г
Глюкозы моногидрат	5.0 г
Бычья желчь обезвоженная	20.0 г
Калия дигидрофосфат	3.0 г
Динатрия гидрофосфата дигидрат	8.0 г
Бриллиантовый зеленый	15 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после прогревания его значение составляло 7.2 ± 0.2. Прогревают при температуре 100 °C в течение 30 мин и немедленно охлаждают.

Плотная питательная среда F (агар с желчью, глюкозой, кристаллическим фиолетовым и нейтральным красным)

Дрожжевой экстракт	3.0 г
Панкреатический гидролизат желатина	7.0 г
Соли желчных кислот	1.5 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Глюкозы моногидрат	10.0 г
Агар	15.0 г
Нейтральный красный	30 мг
Кристаллический фиолетовый	2 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.4 ± 0.2. Нагревают до кипения. Нагревание в паровом стерилизаторе не допускается.

Жидкая питательная среда G (бульон Мак-Конки)

Панкреатический гидролизат желатина	20.0 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Бычья желчь обезвоженная	5.0 г
Бромкрезоловый пурпуровый	10 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °C в течение 15 мин.

Плотная питательная среда H (агар Мак-Конки)

Панкреатический гидролизат желатина	17.0 г
Пептоны (мясной и казеиновый)	3.0 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Соли желчных кислот	1.5 г
Агар	13.5 г
Нейтральный красный	30.0 мг
Кристаллический фиолетовый	1 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.1 ± 0.2. Кипятят в течение 1 мин при постоянном встряхивании, затем стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °C в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда I (тетратионатно-желчный бульон с бриллиантовым зеленым)

Пептон	8.6 г
Бычья желчь обезвоженная	8.0 г
Натрия хлорид	6.4 г
Кальция карбонат	20.0 г
Калия тетратионат	20.0 г
Бриллиантовый зеленый	70 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.0 ± 0.2. Нагревают до момента закипания. Повторное нагревание не допускается.

Плотная питательная среда J (дезоксихолатный цитратный агар)

Говяжий экстракт	10.0 г
Мясной пептон	10.0 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Натрия цитрат	20.0 г
Железа(III) цитрат	1.0 г
Натрия дезоксихолат	5.0 г
Агар	13.5 г
Нейтральный красный	20 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.3 ± 0.2. Медленно нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин. Охлаждают до температуры 50 °С и разливают в чашки Петри. Нагревание в паровом стерилизаторе не допускается.

Плотная питательная среда K (дезоксихолатный агар с ксилозой и лизином)

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	80 мг
Агар	13.5 г
Натрия дезоксихолат	2.5 г
Натрия тиосульфат	6.8 г
Железа(III) аммония цитрат	0.8 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.4 ± 0.2. Нагревают до момента закипания. Охлаждают до температуры 50 °С и разливают в чашки Петри. Нагревание в паровом стерилизаторе не допускается.

Плотная питательная среда L (агар с сахарозой, лактозой, бриллиантовым зеленым и феноловым красным)

Пептоны (мясной и казеиновый)	10.0 г
Дрожжевой экстракт	3.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Агар	20.0 г
Феноловый красный	80 мг
Бриллиантовый зеленый	12.5 мг
Вода очищенная	1000 мл

Нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин. Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.9 ± 0.2. Стерилизуют непосредственно перед использованием в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают до температуры 50 °С и разливают в чашки Петри.

Плотная питательная среда M (трехсахарный агар с железом)

Говяжий экстракт	3.0 г
Дрожжевой экстракт	3.0 г
Пептоны (казеиновый и говяжий)	20.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Глюкозы моногидрат	1.0 г
Железа(III) аммония цитрат	0.3 г
Натрия тиосульфат	0.3 г
Феноловый красный	25 мг
Агар	12.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин при встряхивании. Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.4 ± 0.2. Разливают среду в пробирки, так чтобы заполнить одну треть пробирки по высоте, стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Дают среде застыть таким образом, чтобы получить в одной пробирке столбик питательной среды и скошенную поверхность.

Плотная питательная среда N (цетримидный агар)

Панкреатический гидролизат желатина	20.0 г
Магния хлорид	1.4 г
Калия сульфат	10.0 г
Цетримид	0.3 г
Агар	13.6 г
Вода очищенная	1000 мл
Глицерин	10.0 мл

Нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин при

встряхивании. Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.2 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда O (агар Байерд-Паркера)

Панкреатический гидролизат казеина	10.0 г
Говяжий экстракт	5.0 г
Дрожжевой экстракт	1.0 г
Лития хлорид	5.0 г
Агар	20.0 г
Глицин	12.0 г
Натрия пируват	10.0 г
Вода очищенная	950 мл

Нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин при встряхивании. Устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.8 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают до температуры от 45 °С до 50 °С и прибавляют 10 мл стерильного раствора 10 г/л калия теллурита и 50 мл эмульсии яичного желтка.

Питательная среда P (обогащенная среда для клостридий)

Говяжий экстракт	10.0 г
Пептон	10.0 г
Дрожжевой экстракт	3.0 г
Растворимый крахмал	1.0 г
Глюкозы моногидрат	5.0 г
Цистеина гидрохлорид	0.5 г
Натрия хлорид	5.0 г
Натрия ацетат	3.0 г
Агар	0.5 г
Вода очищенная	1000 мл

Замачивают агар и растворяют его, нагревая до кипения при непрерывном перемешивании. При необходимости устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло около 6.8. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Питательная среда Q (колумбийский агар)

Панкреатический гидролизат казеина	10.0 г
Пептический гидролизат мяса	5.0 г
Панкреатический гидролизат сердца	3.0 г
Дрожжевой экстракт	5.0 г
Кукурузный крахмал	1.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Агар (в соответствии с	от 10.0 г
гелеобразующими свойствами)	до 15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Замачивают агар и растворяют его, нагревая до кипения при непрерывном перемешивании. При необходимости устанавливают pH среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Дают остыть до температуры от 45 °С до 50 °С, прибавляют, если необходимо, 20 мг гентамицина сульфата, в пересчете на гентамицина основание, и разливают в чашки Петри.

Питательная среда R (лактозно-сульфитная среда)

Панкреатический гидролизат казеина	5.0 г
Дрожжевой экстракт	2.5 г
Натрия хлорид	2.5 г
Лактозы моногидрат	10.0 г
Цистеина гидрохлорид	0.3 г
Вода очищенная	1000 мл

Растворяют ингредиенты состава, устанавливают pH 7.1 ± 0.1, разливают по 8 мл в пробирки размером 16 мм на 160 мм с маленькими трубками Дюрама. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин и хранят при температуре 4 °С.

Перед использованием среду прогревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют в каждую пробирку 0.5 мл раствора 12 г/л *натрия метабисульфита P* и 0.5 мл раствора 10 г/л железа(III) аммония цитрата. Оба раствора следует предварительно пропустить через мембранные фильтры (размер пор: 0.45 мкм). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

НЕЙТРАЛИЗАТОРЫ

Нейтрализаторы используют для нейтрализации антимикробной активности лекарственных средств. Нейтрализаторы могут быть добавлены к буферному раствору с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, предпочтительно перед стерилизацией. При использовании нейтрализаторов должна быть доказана их нейтрализующая эффективность и безвредность для микроорганизмов.

Типичная нейтрализующая жидкость имеет следующий состав:

Полисорбат-80	30 г
Лецитин (яичный)	3 г
Гистидина гидрохлорид	1 г
Пептон (мясной или казеиновый)	1 г
Натрия хлорид	4.3 г
Калия дигидрофосфат	3.6 г

Динатрия гидрофосфат дигидрат	7.2 г
Вода очищенная	1000 мл

Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

В том случае, если раствор не обладает достаточной нейтрализующей способностью, увеличивают концентрацию полисорбата-80 или лецитина или используют нейтрализаторы, приведенные в Табл. 2.6.13.-2.

В том случае, когда производство лекарственного средства не проводится в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (НПП, GMP), установленными в Европейском Сообществе, могут быть также использованы методики, описанные ниже.

Энтеробактерии и некоторые другие грамотрицательные бактерии

Испытание используют для выявления бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae,* а также некоторых других грамотрицательных бактерий. Испытание проводят методом прямого посева или методом мембранной фильтрации.

Выявление бактерий

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12.* Подготовленный образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 3, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на чашки Петри с плотными питательными средами № 4 и № 5. Посевы инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. Наличие на питательных средах характерного роста грамотрицательных палочек, описанного ниже, указывает на загрязнение лекарственного средства бактериями семейства *Enterobacteriaceae* и некоторыми другими грамотрицательными бактериями:

- плотная питательная среда № 4: круглые малиновые с металлическим блеском или без него колонии; розовые, бесцветные, блестящие выпуклые колонии диаметром от 2 мм до 4 мм;
- плотная питательная среда № 5: черные с металлическим блеском колонии, участки среды под которыми окрашены в черный цвет; зеленовато-бурые, светло-зеленые, бурые колонии.

Для идентификации бактерий семейства *Enterobacteriaceae* подозрительные колонии, каждую в отдельности, пересевают на среду № 1, скошенную

Таблица 2.6.13.-2

Антимикробные инактиваторы, прибавляемые к буферному раствору с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0

Тип антимикробного агента	Инактиватор	Концентрация	Примечания
Фенолы	Натрия лаурилсульфат Полисорбат-80 и лецитин Яичный желток	4 г/л 30 г/л и 3 г/л от 5 мл/л до 50 мл/л	Прибавляют после стерилизации буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0
Ртутно-органические соединения	Натрия тиогликолят	от 0.5 г/л до 5 г/л	
Галогены	Натрия тиосульфат	5 г/л	
Четвертичные аммониевые соединения	Яичный желток	от 5 мл/л до 50 мл/л	Прибавляют после стерилизации буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном pH 7.0

в пробирках, и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. По окончании периода инкубации подтверждают чистоту каждой культуры и проводят тест на наличие цитохромоксидазы. Культуры, давшие отрицательную реакцию на цитохромоксидазу, пересевают, каждую в отдельности, в две пробирки с жидкой питательной средой № 6 и одну пробирку с жидкой питательной средой № 7. После посева в одну из двух пробирок со средой № 6 вносят около 0.5 мл стерильного вазелинового масла.

Все посевы инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. В случае изменения цвета среды № 6 из красного в желтый и, как правило, наличия газообразования в пробирках с вазелиновым маслом и без него делают вывод о ферментации глюкозы. О наличии нитритов на среде № 7 судят по появлению красного окрашивания при внесении в среду реактива Грисса. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на питательных средах не обнаружен рост грамотрицательных неспорообразующих палочек, дающих отрицательную оксидазную реакцию, ферментирующих глюкозу с образованием кислоты (или кислоты и газа) и восстанавливающих нитраты в нитриты.

Метод мембранной фильтрации. 10 мл образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* переносят на мембранный фильтр и немедленно фильтруют. При отсутствии других указаний в частной статье, каждый мембранный фильтр отмывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 3. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

При испытании трансдермальных пластырей десять пластырей подготавливают в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* помещают в емкость, содержащую не менее 500 мл жидкой питательной среды № 11, и энергично встряхивают не менее 30 мин. 50 мл подготовленного образца пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* и помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой питательной среды № 3. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на наличие цитохромоксидазы. Полоску фильтровальной бумаги смачивают реактивом на цитохромоксидазу и наносят стеклянной палочкой чистую суточную культуру исследуемых бактерий, выросших на среде № 1. Синее окрашивание, появляющееся через 2-5 мин, свидетельствует о положительной реакции на цитохромоксидазу.

Количественная оценка

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12,* используя жидкую питательную среду № 11 вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с pH 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С в течение времени, достаточного для восстановления жизнеспособности микроорганизмов, но не достаточного для увеличения их количества (как правило, 2 ч, но не более 5 ч). Встряхивают емкость и переносят ее содержимое (гомогенизат А) и/или его разведения, содержащие соответственно 0.1 г, 0.01 г и 0.001 г (или 0.1 мл, 0.01 мл и 0.001 мл) испытуемого лекарственного средства, в соответствующие объемы жидкой питательной среды № 3. Инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации из каждой емкости делают пересев на чашку с плотной питательной средой № 4 так, чтобы получить рост изолированных колоний. Инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Положительный результат испытания устанавливают при наличии на среде № 4 роста типичных колоний грамотрицательных палочек, принадлежность которых к семейству *Enterobacteriaceae* подтверждают биохимическими тестами, описанными в разделе «Энтеробактерии и некоторые грамотрицательные бактерии. Выявление бактерий». Отмечают наименьшее количество лекарственного средства, дающее положительный результат, и наибольшее количество лекарственного средства, дающее отрицательный результат. Определяют вероятное число бактерий по Таблице 2.6.13.-1.

Метод мембранной фильтрации. Подготовку образца и процедуру фильтрации проводят в соответствии с указаниями в разделе «Энтеробактерии и некоторые грамотрицательные бактерии. Выявление бактерий. Метод мембранной фильтрации». После окончания фильтрации мембранный фильтр помещают на поверхность плотной питательной среды № 4 в чашке Петри и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. Посевы просматривают через 24 ч и окончательно через 48 ч. При наличии на мембранных фильтрах роста типичных колоний грамотрицательных палочек, принадлежность которых к семейству Enterobacteriaceae подтверждают биохимическими тестами, описанными выше, подсчитывают их число и таким образом определяют число бактерий сем. *Enterobacteriaceae* в 1 г лекарственного средства.

Escherichia coli

Испытание проводят методом прямого посева или методом мембранной фильтрации.

Выявление бактерий

Метод прямого посева. 10 мл образца, подготовлен-

ного в соответствии с указаниями в разделе «Энтеробактерии и некоторые грамотрицательные бактерии. Количественная оценка. Метод прямого посева», вносят в 100 мл жидкой питательной среды № 3 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании инкубации делают пересев на плотную питательную среду № 4 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Рост характерных малиновых колоний с металлическим блеском или без него либо розовых колоний диаметром от 2 мм до 4 мм указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *E.coli*. В этом случае делают пересев подозрительных колоний, каждой в отдельности, на среду № 1 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микроскопируют и при обнаружении в мазках только грамотрицательных палочек проводят тест на цитохромоксидазу. В случае отрицательной реакции проводят дополнительные биохимические тесты на утилизацию цитрата и на индол.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы готовые тест-системы.

Если на питательных средах обнаружен рост грамотрицательных неспорообразующих палочек, не обладающих ферментом цитохромоксидазой, не утилизирующих цитрат и образующих индол, считают, что лекарственное средство загрязнено *E. coli*.

Метод мембранной фильтрации. Подготовку и фильтрацию образца проводят, как описано в разделе «Энтеробактерии. Выявление бактерий. Метод мембранной фильтрации». По окончании инкубации делают пересев со среды № 3 на среду № 4. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на утилизацию цитрата. Делают пересев на плотную питательную среду № 14 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. При наличии бактериального роста утилизацию цитрата устанавливают по изменению цвета среды из зеленого в синий.

Тест на индол. Делают пересев на жидкую питательную среду № 15. Посевы инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. При наличии бактериального роста наличие индола устанавливают по появлению красного окрашивания при внесении в среду реактива Ковача или Эрлиха.

Количественная оценка

Испытание проводят методом прямого посева или методом мембранной фильтрации в соответствии с указаниями выше в разделе «Энтеробактерии. Количественная оценка». Рост *E.coli* на среде № 4 подтверждают, используя методики, приведенные выше в разделе «Escherichia coli. Выявление бактерий».

Salmonella

Подготовку испытуемого образца проводят в соответствии с указаниями в разделе «Подготовка образца» статьи *2.6.12*, используя жидкую питательную среду № 1 вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном pH 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. 1 мл полученной накопительной культуры вносят в 10 мл жидкой питательной среды № 12 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 16 ч до 18 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды № 5 в чашках Петри и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. Рост черных колоний с характерным металлическим блеском, под которыми участок среды прокрашивается в черный цвет, или светлых зеленоватых колоний указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *Salmonella*. В этом случае делают пересев подозрительных колоний, каждой в отдельности, в пробирки со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микроскопируют и при обнаружении в мазках только грамотрицательных палочек проводят тест на цитохромоксидазу. В случае отрицательной реакции делают пересев на плотную питательную среду № 13, нанося небольшое количество культуры петлей сначала на скошенную часть питательной среды, а затем уколом в столбик, и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Предварительное заключение о загрязнении лекарственного средства *Salmonella* делают, если по окончании периода инкубации наблюдается изменение цвета среды № 13 из красного в желтый (в глубине агара, но не на его поверхности). При этом может наблюдаться образование сероводорода в глубине агара (наличие черного окрашивания). Окончательное заключение делают после проведения соответствующих биохимических и серологических тестов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотных питательных средах не обнаружен рост описанных выше колоний или дополнительные биохимические и серологические тесты дали отрицательный результат.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы тест-системы.

Staphylococcus aureus

Испытание проводят методом прямого посева или методом мембранной фильтрации.

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец

в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*. Подготовленный образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 8, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на чашку с плотной питательной средой № 10 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. Рост золотисто-желтых колоний, окруженных желтыми зонами (что свидетельствует о ферментации маннита), указывает на возможность загрязнения лекарственного средства S. aureus. В этом случае делают пересев подозрительных колоний, каждой в отдельности, в пробирки со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микроскопируют и при обнаружении в мазках только грамположительных кокков, расположенных гроздьями, проводят тест на плазмокоагулазу.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы готовые тест-системы.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если на питательных средах не обнаружен рост грамположительных кокков, ферментирующих маннит и дающих положительную реакцию плазмокоагуляции.

Метод мембранной фильтрации. 10 мл образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12.*, переносят на мембранный фильтр и немедленно фильтруют. При отсутствии других указаний в частной статье, каждый мембранный фильтр отмывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8. Далее испытание проводят, как описано для метода прямого посева.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой питательной среды № 8 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды № 10. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на плазмокоагулазу (реакция плазмокоагуляции). Кровь, взятую стерильным шприцем из сердца кролика, помещают в 5 % стерильный раствор натрия цитрата, отбирают плазму, разводят в соотношении 1:5 стерильным раствором 9 г/л натрия хлорида и разливают по 0.5 мл в стерильные пробирки. В каждую пробирку помещают 1 петлю чистой суточной культуры стафилококка, выросшей на среде № 1, и инкубируют при температуре от 30 °С до 35 °С от 4 ч до 6 ч. Если в течение этого времени не наблюдается свертывание плазмы, реакцию плазмокоагуляции считают отрицательной. Одновременно с испытанием проводят два контрольных опыта: 1) контроль раствора плазмы, 2) контроль культуры стафилококка, дающей положительную реакцию на плазмокоагулазу.

Допускается использовать сухую кроличью цитратную плазму промышленного производства, которую готовят согласно инструкции по применению.

Pseudomonas aeruginosa

Испытание проводят методом прямого посева или методом мембранной фильтрации.

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*. Подготовленный образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 8, гомогенизируют и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на чашку с плотной питательной средой № 9 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 24 ч до 48 ч. Рост зеленоватых, как правило, флуоресцирующих колоний, голубых в ультрафиолетовом свете (что свидетельствует о наличии пигмента пиоцианина), указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *P. aeruginosa*. В этом случае делают пересев подозрительных колоний, каждой в отдельности, в пробирки со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микроскопируют и при обнаружении в мазках только грамотрицательных палочек проводят тест на цитохромоксидазу.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы готовые тест-системы.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если на питательных средах не обнаружен рост грамотрицательных палочек, образующих сине-зеленый пигмент пиоцианин и дающих положительную реакцию на цитохромоксидазу.

Метод мембранной фильтрации. 10 мл образца, подготовленного в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*, переносят на мембранный фильтр и немедленно фильтруют. При отсутствии других указаний в частной статье, каждый мембранный фильтр отмывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8. Далее испытание проводят, как описано для метода прямого посева.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А пропускают через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье *2.6.12*,

помещают мембранный фильтр в 100 мл жидкой питательной среды № 8 и инкубируют при температуре от 35 °С до 37 °С от 18 ч до 48 ч. По окончании периода инкубации делают пересев на поверхность плотной питательной среды № 9. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Ростовые свойства питательных сред и проверка пригодности методик испытания

При проверке пригодности методик испытания и для контроля ростовых свойств питательных сред вместо тест-микроорганизма *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126) может быть использован тест-микроорганизм *Escherichia coli* ATCC 25922.

Для выращивания тест-микроорганизмов допускается использовать жидкую питательную среду № 1.

Для приготовления рабочих суспензий тест-микроорганизмов допускается использовать раствор 9 г/л натрия хлорида.

Допускается проводить процедуру проверки пригодности методик испытания одновременно с испытанием лекарственного средства на микробиологическую чистоту. При этом учет результатов испытания проводят в том случае, если подтверждена пригодность используемой методики.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РАСТВОРЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Ниже приведены составы растворов и питательных сред, рекомендованных для проведения испытания на микробиологическую чистоту.

Допускается использование сухих питательных сред того же или аналогичного состава, выпускаемых промышленностью.

Плотная питательная среда №1 (мясо-пептонный агар)

Допускается использование плотной питательной среды № 1 вместо плотной питательной среды В.

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Глюкоза	1.0 г
Агар микробиологический	13.0 г
Мясная вода (1:2)	1000 мл

К мясной воде прибавляют пептон и натрия хлорид, растворяют при нагревании, вносят глюкозу, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2, кипятят в течение 1 мин, прибавляют замоченный заранее агар, нагревают до полного его расплавления и фильтруют через ватно-марлевый фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда № 1

Допускается использование жидкой питательной среды № 1 вместо жидкой питательной среды А.

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Глюкоза	1.0 г
Мясная вода	1000 мл

К мясной воде прибавляют пептон и натрия хлорид, растворяют при нагревании, вносят глюкозу, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2, кипятят в течение 1 мин. Фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда №2 (агар Сабуро)

Допускается использование плотной питательной среды № 2 вместо плотной питательной среды С.

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Глюкоза	40.0 г
Агар микробиологический	13.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава растворяют в воде, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 5.6 ± 0.2, прибавляют замоченный заранее агар, нагревают до полного его расплавления и фильтруют через ватно-марлевый фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. После стерилизации прибавляют 0.10 г бензилпенициллина и 0.10 г тетрациклина на 1000 мл среды или перед стерилизацией прибавляют хлорамфеникол из расчета 50 мг на 1000 мл питательной среды.

Жидкая питательная среда № 3 (среда обогащения для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*)

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Динатрия гидрофосфат	7.5 г
Калия дигидрофосфат	2.5 г
Глюкоза	10.0 г
Феноловый красный	0.08 г
Малахитовый зеленый	0.015 г
Мясная вода	1000 мл

Ингредиенты состава за исключением глюкозы и ин-

дикаторов растворяют в мясной воде при нагревании, затем вносят глюкозу, прибавляют 8 мл 1 % раствора фенолового красного и 3 мл 0.5 % раствора малахитового зеленого, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2, кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда № 4 (агар Эндо)

Питательный агар сухой	26.5 г
ЭКДА	1.22 г
Динатрия гидрофосфат	0.48 г
Натрия сульфит безводный	0.83 г
Натрия карбонат	0.03 г
Лактоза	10.7 г
Фуксин основной	0.23 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH таким образом, чтобы после нагревания его значение составило 7.3 ± 0.2. Нагревают до полного расплавления агара и кипятят от 2 мин до 3 мин. Фильтруют через ватно-марлевый фильтр, затем нагревают до момента закипания. Охлаждают до температуры от 45 °С до 50 °С и разливают в чашки Петри.

Плотная питательная среда № 5 (висмутсульфит агар)

Панкреатический гидролизат мяса	10.1 г
Динатрия гидрофосфат безводный	3.68 г
Натрия хлорид	2.6 г
Натрия карбонат	0.65 г
Висмута цитрат	2.38 г
Железа(III) аммония сульфат	0.97 г
D-глюкоза	3.9 г
Агар микробиологический	15.0 г
Бриллиантовый зеленый	0.028 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH таким образом, чтобы после нагревания его значение составило 7.6 ± 0.2. Нагревают до полного расплавления агара и кипятят от 3 мин до 5 мин. Охлаждают до температуры от 45 °С до 50 °С и разливают в чашки Петри.

Жидкая питательная среда № 6 (для определения ферментации глюкозы)

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Глюкоза	40.0 г
Феноловый красный	0.08 г
Мясная вода	1000 мл

Пептон и натрия хлорид растворяют в мясной воде при нагревании, вносят глюкозу, прибавляют 8 мл 1 % раствора фенолового красного, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.2 ± 0.2, кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр и разливают по 4–5 мл в пробирки с поплавками. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. По окончании стерилизации среду быстро охлаждают.

Жидкая питательная среда № 7 (для определения восстановления нитратов в нитриты)

Пептон ферментативный сухой	5.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Калия нитрат	1.5 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава растворяют в воде при нагревании, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.2 ± 0.2, кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр, разливают в пробирки по 4-5 мл. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда № 8 (для выращивания *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*)

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Дикалия гидрофосфат	2.5 г
Глюкоза	2.5 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава за исключением глюкозы растворяют в воде при нагревании, вносят глюкозу, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2, кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда № 9 (для выявления пигмента пиоцианина)

Пептон ферментативный сухой	20.0 г
Магния хлорид безводный	1.4 г
Калия сульфат безводный	10.0 г
Глицерин	10.0 г
Агар микробиологический	15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава, кроме глицерина, растворяют в воде и оставляют на 15 мин. Затем вносят глицерин,

тщательно перемешивают, растворяют при нагревании, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.2 ± 0.2, кипятят 1 мин, прибавляют замоченный заранее агар, нагревают до полного его расплавления, фильтруют через ватно-марлевый фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда № 10 (для идентификации *Staphylococcus aureus*)

Пептон ферментативный сухой	10.0 г
Натрия хлорид	75.0 г
Маннит	10.0 г
Феноловый красный	0.025 г
Агар микробиологический	15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава растворяют в воде, вносят 2.5 мл 1 % раствора фенолового красного, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.4 ± 0.2, кипятят 1 мин, прибавляют замоченный заранее агар, нагревают до полного его расплавления, фильтруют через ватно-марлевый фильтр. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда № 11 (лактозный бульон для предварительного обогащения бактерий сем. *Enterobacteriaceae*)

Пептон ферментативный сухой	8.0 г
Лактоза	5.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 6.9 ± 0.1. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда № 12 (селенитовая среда сухая для выделения *Salmonella*)

Панкреатический гидролизат казеина	5.5 г
Лактоза	4.2 г
Динатрия фосфат	6.3 г
Натрия гидроселенит (без теллура)	4.2 г
Вода очищенная	1000 мл

Ингредиенты состава вносят в воду очищенную, устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.5 ± 0.2. Нагревают до момента закипания и разливают в стерильные пробирки.

Плотная питательная среда № 13 (трехсахарный агар с железом для идентификации *Salmonella*)

Мясной экстракт	3.0 г
Дрожжевой экстракт	3.0 г
Пептон ферментативный сухой	15.0 г
Протеозопептон	5.0 г
Лактоза	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Глюкоза	1.0 г
Железа(III) сульфат	0.2 г
Натрия хлорид	5.0 г
Натрия тиосульфат	0.3 г
Феноловый красный	0.024 г
Агар микробиологический	15.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.2 ± 0.1. Разливают в пробирки по 5-7 мл. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают так, чтобы получить столбик среды высотой от 2 см до 2.5 см и скошенную поверхность.

Плотная питательная среда № 14 (для выявления ферментации цитрата)

Натрия хлорид	5.0 г
Магния сульфат	0.2 г
Аммония дигидрофосфат	1.0 г
Дикалия гидрофосфат	1.0 г
Натрия цитрат	3.0 г
Бромтимоловый синий	0.08 г
Агар микробиологический	20.0 г
Вода очищенная	1000 мл

Все ингредиенты состава, кроме агара и бромтимолового синего, помещают в сосуд вместимостью 1.5 л, растворяют в 500 мл свежеприготовленной дистиллированной воды, прибавляют агар, доводят до 1000 мл свежеприготовленной водой очищенной и нагревают до расплавления агара. Устанавливают pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.2 ± 0.1, прибавляют 40 мл 0.2 % водного раствора бромтимолового синего, перемешивают и разливают в пробирки по 5-7 мл. Стерилизуют в паровом стерилизаторе при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают так, чтобы получить скошенную поверхность.

Жидкая питательная среда № 15 (бульон Хоттингера для определения индола)

Используют готовую питательную среду.

Реактив Ковача

Спирт амиловый или изоамиловый	75 мл
п-Диметиламинобензальдегид	5 г
Кислота хлороводородная концентрированная	25 мл

Навеску п-диметиламинобензальдегида растворяют в спирте амиловом или изоамиловом при нагревании на водяной бане при температуре от 50 °С до 55 °С, охлаждают и медленно прибавляют кислоту хлороводородную концентрированную. Раствор хранят в защищенном от света месте. Реактив должен быть желтого цвета.

Реактив Эрлиха

96 % спирт	95 мл
п-Диметиламинобензальдегид	1 г
Кислота хлороводородная концентрированная	20 мл

Навеску п-диметиламинобензальдегида растворяют в 96 % спирте и медленно прибавляют кислоту хлороводородную концентрированную. Раствор хранят в защищенном от света месте.

Феноловый красный - 1% раствор

Феноловый красный	1.0 г
0.1 М раствор натрия гидроксида	28.2 мл
Вода очищенная	до 100 мл

Навеску фенолового красного растирают в ступке, прибавляя небольшими порциями *0.1 М раствор натрия гидроксида*. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора до метки водой очищенной. Хранят во флаконе нейтрального светозащитного стекла при температуре от 4 °С до 10 °С.

Малахитовый зеленый – 0.5 % раствор:

Малахитовый зеленый	0.5 г
Вода очищенная	до 100 мл

Навеску малахитового зеленого переносят в стеклянный флакон, прибавляют горячую стерильную воду очищенную, помещают на сутки в термостат при температуре от 35 °С до 37 °С, периодически встряхивая.

Реактив Грисса

Раствор № 1: 0.5 г кислоты сульфаниловой растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 100 мл воды очищенной. Раствор годен в течение месяца.

Раствор № 2: 0.1 г 1-нафтиламина растворяют в 100 мл кипящей воды очищенной, охлаждают и прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной. Раствор годен в течение 7 сут.

Перед использованием смешивают равные объемы растворов № 1 и № 2.

Реактив на цитохромоксидазу

Раствор № 1: 1 % спиртовый раствор α-нафтола.

Раствор № 2: 1 % водный раствор N,N- диметил-п-фенилендиамина дигидрохлорида.

Растворы годны в течение 14 сут при хранении при температуре от 4 °С до 10 °С во флаконах нейтрального светозащитного стекла.

Перед использованием смешивают растворы № 1 и № 2 в соотношении 2:3.

2.6.14. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

Данная статья описывает пять методов, предназначенных для определения соответствия концентрации бактериальных эндотоксинов в лекарственном средстве требованиям Фармакопеи.

При проведении испытания на бактериальные эндотоксины (ЛАЛ-теста) используют лизат амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus*. Прибавление раствора, содержащего эндотоксины, к раствору лизата приводит к появлению мутности, осаждению или гелеобразованию смеси. Скорость реакции зависит от концентрации эндотоксинов, pH и температуры. Для реакции необходимо наличие определенных двухвалентных катионов, ферментной системы, обеспечивающей образование тромба, и белка, способного к образованию тромба, содержащихся в лизате. Концентрацию эндотоксинов можно также рассчитывать по концентрации высвободившегося красителя в реакции лизиса хромогенного пептида в растворе лизата после активации его эндотоксинами.

Описаны следующие пять методов:

Метод А	–	метод гелеобразования: предельное испытание;
Метод В	–	полуколичественный метод гелеобразования;
Метод С	–	турбидиметрический кинетический метод;
Метод D	–	кинетический метод с использованием хромогенного пептида;
Метод Е	–	метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.

При отсутствии других указаний в частной статье, ис-

пользуют метод А, который прошел валидацию для данного лекарственного средства. В противном случае испытание выполняют методом, указанным в частной статье.

Частные статьи устанавливают требования в отношении бактериальных эндотоксинов, выраженные предельной концентрацией эндотоксинов; образец отвечает требованиям, если содержание в нем эндотоксинов не превышает предельной концентрации. Соответствие этому требованию можно продемонстрировать, только показав, что концентрация эндотоксинов в образце меньше, чем предельная концентрация эндотоксинов.

Испытание проводят по методике, позволяющей избежать микробного загрязнения.

Перед проведением испытания на эндотоксины для испытуемого образца необходимо подтвердить:

- что используемое оборудование не адсорбирует эндотоксины;
- величину лямбда (λ) используемого лизата амебоцитов. Величина λ определяется как заявленная на этикетке чувствительность лизата амебоцитов (методы А и В) или самая низкая концентрация эндотоксина, используемая для получения стандартной кривой (количественные методы);
- отсутствие факторов, мешающих проведению ЛАЛ-теста.

При необходимости проводят обработку оборудования с целью удаления эндотоксинов.

При отсутствии других указаний в частной статье на испытуемый образец в пяти описанных методах – от метода А до метода Е – применяют одни и те же критерии. Термин «пробирка» включает и любую другую емкость, например, такую, как планшета для микротитрования.

В испытании используют следующие реактивы и стандартный препарат.

Эндотоксин БСП (биологический стандартный препарат)[1]. *Эндотоксин БСП* калиброван в Международных Единицах (МЕ) по сравнению с Международным Стандартом.

Лизат амебоцитов Limulus. Продукт должен быть произведен в соответствие с требованиями компетентного уполномоченного органа страны-производителя. Его готовят, следуя указаниям инструкции на данный лизат. Для каждой партии лизата подтверждают заявленную на этикетке чувствительность (λ), которая выражена в МЕ эндотоксина на миллилитр.

Вода ЛАЛ. Вода является пригодной, если она дает отрицательный результат в испытании на эндотоксины для испытуемого образца. Она может быть приготовлена трехкратной перегонкой воды в аппарате, снабженном эффективным устройством для предотвращения попадания частиц извне, или другими приспособлениями, позволяющими получить воду требуемого качества.

0.1 М кислота хлороводородная ЛАЛ и *0.1 М раствор натрия гидроксида ЛАЛ.* Реактивы готовят из *кислоты хлороводородной Р* и *натрия гидрооксида Р*, соответственно, используя *воду ЛАЛ*.

Каждый из реактивов является пригодным, если после доведения pH до 6.0-8.0 он дает отрицательный результат в условиях проведения испытания.

При отсутствии других указаний растворы и разведения, используемые при проведении испытания, готовят с использованием воды ЛАЛ.

МЕТОДЫ ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ

Методы А и В основаны на образовании устойчивого геля в растворе, содержащем бактериальные эндотоксины, после его смешивания и инкубирования с ЛАЛ-реактивом. Оба метода требуют подтверждения чувствительности лизата, указанной производителем в соответствии с указаниями раздела «Чувствительность лизата», и испытания на наличие мешающих факторов в соответствии с указаниями раздела «Мешающие факторы».

Отличие методов А и В состоит в следующем: по методу А проверяют, действительно ли два раствора испытуемого образца, приготовленные параллельно, содержат меньше эндотоксинов, чем предельная концентрация эндотоксинов, указанная в соответствующей частной статье; по методу В концентрацию эндотоксинов в испытуемом образце определяют полуколичественно, и среднее геометрическое величин концентраций эндотоксинов должно быть меньше, чем предельная концентрация эндотоксинов, указанная в частной статье.

Следующие разделы «Методика», «Чувствительность лизата» и «Мешающие факторы» применимы как к методу А, так и к методу В.

Методика. Объем лизата, соответствующий выбранной емкости (например, пробирке или предметному стеклу), помещают в каждую из необходимого количества таких емкостей, сохраняемых при температуре (37 ± 1) °С. Через определенные промежутки времени, позволяющие учесть каждый результат, прибав-

[1] Под биологическим стандартным препаратом эндотоксина подразумевается стандартный препарат, количественный анализ которого проведен в сравнении с Международным стандартом ВОЗ, а его активность выражена в Международных Единицах (МЕ) эндотоксина на миллилитр.

ляют в каждую емкость равные объемы испытуемого раствора и немедленно осторожно смешивают с лизатом. Инкубируют смесь, не допуская вибрации и сводя к минимуму потерю воды при выпаривании в течение постоянного интервала времени, выбранного в предварительном эксперименте (обычно - от 20 мин до 60 мин), и учитывают результаты. Положительным результатом считают образование устойчивого геля, не разрушающегося при осторожном переворачивании емкости. Если такой гель не образуется, результат считают отрицательным.

Чувствительность лизата. Готовят не менее четырех параллельных рядов двукратных разведений растворов *эндотоксина БСП* для получения концентраций 2λ, λ, $^1/_2$ λ и $^1/_4$ λ, где λ - указанная на этикетке чувствительность используемого лизата. По крайней мере, заключительное разведение каждого ряда должно давать отрицательный результат. Исследуют в соответствии с указаниями в разделе «Методика» разведения и отрицательный контрольный раствор, состоящий из *воды ЛАЛ*. Вычисляют среднее логарифмов самой низкой концентрации эндотоксина в каждом ряду разведений, для которой обнаружен положительный результат. Антилогарифм этого среднего дает расчетную чувствительность лизата. Если последняя не отличается от указанной на этикетке чувствительности более чем в 2 раза, указанную на этикетке чувствительность считают подтвержденной и используют в ходе всех испытаний, выполняемых с использованием этого лизата.

Мешающие факторы. Значение pH растворов должно находиться в интервале, указанном производителем лизата. Обычно этот интервал pH составляет 6.0-8.0. При необходимости корректировки pH к раствору перед внесением лизата прибавляют *0.1 М кислоту хлороводородную ЛАЛ, 0.1 М раствор натрия гидроксида ЛАЛ* или подходящий буферный раствор.

Поступают в соответствии с разделом «Чувствительность лизата», но для приготовления разведений стандарта *эндотоксина БСП* используют испытуемые образцы, в которых эндотоксины не обнаружены. Эти образцы используют в разведении, не превышающем максимально допустимого разведения (МДР), которое вычисляют по формуле:

$$МДР = \frac{\text{Предельная концентрация эндотоксинов}}{\text{Чувствительность лизата}},$$

где каждую из величин выражают в МЕ эндотоксина на миллилитр.

Если предельная концентрация эндотоксина в частной статье выражена в МЕ эндотоксина на миллиграмм лекарственного средства или на единицу активности, предельную концентрацию эндотоксина умножают на концентрацию лекарственного средства в испытуемом растворе (в миллиграммах на миллилитр или в единицах активности на миллилитр). При необходимости описанную операцию умножения применяют к раствору испытуемого образца, приготовленному в соответствии с указаниями на этикетке лекарственного средства.

Если чувствительность лизата, определенная в присутствии испытуемого образца, отличается от чувствительности, определенной в отсутствие испытуемого образца, не более чем в два раза, последний не содержит факторов, мешающих проведению ЛАЛ-теста, и может быть проанализирован без последующей обработки. В противном случае испытуемый образец действует как ингибитор или активатор, и мешающие факторы устраняют посредством соответствующей обработки, например, разведения, фильтрации, нейтрализации, диализа или добавления веществ, вытесняющих адсорбированные эндотоксины. Применение более чувствительного лизата позволяет использовать более разведенный раствор испытуемого образца, и это может помочь в устранении мешающих факторов.

Если испытуемый образец не соответствует требованиям испытания в разведении, меньшем, чем максимально допустимое разведение, испытание повторяют, используя максимально допустимое разведение.

Если мешающий фактор проходит через фильтр с номинальным пределом разделения, соответствующим относительной молекулярной массе от 10 000 до 20 000, может быть использована ультрафильтрация, например, с применением асимметричных мембранных фильтров из триацетата целлюлозы. Фильтры должны быть обязательно проверены на наличие компонентов, вызывающих ложноположительные результаты испытаний. Остаток на фильтре, содержащий эндотоксины, промывают *водой ЛАЛ* или подходящим буферным раствором и определяют эндотоксины в *воде ЛАЛ* или в буферном растворе. Для каждого испытуемого образца определяют объем, необходимый для проведения испытания, и конечный объем, используемый для выявления эндотоксинов.

Для того чтобы установить, что выбранный метод обработки эффективно устраняет мешающие факторы, не удаляя эндотоксинов, повторяют испытание на наличие мешающих факторов, используя испытуемый образец, к которому добавлен *эндотоксин БСП* и который затем обрабатывают выбранным методом.

МЕТОД А – МЕТОД ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ: ПРЕДЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ

Эндотоксины в испытуемом образце. Выполняют испытание с использованием двух параллельных

проб в соответствии с разделом «Методика» в разведении, не превышающем максимально допустимое разведение испытуемого образца, в котором, при необходимости устраняют мешающие факторы.

Одновременно исследуют отрицательный контроль, состоящий из *воды ЛАЛ*, и два положительных контроля, каждый из которых содержит *эндотоксин БСП* в концентрации, соответствующей удвоенному значению чувствительности лизата (2λ), и один из которых содержит испытуемый образец (при необходимости обработанный для устранения мешающих факторов после добавления *эндотоксина БСП*) в концентрации, используемой в ходе испытания. Испытание действительно, если отрицательный и оба положительных контроля дают соответствующие результаты.

Образец соответствует требованиям испытания, если в каждой из двух параллельных проб получены отрицательные результаты. Образец не соответствует требованиям испытания, если в каждой из двух параллельных проб получены положительные результаты. Если в одной из проб получен положительный результат, а в другой – отрицательный, испытание повторяют.

МЕТОД B – ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ

Эндотоксины в испытуемом образце. При необходимости в испытуемом образце устраняют мешающие факторы. Готовят следующие растворы:

a) два независимых параллельных ряда растворов из четырех пробирок, содержащих испытуемый образец в концентрациях 1, $^1/_2$, $^1/_4$ и $^1/_8$ по отношению к разведению, для которого доказано отсутствие мешающих факторов. Для получения разведений используют *воду ЛАЛ*;

b) два параллельных ряда растворов из четырех пробирок, содержащих *эндотоксин БСП* в концентрациях 2λ, λ, $^1/_2$ λ, $^1/_4$ λ. Для получения разведений используют *воду ЛАЛ*;

c) два независимых параллельных раствора, содержащих испытуемый образец в разведении, для которого доказано отсутствие мешающих факторов, и *эндотоксин БСП* в концентрации 2 λ;

d) *воду ЛАЛ* в качестве отрицательного контроля.

Проводят количественное определение в соответствии с разделом «Чувствительность лизата». Испытание действительно в случае соблюдения следующих трех условий:

- результат, полученный для *воды ЛАЛ* (d), является отрицательным;
- результаты, полученные для растворов (c), являются положительными;
- среднее геометрическое значений концентраций эндотоксинов, полученное для растворов (b), находится в пределах от $^1/_2$ λ до 2 λ.

Определяют для каждого ряда растворов (a) самую низкую концентрацию образца, дающего положительный результат, и, следовательно, содержащего λ МЕ эндотоксина на мл. Если коэффициент разведения испытуемого образца, для которого доказано отсутствие мешающих факторов, составлял d_1 и этот образец был разведен далее с коэффициентом d_2 с получением самой низкой концентрации, дающей положительный результат, произведение λ x d_1 x d_2 позволяет получить число МЕ эндотоксина на миллилитр исходного раствора испытуемого образца. Вычисляют среднее геометрическое двух полученных величин для этих двух рядов растворов (a). Образец выдерживает испытание, если среднее геометрическое значений концентрации эндотоксинов меньше, чем предельная концентрация эндотоксина, указанная в соответствующей частной статье.

КИНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Как в турбидиметрическом кинетическом методе (метод C), так и в кинетическом методе с использованием хромогенного пептида (метод D) используют линейную регрессию логарифма отклика по отношению к логарифму концентрации эндотоксинов. Детали метода описаны в разделе «Методика» соответственно для каждого метода отдельно; разделы «Проверка надежности критериев для стандартной кривой», «Мешающие факторы» и «Эндотоксины в испытуемом образце» относятся как к турбидиметрическому кинетическому методу, так и к кинетическому методу с использованием хромогенного пептида.

МЕТОД C – ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИЙ КИНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Методика. Измеряют время реакции, необходимое для развития определенной степени мутности раствора, к которому добавлен лизат, с использованием подходящего прибора. Концентрация эндотоксинов в растворе может быть определена из логарифма времени реакции с помощью калибровочной кривой, построенной в соответствии с описанием в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой».

Степень изменения мутности в линейной части кривой регрессии может быть также использована для измерения концентрации эндотоксинов.

МЕТОД D – КИНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ХРОМОГЕННОГО ПЕПТИДА

Методика. Измеряют время реакции, необходимое для развития определенной интенсивности окраски после высвобождения красителя из подходящего хромогенного пептида с помощью комплекса эндотоксин-лизат с использованием спектрофотометра при определенной длине волны. Концентрация эндотоксинов в растворе может быть определена из логарифма времени реакции с помощью калибровочного графика, построенного в соответствии с описанием в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой».

МЕТОД С И МЕТОД D

Проверка надежности критериев для стандартной кривой. Необходима в случаях, когда используется новая партия лизата или изменяется любое другое условие, которое могло бы повлиять на результаты испытания.

Готовят не менее двух независимых рядов, каждый из которых состоит как минимум из четырех концентраций *эндотоксина БСП*, находящихся в пределах требуемого интервала. Не рекомендуется применять концентрации, выходящие за интервал, указанный производителем. Используют, по крайней мере, одну концентрацию на единицу по логарифмической шкале и отрицательный контроль - *воду ЛАЛ*. В каждую пробирку добавляют одинаковые объемы лизата и при методе D соответствующий объем хромогенного пептида. Измеряют время реакции, как указано выше.

Строят график логарифма времени реакции как функции логарифма концентрации эндотоксинов и анализируют регрессию логарифма времени реакции по отношению к логарифму концентрации эндотоксинов, используя стандартные методы анализа (метод наименьших квадратов).

Линия регрессии для интервала концентраций эндотоксина, указанного производителем лизата, должна иметь значимый наклон и значимую линейность при уровне значимости 95 %.

Определяют количество логарифмически равноотстоящих концентраций, для которых кривая регрессии является линейной. Если это количество равняется трем (λ_1, λ_2, и λ_3), используют вторую концентрацию (λ_2) в качестве λ_m при проведении испытания на наличие мешающих факторов и в ходе испытания на наличие эндотоксинов в испытуемом образце. Если это количество составляет 4 или 5, в качестве λ_m для указанных целей используют третью концентрацию (λ_3).

В дополнение к этим требованиям необходимо выполнить любое другое требование или выполнить любые другие испытания, указанные производителем лизата.

Мешающие факторы. Готовят четыре независимых параллельных раствора, содержащих стандарт эндотоксина в концентрации λ_m, и испытуемый образец, коэффициент разведения которого вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{Предельная концентрация эндотоксина}}{\lambda_m}$$

Значения pH растворов должны находиться в интервале, указанном производителем лизата. Это обычно достигается при использовании образца со значением pH в интервале от 6.0 до 8.0. Если ее необходимо откорректировать, к раствору перед внесением лизата прибавляют *0.1 М кислоту хлороводородную ЛАЛ*, *0.1 М раствор натрия гидрооксида ЛАЛ* или подходящий буферный раствор.

Выполняют количественное определение для этих четырех параллельных растворов и вычисляют среднюю концентрацию эндотоксинов как антилогарифм средней логарифмической концентрации эндотоксинов.

Если средняя концентрация эндотоксинов составляет не менее 50 % от λ_m, испытуемый образец не содержит факторов, мешающих активности лизата в условиях проведения испытания; эти образцы могут быть испытаны без последующей обработки с целью удаления мешающих факторов.

Если средняя концентрация эндотоксинов меньше, чем 50 % от λ_m, мешающие факторы следует удалить, как описано для метода А.

Если средняя концентрация эндотоксинов превышает самую высокую концентрацию в линейной части кривой регрессии, испытание повторяют при более высоком разведении испытуемого образца, которое вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{Предельная концентрация эндотоксина}}{\lambda_m{}^1}$$

где $\lambda_1 < \lambda_m{}^1 < \lambda_m$.

Эндотоксины в испытуемом образце. При необходимости в испытуемом образце устраняют мешающие факторы. Значения pH растворов должны находиться в интервале, указанном производителем лизата. Обычно этот интервал pH составляет от 6.0 до 8.0. Для корректировки значения pH к раствору перед внесением лизата прибавляют *0.1 М кислоту хлороводородную ЛАЛ*, *0.1 М раствор натрия гидрооксида ЛАЛ* или подходящий буферный раствор.

Готовят следующие растворы:

a) два независимых параллельных раствора испытуемого образца в разведении, для которого доказано отсутствие мешающих факторов;

b) два независимых параллельных раствора, со-

держащих *эндотоксин БСП* в концентрации λ_m или $\lambda_{m'}$, и испытуемый образец в разведении, описанном для растворов (a);

c) два независимых параллельных раствора в трех логарифмически равноотстоящих концентрациях *эндотоксина БСП*, перекрывающих линейную часть кривой регрессии;

d) *воду ЛАЛ* в качестве отрицательного контроля.

Выполняют количественное определение, как описано в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой». Вычисляют концентрацию эндотоксинов в каждом из параллельных растворов (a) и (b), используя кривую регрессии, полученную для контрольных растворов (c).

Испытание действительно, если выполнены следующие три условия:

- результат для отрицательного контроля (d) не превышает предела для контрольной величины, полученной при проверке чувствительности лизата;
- результаты для контрольной серии (c) соответствуют требованиям, указанным в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой»;
- содержание эндотоксина, вычисленное на основании среднего геометрического концентраций эндотоксинов в растворах (b) после вычитания среднего геометрического концентраций эндотоксинов в растворах (a), составляет более 50 % и менее 200 %. Вычисляют процент содержания посредством деления результата вычитания на λ_m или $\lambda_{m'}$ и умножают результат на 100.

Образец выдерживает испытание, если концентрация эндотоксинов в каждом из двух растворов (a) составляет менее λ_m или $\lambda_{m'}$ МЕ эндотоксина на миллилитр. Если концентрация эндотоксинов в одном из двух растворов ниже, а в другом – выше этого предела, испытание повторяют. Образец выдерживает испытание, если оба раствора (a) соответствуют указанному пределу.

МЕТОД Е – МЕТОД КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХРОМОГЕННОГО ПЕПТИДА

Методика. Измеряют концентрацию красителя, высвободившегося из подходящего хромогенного пептида с помощью раствора, содержащего эндотоксин, инкубированного с лизатом и хромогенным пептидом, используя спектрофотометр при определенной длине волны. Концентрация эндотоксинов в растворе может быть рассчитана из величины оптической плотности при выбранной длине волны с помощью калибровочного графика, построенного в соответствии с описанием в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой».

Проверка надежности критериев для стандартной кривой. Проводится в случаях, когда используется новая партия лизата или изменяется любое другое условие, которое могло бы повлиять на результаты испытания.

Готовят четыре независимых ряда разведений *эндотоксина БСП* в *воде ЛАЛ*, которые перекрывают интервал, указанный производителем лизата. Используют холостой реактив, приготовленный согласно инструкции производителя лизата.

Указанный объем лизата и хромогенного пептида вносят в каждую пробирку и инкубируют в течение периода времени, указанного производителем лизата.

Останавливают реакцию и измеряют оптическую плотность при определенной длине волны.

Строят график зависимости оптической плотности для каждой концентрации четырех параллельных рядов от концентрации эндотоксинов и анализируют регрессию оптической плотности по отношению к концентрации, используя стандартные методы анализа (метод наименьших квадратов).

Линия регрессии для интервала концентраций эндотоксинов, указанного производителем лизата, должна иметь значимый наклон и значимую линейность при уровне значимости 95 %.

Определяют концентрацию эндотоксинов λ_m, которая является средним арифметическим самой высокой (λ_h) и самой низкой (λ_l) концентраций эндотоксинов, для которых кривая регрессии является линейной; при этом все величины выражают в МЕ эндотоксинов на миллилитр.

В дополнение к этим требованиям необходимо выполнить любое другое требование или выполнить любые другие испытания, указанные производителем лизата.

Мешающие факторы. Готовят четыре независимых параллельных раствора, содержащих *эндотоксин БСП* в концентрации $\lambda_{m'}$, и испытуемый образец, коэффициент разведения для которого вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{Предельная концентрация эндотоксина}}{\lambda_m}$$

Значения pH растворов должны находиться в интервале, указанном производителем лизата. Это обычно достигается при использовании образца с pH в интервале от 6.0 до 8.0. Для корректировки значения pH к раствору перед внесением лизата прибавляют *0.1 М кислоту хлороводородную ЛАЛ*, *0.1 М раствор натрия гидроксида ЛАЛ* или подходящий буферный раствор.

Выполняют количественное определение для этих четырех параллельных растворов и вычисляют среднюю концентрацию эндотоксинов.

Если средняя концентрация эндотоксинов составляет не менее 50 % и не более 200 % от λ_m, испытуемый образец не содержит мешающих факторов и может быть исследован без последующего их устранения.

Если средняя концентрация эндотоксинов меньше 50 % или более 200 % от λ_m, мешающие факторы следует устранить, как описано в методе А.

Если средняя концентрация эндотоксинов превышает самую высокую концентрацию в линейной части кривой регрессии, испытание повторяют при более высоком разведении испытуемого образца, которое вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{Предельная концентрация эндотоксина}}{\lambda_m{}^1}$$

где $\lambda_1 < \lambda_m{}^1 < \lambda_m$.

Эндотоксины в испытуемом образце. При необходимости в испытуемом образце устраняют мешающие факторы. Значения pH растворов должны находиться в интервале, указанном производителем лизата. Обычно этот интервал pH составляет от 6.0 до 8.0. Для корректировки pH перед добавлением лизата прибавляют *0.1 М кислоту хлороводородную ЛАЛ, 0.1 М раствор натрия гидроксида ЛАЛ* или подходящий буферный раствор.

Готовят следующие растворы:

a) два независимых параллельных раствора испытуемого образца в разведении, для которого доказано отсутствие мешающих факторов;

b) два независимых параллельных раствора, содержащих *эндотоксин БСП* в концентрации λ_m или $\lambda_{m'}$, и испытуемый образец в разведении, описанном для растворов (a);

c) два параллельных раствора *эндотоксина БСП* в концентрации λ_h и два параллельных раствора *эндотоксина БСП* в концентрации λ_l;

d) *воду ЛАЛ* в качестве отрицательного контроля.

Выполняют количественное определение в соответствии с указаниями в разделе «Проверка надежности критериев для стандартной кривой». Определяют оптическую плотность после инкубирования каждого из параллельных растворов (a), (b), (c) и (d). Используют оптическую плотность растворов (c) и (d) для построения линии регрессии и вычисляют концентрации эндотоксина растворов (a) и (b).

Испытание действительно, если выполнены следующие три условия:

- результат в отрицательном контроле (d) не превышает величины в контрольной (холостой) пробе, полученной при контроле чувствительности лизата;
- результаты в контрольных растворах (c) соответствуют калибровочному графику, используемому при контроле чувствительности лизата;
- содержание эндотоксина, вычисленное на основании среднего арифметического величин концентраций эндотоксина в растворах (b) после вычитания среднего арифметического величин концентраций эндотоксина в растворах (a), составляет более 50 % и менее 200 %. Вычисляют процент содержания посредством деления результата вычитания на λ_m или $\lambda_{m'}$ и умножают результат на 100.

Образец выдерживает испытание, если концентрация эндотоксинов каждого из двух растворов (a) составляет менее λ_m или $\lambda_{m'}$ МЕ эндотоксина на миллилитр. Если концентрация эндотоксинов в одном из двух растворов ниже, а в другом – выше этого предела, испытание повторяют. Образец выдерживает испытание, если оба раствора (a) соответствуют указанному пределу.

Следующий раздел приведен только для информации и в качестве руководства; он не является обязательным при проведении испытания на бактериальные эндотоксины согласно настоящей Фармакопее.

ИСПЫТАНИЕ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ. РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ВВЕДЕНИЕ

Эндотоксины, источником которых являются грамотрицательные микроорганизмы, являются наиболее распространенной причиной пирогенных токсических реакций при загрязнении ими лекарственных средств; их пирогенная активность намного выше, чем активность большинства других пирогенных веществ. Эти эндотоксины являются липополисахаридами. Несмотря на то, что имеется незначительное количество пирогенов иной химической природы, обладающих различной структурой, обычно именно отсутствие бактериальных эндотоксинов в лекарственном средстве подразумевает отсутствие пирогенных компонентов.

Наличие эндотоксинов в лекарственном средстве может маскироваться факторами, искажающими реакцию между эндотоксинами и лизатом амебоцитов. Следовательно, при желании заменить предусмотренное частной статьей испытание на пирогены на кроликах испытанием на бактериальные эндотоксины необходимо доказать, что это испытание может быть осуществлено для данного лекарственного средства;

это может повлечь за собой процедуру устранения мешающих факторов.

Прежде чем рассматривать возможность использования испытания на бактериальные эндотоксины применительно к конкретному лекарственному средству, необходимо получить следующую информацию.

1.1. Установить пригодность материалов, используемых для проведения испытания. Должно быть гарантировано отсутствие эндотоксинов в *воде ЛАЛ* и других *реактивах; необходимо* проверить заявленную производителем чувствительность лизата амебоцитов.

1.2. Поскольку испытуемое лекарственное средство может служить помехой для результатов испытания, чувствительность лизата определяют в присутствии и в отсутствие этого лекарственного средства. Между двумя значениями чувствительности не должно быть существенного различия.

В испытании на бактериальные эндотоксины должны указываться методы устранения мешающих факторов (см. «Методы гелеобразования»); при наличии мешающих факторов следует провести другое испытание после того, как такой метод будет применен для проверки того, действительно ли устранены помехи.

Если испытуемое лекарственное средство не выдерживает испытание (положительный результат), разрешается провести повторное испытание. Кажущееся несоответствие лекарственного средства требованиям испытания может быть вызвано ошибками в приготовлении или разведении, или другим случайным загрязнением, внесенным в процессе проведения испытания.

Данный раздел объясняет причины требований испытания на бактериальные эндотоксины и затем касается получения и интерпретации результатов.

Замена испытания на пирогены на кроликах ЛАЛ-тестом фактически означает использование альтернативного метода анализа и, следовательно, нуждается в валидации; в данном разделе приведены некоторые указания о том, как следует поступать.

В статье на лекарственное средство указывается основной метод проведения испытания на бактериальные эндотоксины. Если конкретный метод не указан в качестве основного, используют метод А. Если предполагается использовать метод, отличный от основного, необходимо доказать, что этот метод является пригодным для данного лекарственного средства и дает результаты, согласующиеся с полученными по основному методу (см. также п. 11 «Замена испытания на пирогены на кроликах»).

Хотя испытание на бактериальные эндотоксины предусматривает использование в качестве источника лизата вид *Limulus polyphemus*, активный лизат можно получить также из близкородственных видов, таких, как принадлежащие к *Tachypleus*. Термин «лизат амебоцитов» использован в данной статье для обозначения прошедшего валидацию лизата амебоцитов (ЛАЛ-реактива) независимо от его биологического происхождения.

2. МЕТОД

Добавление эндотоксинов к лизату амебоцитов может привести к появлению мутности, осаждению или образованию геля; в качестве конечной точки при проведении испытания на бактериальные эндотоксины методами А и В используют только гелеобразование. Преимуществом в этом случае является простота принятия решения о том, выдержал ли образец лекарственного средства испытание, на основании наличия или отсутствия гелеобразования, видимого невооруженным глазом. Количественные методы, описанные как методы С, D, Е, были разработаны позднее; для их выполнения необходимо большее количество оборудования, но их легче автоматизировать для целей регулярных испытаний больших количеств образцов одного и того же лекарственного средства.

Эндотоксины могут адсорбироваться на поверхности пробирок и пипеток, изготовленных из некоторых видов пластика или типов стекла. Могут возникнуть помехи, обусловленные высвобождением веществ из пластических материалов. Используемые материалы следует проверять; последующие партии пробирок или пипеток могут слегка отличаться по составу, и, следовательно, рекомендуется повторять такие испытания, начиная работать с новыми партиями материалов.

Результат испытания на пирогены на кроликах зависит от дозы пирогена, результат испытания на бактериальные эндотоксины зависит от концентрации эндотоксина в реакционной смеси. Решение использовать испытание на бактериальные эндотоксины в качестве предельного испытания подразумевает, во-первых, что для лекарственных средств, подлежащих испытанию, следует определить пороговую концентрацию эндотоксинов и, во-вторых, необходимо знать, превышает ли концентрация эндотоксинов в испытуемом образце эту пороговую концентрацию, или ее значение ниже этой величины. Количественные методы С, D, Е делают возможным определение концентрации эндотоксинов в испытуемом образце, но при проведении контроля качества по рутинной методике заключительный вопрос состоит в том, превышает ли эта концентрация определенный предел.

При установлении предельной концентрации эндотоксина для испытуемого образца следует уделить должное внимание дозе испытуемого лекарственного средства для человека. Цель этого состоит в том, чтобы гарантировать, что до тех пор, пока концентрация эндотоксинов в образце остается ниже этого преде-

ла, даже максимальная доза лекарственного средства, введенная указанным путем в час, не будет содержать такого количества эндотоксинов, которое вызовет токсическую реакцию.

Если концентрация эндотоксинов в образце равна предельной величине, как и в том случае, когда концентрация эндотоксинов гораздо выше этой величины, происходит гелеобразование, и образец не проходит испытания, поскольку характер испытания «все или ничего» делает невозможным разграничить концентрацию, точно равную предельной концентрации, и более высокую концентрацию. Только в том случае, когда гелеобразования не наблюдается, можно сделать вывод, что концентрация эндотоксинов ниже предельной концентрации.

Для лекарственных средств в твердом состоянии эту предельную концентрацию эндотоксина на единицу массы или на единицу активности лекарственного средства следует перевести в концентрацию эндотоксинов на миллилитр раствора, подлежащего испытанию, поскольку испытание может быть проведено только для раствора. Случай, когда лекарственные средства уже находятся в жидком состоянии (например, растворы для внутривенных вливаний), будет обсужден ниже.

Для определения предельной концентрации эндотоксина в МЕ эндотоксина на единицу массы или на единицу активности необходимо определить следующие величины:

M – максимальная доза лекарственного средства для взрослого в единицах массы (или единицах активности) на килограмм массы тела в час при введении лекарственного средства указанным путем. При установлении максимальной дозы для взрослого в качестве массы тела взрослого человека принимают величину 70 кг. Педиатрическую дозу на килограмм массы тела в час следует использовать, если она выше, чем соответствующая максимальная доза для взрослого.

K – максимальная доза эндотоксина в МЕ эндотоксина на килограмм массы тела в час, которую пациент может получить при введении лекарственного средства указанным путем без какого-либо неблагоприятного эффекта (Табл. 2.6.14.-1).

Допустим, что имеется раствор для проведения испытания, содержащий *C* мг (или единиц активности) лекарственного средства на миллилитр. Тогда объем *M/C* мл – это объем, содержащий максимальную дозу *M*. Если этот объем содержит *K* МЕ эндотоксина, испытание должно давать положительный результат.

Следовательно, предельная концентрация эндотоксинов (ПКЭ) в МЕ эндотоксина на миллилитр, которая эквивалентна предельной концентрации эндотоксина на миллиграмм или на единицу активности лекарственного средства в твердом состоянии, равна:

$$ПКЭ = \frac{K \cdot C}{M},$$

где

K – максимально допустимая доза эндотоксина в МЕ на кг массы тела в час;

C – концентрация раствора в миллиграммах или единицах активности на миллилитр;

M – максимальная доза лекарственного средства в микрограммах или единицах активности на килограмм в час.

Для жидких лекарственных средств максимальную дозу для взрослого на килограмм массы тела в час выражают в миллилитрах. Приведенное выше выражение для предельной концентрации эндотоксина применимо и к таким лекарственным средствам, при условии, что *M* заменяют величиной максимальной дозы в миллилитрах на килограмм массы тела в час, а *C* представляет собой ее величину.

Ранее предельную концентрацию эндотоксина определяли как «Максимально допустимую концентрацию эндотоксина», или «МДКЭ». Однако на практике образец, содержащий точно МДКЭ эндотоксина, не выдержал бы испытания, точно так же, как и образец, содержащий больше эндотоксина. Единственный путь гарантировать, что МДКЭ в образце не превышена, состоит в том, чтобы продемонстрировать, что концентрация эндотоксинов в образце меньше, чем МДКЭ; следовательно, более логично использовать термин «предельная концентрация эндотоксинов» (или ПКЭ) в качестве концентрации эндотоксинов, которая не должна быть достигнута.

Предельная концентрация эндотоксинов зависит от лекарственного средства и приводится в частных статьях. Значения *K* приведены в Табл. 2.6.14.-1.

Таблица 2.6.14.-1

Путь введения	***K* МЕ эндотоксина на килограмм массы тела в час**
Внутривенно	5.0
Внутривенно, для радиофармацевтических лекарственных средств	2.5
Интратекально	0.2

Какое разведение лекарственного средства следует использовать в испытании для того, чтобы быть уверенными в том, что отрицательный результат испытания свидетельствует о том, что концентрация эндоток-

синов в нем ниже ПКЭ, а положительный результат означает, что определяется, по крайней мере, ПКЭ? Степень разведения в данном случае зависит от ПКЭ и чувствительности лизата; она называется «Максимально допустимым разведением» (МДР), и ее величину можно получить расчетным путем согласно следующей формуле:

$$МДР = \frac{ПКЭ}{\lambda} = \frac{K \cdot C}{M \cdot \lambda},$$

где

λ - заявленная производителем чувствительность лизата в МЕ эндотоксина на миллилитр.

Если величина максимально допустимого разведения не является целым числом, для рутинных целей можно использовать ближайшее целое число, меньшее МДР (что означает, что раствор лекарственного средства разводят в меньшей степени, чем МДР). В этом случае отрицательный результат испытания показывает, что концентрация эндотоксинов в образце ниже предельной величины. Впрочем, если концентрация эндотоксинов в образце при проведении испытания ниже ПКЭ, но достаточно высока для того, чтобы реакция с лизатом привела к образованию геля, испытание в этих условиях может быть положительным. Следовательно, если испытание с таким «удобным» коэффицентом разведения является положительным, образец следует разбавить до МДР и повторить испытание. В случае каких-либо сомнений следует использовать МДР.

Это подчеркивает важность подтверждения чувствительности лизата.

Пример

Следует провести испытание для раствора 50 мг/мл натрия фенитоина, предназначенного для внутривенного введения. Определяют МДР, задавая следующие значения переменных:

M – максимальная доза для человека составляет 15 мг на килограмм массы тела в час;

C – 50 мг/мл;

K – 5 МЕ эндотоксина на килограмм массы тела в час;

λ – 0.4 МЕ эндотоксина на миллилитр.

ПКЭ и МДР в испытуемом растворе составляют:

$$МДР = \frac{K \cdot C}{M} = \frac{5 \cdot 50}{15},$$

$$МДР = \frac{ПКЭ}{\lambda} = \frac{5 \cdot 50}{15} \cdot \frac{1}{0.4} = 41.67$$

Для рутинных испытаний этого лекарственного средства может быть целесообразно разбавить 1 мл испытуемого раствора до 20 мл (величина МДР/2, округленная до более низкого целого числа). Однако если при этом испытание даст положительный результат, необходимо развести 1 мл до 41.67 мл и повторить испытание. Разведение до 41.67 мл необходимо также в тех случаях, когда испытание выполняют для проверки сомнительных результатов.

3. СТАНДАРТНЫЙ ПРЕПАРАТ

В качестве стандартного препарата используют *эндотоксин БСП*. Его количественный анализ проведен в сравнении с Международным стандартом ВОЗ, а его активность выражена в Международных Единицах (МЕ) эндотоксина на миллилитр. Международная Единица эндотоксина определяется как специфическая активность определенной массы Международного Стандарта.

Для рутинных целей может быть использован другой стандартный препарат эндотоксина, при условии, что проведен его количественный анализ в сравнении с Международным Стандартом эндотоксина или *эндотоксином БСП* и его активность выражена в Международных Единицах эндотоксина.

Флакон стандарта эндотоксина обычно содержит больше вещества, чем необходимо для одного испытания. Не обнаружено потери активности стандарта эндотоксина, если его ампулы вскрыты в камере с ламинарным потоком и хранились при температуре 4°С в течение периода до двух недель будучи закрыты подходящим материалом после вскрытия. Тем не менее, рекомендуется проверять активность стандарта эндотоксина, если предусматривается длительное использование открытых флаконов.

4. ВОДА ЛАЛ

Определение отсутствия эндотоксина в этом реактиве в испытании на пирогены на кроликах отвергнуто по практическим и теоретическим причинам:

- кролик не обладает чувствительностью, достаточной для того, чтобы определить эндотоксин в *воде ЛАЛ*, предназначенной для проведения испытаний для образцов с очень низкой предельной концентрацией эндотоксинов;
- вследствие относительно низкой точности температурной реакции у кроликов потребовалось бы много повторных испытаний;

– термины «пирогены» и «эндотоксины» обозначают группы веществ, которые не полностью совпадают друг с другом.

При описании испытания на бактериальные эндотоксины показано, что для приготовления *воды ЛАЛ* могут быть использованы методы, отличные от тройной перегонки. С хорошими результатами был использован метод обратного осмоса. Можно предпочесть дистиллировать воду более трех раз. Какой бы метод не использовался, полученный реактив должен быть свободен от определяемых эндотоксинов.

5. pH СМЕСИ

Оптимальное гелеобразование смеси в испытании на бактериальные эндотоксины наблюдается при pH 6.0-7.5. Однако добавление лизата к образцу может привести к снижению pH. Чтобы быть уверенными в том, что pH смеси не ниже 6.0, следует удостовериться в том, что pH образца, подлежащего испытанию, не менее 6.5.

6. ВАЛИДАЦИЯ ЛИЗАТА

При приготовлении растворов лизата важно следовать инструкции производителя.

Положительные коэффициенты разведения в гелеобразующих методах A и B переводят в логарифмы. Причина этого состоит в том, что если вычертить кривую распределения по частоте этих логарифмических величин, она обычно приближается к кривой нормального распределения намного ближе, чем распределение по частоте самих коэффициентов разведения; фактически они настолько подобны, что допускается использование нормального распределения по частоте в качестве математической модели и вычисление пределов, принятых за основу сравнения, с помощью *t*-критерия Стьюдента.

При применении кинетических методов C и D используют логарифм концентрации эндотоксинов, поскольку можно использовать модель линейной регрессии логарифма времени реакции по отношению к логарифму концентрации эндотоксинов. При применении хромогенного метода конечной точки E используют другую модель. В этом случае результат (оптическая плотность высвободившегося красителя) можно рассматривать как линейную функцию концентрации эндотоксинов в используемом интервале концентраций.

7. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ НА МЕШАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Некоторые лекарственные средства нельзя подвергать испытанию на наличие эндотоксинов непосредственно, т.к. они не смешиваются с реактивами, не могут быть доведены до pH 6.5-7.5 или замедляют или активируют образование геля. Следовательно, требуется проведение предварительного испытания для проверки наличия мешающих факторов. Если они обнаружены, необходимо продемонстрировать, что процедура их удаления является эффективной.

Цель предварительного испытания – проверить нулевую гипотезу о том, что чувствительность лизата в присутствии испытуемого образца не отличается значимо от его чувствительности в отсутствие образца. В методах A и B используют простой критерий: нулевая гипотеза принимается, если чувствительность лизата в присутствии образца составляет, по крайней мере, 0.5 чувствительности самого лизата и не более, чем вдвое, превышает эту величину.

Классическим подходом было бы вычисление средних значений логарифма коэффициента разведения для чувствительности в отсутствие и в присутствии образца и проверка разницы между двумя средними значениями посредством *t*-критерия Стьюдента.

Испытание на мешающие факторы в гелеобразующих методах A и B требует использования образца лекарственного средства, в котором эндотоксины не обнаружены. Это представляет теоретическую проблему, если необходимо испытывать совершенно новое лекарственное средство. Для количественных методов C, D и E предусмотрен другой подход.

8. УСТРАНЕНИЕ МЕШАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Способы устранения мешающих факторов не должны приводить к повышению или снижению количества эндотоксина в испытуемом образце (например, снижению в результате адсорбции). Для проверки этого к испытуемому образцу добавляют известное количество эндотоксина и затем после устранения мешающих факторов измеряют количество обнаруженного эндотоксина.

Методы C и D. Если свойства испытуемого лекарственного средства оказывают мешающее действие, которое нельзя устранить классическими методами, возможно построение стандартной кривой для аналогичного лекарственного средства, освобожденного от эндотоксинов посредством надлежащей обработки или разведения. Затем проводят испытание на эндотоксины по сравнению с этой стандартной кривой.

Установлено, что во многих случаях достаточной является ультрафильтрация через асимметричные мембранные фильтры из триацетата целлюлозы,

описанная в испытании на бактериальные эндотоксины. Фильтры должны соответствующим образом пройти валидацию, поскольку иногда производные целлюлозы (β-D-глюканы) могут вызвать ложно положительные результаты.

Установлено, что полисульфоновые фильтры являются непригодными, и при их использовании были получены ложно положительные результаты.

9. ЦЕЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ

Целью положительного контроля, содержащего *воду ЛАЛ* и стандартный препарат эндотоксина с концентрацией, в два раза превышающей указанную на этикетке чувствительность лизата, является подтверждение активности лизата при проведении испытания в предусмотренных для этого условиях. Целью отрицательного контроля является подтверждение отсутствия определяемой концентрации эндотоксина в *воде ЛАЛ*.

Второй положительный контроль, который содержит испытуемый образец в концентрации, используемой в ходе испытания, предназначен для того, чтобы показать отсутствие ингибирующих факторов в условиях проведения испытания.

10. УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как указано выше, испытание с использованием лизата амебоцитов используют в качестве предельного испытания, и выбор предела зависит от описанных факторов. Незначительные количества эндотоксинов в *воде ЛАЛ* или в любом другом реактиве или материале, воздействию которого подвергается ЛАЛ-реактив при проведении испытания, могут не определяться до тех пор, пока они не достигнут предела чувствительности лизата. Однако они могут повышать количество эндотоксина в растворе, содержащем испытуемый образец, до величины, едва превышающей предел чувствительности, и вызывать положительную реакцию.

Риск того, что это произойдет, может быть снижен путем проверки *воды ЛАЛ* и других реактивов с помощью наиболее чувствительного из имеющихся в наличии лизатов или, по крайней мере, более чувствительного, чем лизат, используемый при испытании образца. Даже в этом случае риск такого «ложно положительного результата» нельзя полностью исключить. Однако следует понимать, что в этом отношении методика испытания является «безопасной в отношении неудачи», в отличие от методики, допускающей испытание, дающие ложно отрицательный результат, что может привести к выпуску недоброкачественного лекарственного средства, опасного для здоровья пациента.

11. ЗАМЕНА ИСПЫТАНИЯ НА ПИРОГЕНЫ НА КРОЛИКАХ НА ИСПЫТАНИЕ НА ЭНДОТОКСИНЫ

Частные статьи на лекарственные средства, предназначенные для парентерального применения, которые могут содержать токсические количества бактериальных эндотоксинов, требуют проведения либо испытания на пирогены на кроликах, либо испытания на бактериальные эндотоксины. Если указано проведение испытания на бактериальные эндотоксины и ни один из пяти методов (от A до E), описанных в данной статье, не указан, тогда для такого лекарственного средства считается действительным предельное испытание по методу A. Если оговорен один из прочих методов (от B до E), тогда именно он является действительным для данного лекарственного средства. Замена испытания на пирогены на кроликах испытанием на бактериальные эндотоксины или замена существующего метода испытания на бактериальные эндотоксины другим методом должна рассматриваться как использование альтернативного метода при замене фармакопейного испытания в соответствии с указаниями в статье 1. «*Общие замечания*»:

«Испытания и методики количественного определения, приведенные в Фармакопее, являются официальными методиками, однако по согласованию с компетентными уполномоченными органами могут использоваться и другие методики, при условии того, что эти методики дают результаты, соответствующие фармакопейным методикам. В случае сомнений или разногласий решающей является фармакопейная методика».

В качестве методических рекомендаций для валидации метода испытания на бактериальные эндотоксины, отличного от указанного в частной статье, предлагаются следующее.

11.1. Методики, материалы и реактивы, используемые согласно данному методу, должны пройти валидацию, как описано для данного испытания.

11.2. Наличие мешающих факторов (и при необходимости способ их удаления) следует испытывать на образцах, отобранных, по крайней мере, из трех производственных серий. Следует иметь в виду, что для методов D и E, в которых используют хромогенный пептид, требуются реактивы, не применяемые для методов A, B или C, и, следовательно, соответствие методов A, B или C требованиям относительно мешающих факторов нельзя экстраполировать на метод D или метод E без дополнительного испытания.

11.3. Если имеются в наличии образцы из производственных серий, дающие положительный результат при испытании методами, предусмотренными в частной статье Фармакопеи, их следует испытывать также и методом, предназначенным для использования в качестве альтернативного. Если таких образцов нет,

сравнение альтернативного метода с методом, предусмотренным частной статьей фармакопеи для тех же образцов, является бесполезным.

12. ВАЛИДАЦИЯ ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рекомендации, описанные в п.п. 11.1 и 11.2, следует применять ко всем новым лекарственным средствам, предназначенным для парентерального применения и подлежащим испытанию на наличие бактериальных эндотоксинов в соответствии с требованиями Фармакопеи.

13. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

Если на стадии разработки показано, что новое лекарственное средство может оказывать воздействие на температуру тела, то для доказательства отсутствия бактериальных эндотоксинов можно использовать один из методов (от A до E). Особенно полезную информацию может предоставить количественный метод (B, C, D или E). В таком случае поступают в соответствии с указаниями п.п.11.1 и 11.2. Однако, если имеются признаки загрязнения образца пирогенными веществами, не являющимися эндотоксинами, необходимо получить информацию на основе более обширных испытаний.

СТАНДАРТ ЭНДОТОКСИНА И РЕАКТИВЫ

Допускают использование стандарта эндотоксина и лизата, калиброванных в ЭЕ. Рекомендуют использование стандарта эндотоксина и лизата от единого производителя. Обязательно наличие сертификата анализа стандарта эндотоксина с использованием данного лизата.

Допускают использование готовых: воды ЛАЛ, 0,1 М кислоты хлороводородной ЛАЛ и 0,1 М раствора натрия гидроксида ЛАЛ.

2.7. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.7.2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Активность антибиотиков определяют путем сравнения степени угнетения роста чувствительных микроорганизмов в результате воздействия испытуемого антибиотика и стандартного образца в известных концентрациях.

Стандартные образцы, используемые для количественного определения, представляют собой вещества, активность которых точно установлена в соответствии с международным стандартным препаратом.

Количественное определение следует проводить таким образом, чтобы иметь возможность подтвердить пригодность математической модели, на которой основан расчет активности. При использовании модели параллельных линий две линии, характеризующие зависимость «логарифм дозы – ответ» (или преобразованный ответ) для испытуемого и стандартного образцов, должны быть параллельны; зависимость должна быть линейной во всем диапазоне концентраций, используемых при расчетах. Выполнение этих условий следует подтвердить для заданного уровня вероятности, обычно P=0.05. Допускается использование других математических моделей, например, модели соотношения коэффициентов регрессии, при условии, что их пригодность обоснована.

При отсутствии других указаний в частной статье, при количественном определении активности доверительные интервалы (P =0.05) должны составлять не менее 95 % и не более 105 % от установленной активности.

Количественное определение проводят, используя метод А или метод В.

А. МЕТОД ДИФФУЗИИ

Питательную среду, рекомендованную для количественного определения, расплавляют и вносят в нее при соответствующей температуре, например, от 48 °С до 50 °С для вегетативных форм, определенное количество суспензии микроорганизмов, чувствительных к данному антибиотику. Количество суспензии должно быть таким, чтобы обеспечивать четкие, подходящего диаметра зоны угнетения роста тест-микроорганизма для всех концентраций антибиотика, используемых при количественном определении. Немедленно после внесения тест-микроорганизма питательную среду разливают в чашки Петри или большие прямоугольные чашки так, чтобы в них образовался однородный слой толщиной от 2 мм до 5 мм. Допускается разливать среду в два слоя, из которых инокулирован только верхний. Чашки следует хранить таким образом, чтобы до их использования не наблюдалось роста или гибели микроорганизмов и чтобы к моменту использования поверхность питательной среды была сухой.

Используя указанные в Табл. 2.7.2.-1 растворитель и буферный раствор, готовят растворы стандартного образца с известными концентрациями и растворы испытуемого антибиотика, предполагаемые концентрации которых не имеют существенных отличий от соответствующих концентраций стандартного образца. Растворы наносят на поверхность среды, используя стерильные цилиндры из фарфора, нержавеющей стали или другого подходящего материала, либо вносят растворы в лунки, подготовленные в плотной питательной среде. Во все цилиндры или лунки вносят равные объемы растворов. Допускается использовать стерильные диски из фильтровальной бумаги подходящего качества, которые пропитывают раствором стандартного образца и испытуемого лекарственного средства и помещают на поверхность питательной среды.

Для того чтобы иметь возможность оценить пригодность методики количественного определения, следует использовать не менее трех доз стандартного образца и трех соответствующих доз испытуемого антибиотика, имеющих предположительно ту же активность. Желательно, чтобы дозы составляли геометрическую прогрессию. При проведении устоявшихся количественных определений, для которых линейность системы была продемонстрирована на достаточно большом количестве трехдозных определений, допускается использовать двухдозный вариант по согласованию с компетентным уполномоченным органом. Однако во всех спорных случаях следует проводить количественное определение трехдозным методом, как описано выше.

На каждой чашке Петри или прямоугольной чашке растворы размещают в соответствии со статистически приемлемым планом. Исключение составляют маленькие чашки Петри, на которых невозможно разместить более шести растворов. Растворы испытуемого антибиотика и стандартного образца чередуют таким образом, чтобы исключить взаимодействие более концентрированных растворов.

Чашки инкубируют при подходящей температуре около 18 ч. Для уменьшения влияния разницы во времени между внесением растворов и для уточнения линии регрессии рекомендуется использовать предварительную диффузию при комнатной температуре или при температуре около 4 °С продолжительностью от 1 ч до 4 ч.

Измеряют диаметры круглых зон угнетения роста с точностью не менее 0.1 мм или их площади с соответствующей точностью и рассчитывают активность, используя подходящие статистические методы.

Число повторностей для одной дозы при каждом определении должно быть достаточным для обеспечения требуемой точности. Может быть проведено несколько определений, результаты которых объединяют при статистической обработке для достижения требуемой точности и подтверждения того, что активность испытуемого антибиотика не ниже допустимой минимальной активности.

В. ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД

В подходящую питательную среду вносят суспензию выбранных микроорганизмов, чувствительность которых к испытуемому антибиотику такова, что обеспечивает достаточно сильное угнетение их роста в условиях проведения испытания. Используют определенное количество суспензии, подбираемое таким образом, чтобы получить легко измеряемую опалесценцию по истечении инкубационного периода продолжительностью около 4 ч.

Среду используют немедленно после внесения в нее микроорганизмов.

Используя указанные в Табл. 2.7.2.-2 растворитель и буферный раствор, готовят растворы стандартного образца с известными концентрациями и растворы испытуемого антибиотика, предполагаемые концентрации которых не имеют существенных отличий от соответствующих концентраций стандартного образца. Для того чтобы иметь возможность оценить пригодность методики количественного определения, следует использовать не менее трех доз стандартного образца и трех соответствующих доз испытуемого антибиотика, имеющих предположительно ту же активность. Желательно, чтобы дозы составляли геометрическую прогрессию. При этом может потребоваться из большого числа доз выбрать три последовательные дозы, для которых зависимость «логарифм дозы – ответ» является линейной. Соответствующие дозы используют для стандартного образца и испытуемого антибиотика.

Равные объемы каждого из растворов вносят в одинаковые пробирки и прибавляют в каждую пробирку равные объемы инокулированной среды (например, 1 мл раствора и 9 мл среды). При проведении количественного определения тиротрицина прибавляют 0.1 мл раствора и 9.9 мл среды..

В то же время готовят две контрольных пробирки с инокулированной средой, не содержащей антибиотика, в одну из которых немедленно вносят 0.5 мл *формальдегида Р*. Эти пробирки используют для настройки оптического прибора, с помощью которого проводят измерения.

Все пробирки располагают в случайном порядке в виде латинского квадрата или случайного блока и помещают на водяную баню или другое подходящее устройство, позволяющее быстро довести пробирки до требуемой температуры инкубации. Пробирки выдерживают при этой температуре от 3 ч до 4 ч, обеспечивая однородность температуры и равное время инкубации для каждой пробирки.

По окончании периода инкубации останавливают рост микроорганизмов, прибавляя в каждую из пробирок 0.5 мл *формальдегида Р*, либо путем тепловой обработки и с помощью подходящего оптического прибора измеряют опалесценцию содержимого пробирок с точностью до третьей значащей цифры. Допускается использовать метод, позволяющий производить измерение опалесценции содержимого каждой пробирки по истечении строго определенного инкубационного периода, одинакового для всех пробирок.

Рассчитывают активность, используя соответствующие статистические методы.

Зависимость «логарифм дозы – ответ», преобразованный или не преобразованный, часто оказывается линейной лишь в очень ограниченном диапазоне концентраций. При расчетах активности следует использовать только этот интервал, который должен включать в себя, по крайней мере, три последовательные дозы, что необходимо для проверки линейности. При проведении устоявшихся количественных определений, для которых линейность системы была продемонстрирована на достаточно большом количестве трехдозных определений, допускается использовать двухдозный вариант по согласованию с компетентным уполномоченным органом. Однако во всех спорных случаях следует проводить количественное определение трехдозным методом, как описано выше.

Число повторностей для одной дозы при каждом определении должно быть достаточным для обеспечения требуемой точности. Может быть проведено несколько определений, результаты которых объединяют при статистической обработке для достижения требуемой точности и подтверждения того, что активность антибиотика не ниже требуемой допустимой минимальной активности.

Таблица 2.7.2.-1

Количественное определение методом диффузии

Антибиотик	**Стандартный образец**	**Растворитель для приготовления основного раствора**	**Буферный раствор (pH)**	**Тест-микроорганизм**	**Питательная среда и окончательное значение pH (±0.1)**	**Температура инкубации**
Амфотерицин В	*СО ГФ РК амфотерицина В*	*Диметилсульфоксид Р*	pH 10.5 (0.2 М)	*Saccaromyces cerevisiae* ATCC 9763 IP 1432-83	F - pH 6.1	35 °С - 37 °С
Бацитрацина цинковая соль	*СО ГФ РК бацитрацина цинковой соли*	*0.01 М кислота хлороводородная*	pH 7.0 (0.05 М)	*Micrococcus luteus* NCTC 7743 CIP 53.160 ATCC 10240	A - pH 7.0	35 °С – 39 °С
Блеомицина сульфат	*СО ГФ РК блеомицина сульфата*	*Вода Р*	pH 6.8 (0.1 М)	*Mycobacterium smegmatis* ATCC 607	G - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Ванкомицина гидрохлорид	*СО ГФ РК ванкомицина гидрохлорида*	*Вода Р*	pH 8.0	*Bacillus subtilis* NCTC 8236 CIP 52.62 ATCC 6633	A - pH 8.0	37 °С – 39 °С
Гентамицина сульфат	*СО ГФ РК гентамицина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus pumilus* NCTC 8241 CIP 76.18 *Staphylococcus epidermidis* NCIB 8853 CIP 68.21 ATCC 12228	A - pH 7.9 A - pH 7.9	35 °С - 39 °С 35 °С – 39 °С
Джозамицин	*СО ГФ РК джозамицина*	*Метанол Р (см. монографию)*	pH 5.6	*Bacillus subtilis* CIP 52.62 ATCC 6633 NCTC 10400	A - pH 6.6	35 °С – 37 °С
Джозамицина пропионат	*СО ГФ РК джозамицина пропионата*	*Метанол Р (см. монографию)*	pH 5.6	*Bacillus subtilis* CIP 52.62 ATCC 6633 NCTC 10400	A - pH 6.6	35 °С – 37 °С
Дигидрострептомицина сульфат	*СО ГФ РК дигидрострептомицина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus subtilis* NCTC 8236 CIP 1.83 *Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633	A - pH 7.9 A - pH 7.9	30 °С – 37 °С 30 °С – 37 °С
Канамицина моносульфат Канамицина сульфат кислый	*СО ГФ РК канамицина моносульфата*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633 *Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	A - pH 7.9 A - pH 7.9	30 °С – 37 °С 35 °С – 39 °С
Колистиметата натриевая соль	*СО ГФ РК колистиметата натриевой соли*	*Вода Р*	pH 6.0 (0.05 М)	*Bordetella bronchiseptica* NCTC 8344 CIP 53.157 ATCC 4617 *Escherichia coli* NCIB 8879 CIP 54.127 ATCC 10536	B - pH 7.3	35 °С – 39 °С

Неомицина сульфат	*СО ГФ РК неомицина сульфата для микробиологического анализа*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus pumilus* NCTC 8241 CIP 76.18 *Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633	E - pH 7.9 E - pH 7.9	30 °C – 37 °C 30 °C – 37 °C
Нетилмицина сульфат	*СО ГФ РК нетилмицина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0±0.1	*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P CIP 53.156	A - pH 7.9	32 °C – 35 °C
Нистатин	*СО ГФ РК Нистатина*	*Диметилформамид Р*	pH 6.0 (0.05 М), содержащий 5 % *(об/об) диметилформамида Р*	*Candida tropicalis* CIP 1433-83 NCYC 1393 *Saccaromyces cerevisiae* NCYC 87 CIP 1432-83 ATCC 9763	F - pH 6.0 F - pH 6.0	30 °C – 37 °C 30 °C – 32 °C
Рифамицина натриевая соль	*СО ГФ РК рифамицина натриевой соли*	*Метанол Р*	pH 7.0 (0.05 М)	*Micrococcus luteus* NCTC 8340 CIP 53.45 ATCC 9341	A - pH 6.6	35 °C – 39 °C
Спирамицин	*СО ГФ РК спирамицина*	*Метанол Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633	A - pH 7.9	30 °C – 32 °C
Стрептомицина сульфат	*СО ГФ РК стрептомицина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus subtilis* NCTC 8236 CIP 1.83 *Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633	A - pH 7.9 A - pH 7.9	30 °C – 37 °C 30 °C – 37 °C
Тилозин для ветеринарии Тилозина тартрат для ветеринарии	*СО ГФ РК тилозина*	2.5 % *(об/об)* раствор *метанола Р в 0.1 М фосфатном буферном растворе с pH 7.0 Р*	Смесь *метанола Р* и *0.1 М фосфатного буферного раствора с pH 8.0 Р* (40:60)	*Micrococcus luteus* NCTC 8340 CIP 53.45 ATCC 9341	A - pH 8.0	32 °C – 35 °C
Фрамицетина сульфат	*СО ГФ РК фрамицетина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0 (0.05 М)	*Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633 *Bacillus pumilus* NCTC 8241 CIP 76.18	E - pH 7.9 E - pH 7.9	30 °C – 37 °C 30 °C – 37 °C
Эритромицина эстолат	*СО ГФ РК эритромицина*	*Метанол Р* (см. монографии)	pH 8.0 (0.05М)	*Bacillus pumilus* NCTC 8241 CIP 76.18 *Bacillus subtilis* NCTC 10400 CIP 52.62 ATCC 6633	A - pH 7.9 A - pH 7.9	30 °C – 37 °C 30 °C – 37 °C

Таблица 2.7.2.-2

Количественное определение турбидиметрическим методом

Антибиотик	**Стандартный образец**	**Растворитель для приготовления основного раствора**	**Буферный раствор (pH)**	**Тест-микроорганизм**	**Питательная среда и окончательное значение pH (+0.1)**	**Температура инкубации**
Ванкомицина гидрохлорид	*СО ГФ РК ванкомицина гидрохлорида*	*Вода Р*	pH 8.0	*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P CIP 53.156	С - pH 7.0	37 °С – 39 °С
Гентамицина сульфат	*СО ГФ РК гентамицина сульфата*	*Вода Р*	pH 7.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Грамицидин	*СО ГФ РК грамицидина*	*Метанол Р*	pH 7.0 (для предотвращения адсорбции при разведении может быть добавлено поверхностно-активное вещество, например, 0.1 мг/мл *полисорбата-80 Р*)	*Enterococcus hirae* CIP 58.55 ATCC 10541 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Джозамицин	*СО ГФ РК джозамицина*	*Метанол Р (см. монографию)*	pH 5.6	*Staphylococcus aureus* CIP 53.156 ATCC 6538 P NCTC 7447	С - pH 8.0	35 °С – 37 °С
Джозамицина пропионат	*СО ГФ РК джозамицина пропионата*	*Метанол Р (см. монографию)*	pH 5.6	*Staphylococcus aureus* CIP 53.156 ATCC 6538 P NCTC 7447	С - pH 8.0	35 °С – 37 °С
Дигидрострептомицина сульфат	*СО ГФ РК дигидрострептомицина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0	*Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427 CIP 53.153 ATCC 10031	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Канамицина моносульфат Канамицина сульфат кислый	*СО ГФ РК канамицина моносульфата*	*Вода Р*	pH 8.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Колистиметата натриевая соль	*СО ГФ РК колистиметата натриевой соли*	*Вода Р*	pH 7.0	*Escherichia coli* NCIB 8666 CIP 2.83 ATCC 9637	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Неомицина сульфат	*СО ГФ РК неомицина сульфата для микробиологического анализа*	*Вода Р*	pH 8.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Рифамицина натриевая соль	*СО ГФ РК рифомицина натриевой*	*Метанол Р*	pH 7.0	*Escherichia coli* NCIB 8879 CIP 54.127 ATCC 10536	С - pH 7.0	35 °С – 37 °С
Спирамицин	*СО ГФ РК спиромицина*	*Метанол Р*	pH 7.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	С – pH 7.0	35 °С – 37 °С

Стрептомицина сульфат	*СО ГФ РК стрептомицина сульфат*	*Вода Р*	pH 8.0	*Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427 CIP 53.153 ATCC 10031	C - pH 7.0	35 °C – 37 °C
Тилозин для ветеринарии Тилозина тартрат для ветеринарии	*СО ГФ РК тилозина*	2.5 % раствор *(об/об) метанола Р* в *0.1 М фосфатном буферном растворе с pH 7.0 Р*	pH 7.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 6571 ATCC 9144 CIP 53.154	C - pH 7.0	37 °C
Тиротрицин	*СО ГФ РК грамицидина*	*Спирт этиловый Р*	*Спирт этиловый Р*	*Enterococcus hirae* ATCC 10541	C - pH 7.0	37 °C
Фрамицетина сульфат	*СО ГФ РК фрамицетина сульфата*	*Вода Р*	pH 8.0	*Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	C - pH 7.0	35 °C – 37 °C
Эритромицина эстолат Эритромицина этилсукцинат	*СО ГФ РК эритромицина*	*Метанол Р* (см. монографию)	pH 8.0	*Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427 CIP 53.153 ATCC 10031 *Staphylococcus aureus* NCTC 7447 CIP 53.156 ATCC 6538 P	D - pH 7.0 C - pH 7.0	35 °C – 37 °C 35 °C – 37 °C

Следующий раздел носит справочный и рекомендательный характер.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТЕСТ-МИКРООРГАНИЗМЫ

Ниже приведены рекомендуемые тест-микроорганизмы и условия их использования. Допускается использовать другие микроорганизмы, если доказана их чувствительность к испытуемому антибиотику, применяя подходящие питательные среды, подходящие условия инкубации и значения pH. Концентрации используемых растворов испытуемого антибиотика и стандартного образца следует подбирать таким образом, чтобы в условиях проведения испытания зависимость между логарифмом концентрации и ответом была линейной.

Приготовление инокулята

Bacillus cereus var. mycoides; Bacillus subtilis; Bacillus pumilus. Суспензии спор микроорганизмов готовят следующим образом.

Микроорганизмы выращивают при температуре от 35 °C до 37 °C в течение семи суток на поверхности подходящей питательной среды, содержащей 0.001 г/л *марганца(II) сульфата Р*. Выросшие на поверхности питательной среды микроорганизмы, находящиеся преимущественно в форме спор, смывают с помощью стерильной *воды Р*. Полученную суспензию спор прогревают в течение 30 мин при температуре 70 °C и разбавляют до подходящей концентрации спор, обычно от $10x10^6$ до $100x10^6$ спор в 1 мл. Суспензия спор может храниться в течение длительного времени при температуре не выше 4 °C.

Может быть использован другой способ приготовления суспензии спор. Микроорганизмы выращивают на среде С при температуре 26 °C от четырех суток до шести суток, затем, соблюдая правила асептики, прибавляют 0.001 г/л *марганца сульфата Р* и продолжают инкубацию в течение 48 ч. Микроскопически подтверждают образование спор в достаточном количестве (около 80 %) и центрифугируют суспензию. Полученный осадок повторно суспендируют в стерильной *воде Р*, создавая концентрацию от $10x10^6$ до $100x10^6$ спор в 1 мл, и прогревают в течение 30 мин при температуре 70 °C. Суспензию следует хранить при температуре не выше 4 °C.

Bordetella bronchiseptica. Тест-микроорганизмы выращивают на поверхности питательной среды В при температуре от 35 °C до 37 °C от 16 ч до 18 ч. Микроорганизмы, выросшие на поверхности питательной среды, смывают стерильной *водой Р* и разбавляют до получения подходящей опалесценции.

Staphylococcus aureus; Klebsiella pneumoniae; Escherichia coli; Micrococcus luteus; Staphylococcus epidermidis. Готовят, как описано выше для *B. bronchiseptica*, используя среду А и подбирая мутность, которая обеспечивает удовлетворительную зависимость «доза-ответ» при проведении турбидиметрического количественного определения или дает четкие зоны угнетения роста подходящего диаметра при проведении количественного определения методом диффузии.

Saccharomyces cerevisiae; Candida tropicalis. Микроорганизмы выращивают на поверхности среды F при температуре от 30 °C до 37 °C в течение 24 ч. Выросшие на поверхности среды микроорганизмы смы-

вают стерильным раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* и разбавляют до подходящей мутности тем же раствором.

БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

Буферные растворы со значениями pH от 5.8 до 8.0 готовят путем смешивания 50.0 мл *0.2 М раствора калия дигидрофосфата* с указанным в Табл. 2.7.2.-3 количеством *0.2 М раствора натрия гидроксида*. Объем доводят до 200.0 мл свежеприготовленной методом дистилляции *водой Р*.

Буферные растворы используют для количественного определения всех антибиотиков, перечисленных в Табл. 2.7.2.-1, за исключением блеомицина сульфата и амфотерицина В. Для приготовления буферного раствора (pH 6.8), необходимого для количественного определения блеомицина сульфата, 6.4 г *калия дигидрофосфата Р* и 18.9 г *динатрия гидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем до 1000 мл.

Для количественного определения амфотерицина В готовят 0.2 М фосфатный буферный раствор pH 10.5: 35 г *дикалия гидрофосфата Р* растворяют в 900 мл *воды Р*, прибавляют 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объем раствора *водой Р* до 1000 мл.

Таблица 2.7.2.-3

pH	**Объем *0.2 М раствор натрия гидроксида*, в миллилитрах**
5.8	3.72
6.0	5.70
6.2	8.60
6.4	12.60
6.6	17.80
6.8	23.65
7.0	29.63
7.2	35.00
7.4	39.50
7.6	42.80
7.8	45.20
8.0	46.80

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Для количественного определения антибиотиков используют питательные среды, приведенные ниже, или эквивалентные им.

Питательная среда А

Пептон	6 г
Панкреатический гидролизат казеина	4 г
Говяжий экстракт	1.5 г
Дрожжевой экстракт	3 г
Глюкозы моногидрат	1 г
Агар	15 г
Вода	до 1000 мл

Питательная среда В

Панкреатический гидролизат казеина	17 г
Папаиновый гидролизат соевых бобов	3 г
Натрия хлорид	5 г
Дикалия гидрофосфат	2.5 г
Глюкозы моногидрат	2.5 г
Агар	15 г
Полисорбат-80	10 г
Вода	до 1000 мл

Полисорбат-80 прибавляют к горячему раствору остальных ингредиентов после кипячения и непосредственно перед доведением раствора до требуемого объема.

Питательная среда С

Пептон	6 г
Говяжий экстракт	1.5 г
Дрожжевой экстракт	3 г
Натрия хлорид	3.5 г
Глюкозы моногидрат	1 г
Дикалия гидрофосфат	3.68 г
Натрия дигидрофосфат	1.32 г
Вода	до 1000 мл

Питательная среда D

Экстракт сердца	1.5 г
Дрожжевой экстракт	1.5 г
Казеин-пептон	5 г
Глюкозы моногидрат	1 г
Натрия хлорид	3.5 г
Дикалия гидрофосфат	3.68 г
Натрия дигидрофосфат	1.32 г
Натрия нитрат	2 г
Вода	до 1000 мл

Питательная среда Е

Пептон	5 г
Мясной экстракт	3 г
Динатрия гидрофосфат додекагидрат	26.9 г
Агар	10 г
Вода	до 1000 мл

Динатрия гидрофосфат прибавляют в виде стерильного раствора после стерилизации среды.

Питательная среда F

Пептон	9.4 г
Дрожжевой экстракт	4.7 г
Говяжий экстракт	2.4 г
Натрия хлорид	30.0 г
Глюкозы моногидрат	10.0 г
Агар	23.5 г
Вода	до 1000 мл

Питательная среда G

Глицерин	10 г
Пептон	10 г
Мясной экстракт	10 г
Натрия хлорид	3 г
Агар	15 г
Вода	до 1000 мл

pH после стерилизации 7.0 ± 0.1

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТЕСТ-МИКРООРГАНИЗМЫ И ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНОКУЛЯТА

Для количественного определения противогрибковых антибиотиков также допускается использование Candida utilis ЛИА-1.

ПРИМЕРЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Пример 1. Количественное определение Эритромицина в таблетках с содержанием эритромицина 200 мг

1.1. Метод турбидиметрии

Готовят основные и рабочие растворы эритромицина СО ГФ РК и испытуемого образца. Из каждого разведения раствора испытуемого образца и раствора эритромицина СО ГФ РК по 1 мл помещают в 9 мл инокулированной среды (не менее 3 пробирок на каждую концентрацию).

Одновременно готовят две контрольные пробирки, содержащие инокулированную среду без испытуемого образца. В одну пробирку сразу добавляют 0.5 мл 13 % раствора формальдегида, чтобы приостановить рост микроорганизмов. Контрольные пробирки используют для настройки спектрофотометра и для сравнения спектров поглощения.

Все пробирки выдерживают при комнатной температуре 30 мин, при необходимости на 15-20 мин выдерживают в ультразвуковой бане, затем помещают в водяную баню или термостат при 37 °С на 2 – 4 ч.

После инкубации для остановки роста микроорганизмов вносят в каждую пробирку по 0.5 мл 13 % раствора формальдегида.

Измеряют оптическую плотность контрольных и испытуемых растворов при длине волны 530 нм.

Таблица 1.1.1.

Схема приготовления растворов *СО ГФ РК эритромицина*

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, мкг/мл
1	10 мг *СО ГФ РК эритромицина* помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки спиртом метиловым и перемешивают.	1000
2	5 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	100
3	4 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	4
4	1 мл раствора 3 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.4
5	5 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	5

6	1 мл раствора 5 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.5
7	6 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	6
8	1 мл раствора 7 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.6
9	7 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	7
10	1 мл раствора 9 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.7
11	8 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают.	8
12	1 мл раствора 11 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.8

Таблица 1.1.2.

Схема приготовления растворов испытуемого образца

№ раствора	**Приготовление**	**Концентрация антибиотика, мкг/мл**
1	Взвешивают 10 таблеток, определяют среднюю массу, затем гомогенизируют до порошкообразного состояния. Готовят 4 равные навески, эквивалентные средней массе 1 таблетки и каждую навеску помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл спирта этилового 96 % и помещают на ультразвуковую мешалку. После обработки ультразвуком доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр.	1000
2	1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	10
3	6 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают. Помещают в 3 пробирки по 1 мл раствора.	0.6

Таблица 1.1.3.

Оптическая плотность растворов *СО ГФ РК эритромицина*

№ пробирок	Оптическая плотность при концентрации S 0.6 мкг/мл	Оптическая плотность при концентрации S 10 мкг/мл
1	0.38274	0.02394
2	0.38054	0.01901
3	0.39151	0.02052
	Сумма 1.15479	Сумма 0.06347
	Среднее 0.38493	Среднее 0.02115

Таблица 1.1.4.

Оптическая плотность растворов испытуемого образца таблеток эритромицина

№ пробирок	Оптическая плотность при концентрации U 0.6 мкг/мл	Оптическая плотность при концентрации U 10 мкг/мл
1	0.41176	0.07358
2	0.37450	0.07341
3	0.42586	0.07901
	Сумма 1.21212	Сумма 0.22600
	Среднее 0.40404	Среднее 0.07533

Таблица 1.1.5.

Оптическая плотность контрольного раствора

№ пробирок	Оптическая плотность контрольного раствора
1	0.71416
2	0.76604
3	0.99190
	Сумма 2.47210
	Среднее 0.82403

Расчет проводят по формуле:

$$\text{Активность} = \frac{A + B}{n} = \frac{-2{,}3 + (-6{,}5)}{2} = -4.4,$$

где

A – активность раствора образца низкой концентрации;

B – активность раствора образца высокой концентрации;

n – количество используемых концентраций.

$$A = \frac{S_L - U_L}{P} \times 100 = \frac{0.38493 - 0.40404}{0.82403} \times 100 = -2.3,$$

где

S_L – среднее значение оптической плотности растворов СО ГФ РК низкой концентрации;

U_L – среднее значение оптической плотности растворов испытуемого образца низкой концентрации;

P – оптическая плотность контрольного раствора.

$$B = \frac{S_H - U_H}{P} \times 100 = \frac{0.02115 - 0.07533}{0.82403} \times 100 = -6.5,$$

где

S_H – среднее значение оптической плотности растворов РСО высокой концентрации;

U_H – среднее значение оптической плотности растворов испытуемого образца высокой концентрации;

P – оптическая плотность контрольного раствора.

Содержание эритромицина (X):

100 – 4.4 = 95.6 %
200 мг – 100
X мг – 95.6

X = 192.2 мг

Пример 2. Количественное определение бензилпенициллина натриевой соли

2.1. Трехдозный метод диффузии в агар

Таблица 2.1.1.

Приготовление растворов *СО ГФ РК бензилпенициллина натриевой соли* с активностью 1650 ЕД/мг

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, ЕД/мл
1	К 10 мг *СО ГФ РК бензилпенициллина натриевой соли* прибавляют 16.50 мл фосфатного буферного раствора № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	1000
2	1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	2
3	100 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	1
4	100 мл раствора 3 помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	0.5

Таблица 2.1.2.

Приготовление растворов испытуемого образца

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, ЕД/мл
1	К 10 мг испытуемого образца прибавляют 10 мл фосфатного буферного раствора № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	1000
2	1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	2
3	100 мл раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	1
4	100 мл раствора 3 помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором № 1 с pH 6.8 и перемешивают.	0.5

Таблица 2.1.3.

Первый этап расчета

№ чашки	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов СО ГФ РК (S), мм	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов испытуемого образца (U), мм	Сумма диаметров зон задержки роста тест-микроба для каждого разведения растворов СО ГФ РК и испытуемого образца, мм ($\Sigma S_{1,2,3}$, $\Sigma U_{1,2,3}$)
1	21	20	
2	20	20	
3	19	20	S_1 = 21+20+19+20+20+23 = 123
4	20	23	
5	20	20	U_1 = 20+20+20+23+20+21 = 124
6	23	21	
1	23	25	
2	23	25	
3	23	23	S_2 = 23+23+23+24+24+28 = 145
4	24	24	
5	24	24	U_2 = 25+25+23+24+24+26 = 147
6	28	26	
1	28	28	
2	26	26	
3	30	28	S_3 = 28+26+30+28+29+28 = 169
4	28	28	
5	29	29	U_3 = 28+26+28+28+29+28 = 167
6	28	28	

Таблица 2.1.4.

Второй этап расчета

Сумма диаметров зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов СО ГФ РК и испытуемого образца всех разведений (Σ U, Σ S)	**Разница диаметров зон задержки роста тест-микроба высокой концентрации и низкой концентрации при внесении растворов СО ГФ РК и испытуемого образца (L_u, L_s)**
$U = U_1 + U_2 + U_3$ $U = 124+147+167 = 438$ $S = S_1 + S_2 + S_3$ $S = 123+145+169 = 437$	$L_u = U_3 - U_1$ $L_u = 167 - 124 = 43$ $L_s = S_3 - S_1$ $L_s = 169 - 123 = 46$

Полученные данные подставляют в формулу:

$$a_u = a_s R \frac{Y_u}{Y_s} = 1650 \text{ ЕД/мг} \times 1.01043728495 \times 1 = 1667.22 \text{ ЕД/мг},$$

где

a_u – активность испытуемого образца;

a_s – активность РСО;

$\frac{Y_u}{Y_s}$ – соотношение степеней разведения основных растворов СО ГФ РК и испытуемого образца.

$R = \text{antilg } M = \text{antilg } 0.00450936323 = 1.01043728495$,

где M – логарифм отношения активностей испытуемого образца и стандарта.

$$M = \lg \frac{A_u}{A_s} = \frac{4}{3} \times I \times \frac{U - S}{L_u + L_s} = \frac{4}{3} \times 0{,}301 \times \frac{438 - 437}{43 + 46} = 0.00450936323,$$

где

A_u и A_s – активности, соответствующие рабочим растворам;

I – логарифм соотношения концентраций;

U – сумма диаметров задержки роста зон высокой, средней, низкой концентрации испытуемого образца в миллиметрах;

S – сумма диаметров задержки роста зон высокой, средней, низкой концентрации стандартного образца миллиметрах;

L_u – разница диаметров задержки роста зон высокой и низкой концентрации испытуемого образца;

L_s – разница диаметров задержки роста зон высокой и низкой концентрации стандартного образца.

Активность препарата – 1667.22 ЕД/мг

Пример 3. Количественное определение мидекамицина ацетата в таблетках с содержанием 400 мг мидекамицина ацетата

3.1. Двухдозный метод диффузии в агар

Таблица 3.1.1.

Приготовление растворов *СО ГФ РК мидекамицина ацетата* с содержанием 999 мкг/мг (около 1000)

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, мкг/мл
1	К 20 мг *СО ГФ РК мидекамицина ацетата* прибавляют 10 мл спирта этилового 96 % и перемешивают.	2000
2	1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводят объем раствора до метки водой очищенной и перемешивают.	400
3	2 мл раствора 2 помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 18 мл фосфатного буферного раствора с pH 8.0 и перемешивают (раствор S_2).	40
4	5 мл раствора S_2 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают (раствор S_1).	20

Таблица 3.1.2.

Приготовление растворов испытуемого образца

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, мкг/мл
1	Взвешивают 20 таблеток, определяют среднюю массу, затем гомогенизируют до порошкообразного состояния. Навеску, равную средней массе 1 таблетки, эквивалетную содержанию 400 мг мидекамицина ацетата переносят в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 200 мл спирта этилового 96 %, взбалтывают в течение 1 ч, доводят объем раствора до метки водой очищенной и перемешивают.	400
2	2 мл раствора 2 помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 18 мл фосфатного буферного раствора с pH 8.0 и перемешивают (раствор T_2).	40
3	5 мл раствора T_2 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки фосфатным буферным раствором с pH 8.0 и перемешивают (раствор T_1).	20

Таблица 3.1.3.

Первый этап расчета

№ чашки	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов СО ГФ РК (S), мм	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов испытуемого образца (T), мм	Сумма диаметров зон задержки роста тест-микроба для каждого разведения растворов СО ГФ РК и испытуемого образца, мм ($\Sigma S_{1,2,}$, $\Sigma U_{1,2,}$)
1	25	22	S_1 = 25+25+25+23 = 98
2	25	22	Среднее = 24.50
3	25	23	T_1 = 22+22+23+22 = 89
4	23	22	Среднее = 22.25
1	26	25	S_2 = 26+26+27+25 = 104
2	26	26	Среднее = 26.00
3	27	25	T_2 = 25+26+25+24 = 100
4	25	24	Среднее = 25.00

Таблица 3.1.4.

Расчет среднеквадратичных отклонений S^2 диаметров зон лизиса

Обозначения растворов	Диаметр зон лизиса, мм	Среднее значение, мм	Разница между отдельными показателями и средним значением (d)	d^2	Среднеквадратичное отклонение (S^2). $S^2 = \Sigma d^2/\Sigma(n-1) = \Sigma d^2/4(n-1) = \Sigma d^2/20$, где n = 6
S_1 - раствор СО ГФ РК низкой концентрации	25	24.50	0.50	0.25	0.15
	25		0.50	0.25	
	25		0.50	0.25	
	23		-1.50	2.25	
S_2 - раствор СО ГФ РК высокой концентрации	26	26.00	0.00	0.00	0.10
	26		0.00	0.00	
	27		1.00	1.00	
	25		-1.00	1.00	
T_1 - раствор испытуемого образца низкой концентрации	22	22.25	-0.25	0.06	0.04
	22		-0.25	0.06	
	23		0.75	0.56	
	22		-0.25	0.06	
T_2 - раствор испытуемого образца высокой концентрации	25	25.00	0.00	0.00	0.10
	26		1.00	1.00	
	25		0.00	0.00	
	24		-1.00	1.00	

Основная расчетная формула:

$LAE = 2 + g_{ср} M/(1-g_{ср}) \pm t_T/b(1-g_{ср}) \times \sqrt{A(1-g_{ср})+B_{ср}M^2}$,

при $g_{ср}$ меньше 0.1 расчет производят по формуле: $LAE = 2 \pm t_T/b \times \sqrt{A+B_{ср}M^2}$

Содержание мидекамицина ацетата = 400 мг ± antilg LAE = 400 ± 1.98

где

LAE – логарифм предела погрешности.

$LAE = 2 \pm t_T/b \times \sqrt{A+B_{ср}M^2} = 0.29813620$

где

$g = Bt_T^2/b^2$

Рассчитывают g для всех концентраций и находят $g_{ср}$.

$g_{ср} = 0.0233368$

$M = F/b = -0.230176$

$F = (T_1+T_2-S_1-S_2)/2 = -1.625$

$b = E/I = 7.05980$

$E = (T_2 - T_1 + S_2 - S_1)/2 = 2.125$

I = 0.301 (логарифм отношения высокой и низкой концентрации антибиотика).

$t_T = 2.09$ если P=0.05 и $\Sigma(n-1) = 20$

$B = V_{ср}/I^2$

Рассчитывают B для всех концентраций, затем рассчитывают $B_{ср}$.

$B_{ср} = 0.266163$

$V = S^2/n$

Рассчитывают V для всех концентраций, затем рассчитывают V ср.

V ср =0.015205

Пример 4. Количественное определение грамицидина С в таблетках с активностью 1500 ЕД/табл с использованием стандартной кривой

4.1. Пятидозный метод диффузии в агар с расчетом активности по стандартной кривой

Таблица 4.1.1.

Приготовление растворов *СО ГФ РК грамицидина С* с активностью 1500 ЕД/мг

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, ЕД/мл
1	0.6 г (точная навеска) химически чистой глюкозы помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1.5 мл жидкого *СО ГФ РК грамицидина С,* перемешивают и прибавляют 8.5 мл спирта этилового 96 % и еще раз перемешивают в течение 2-3 мин. Полученную суспензию фильтруют через бумажный фильтр.	150
2	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 3 мл очищенной воды и перемешивают.	37.5
3	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 5 мл очищенной воды и перемешивают.	25.0 (контрольная концентрация)
4	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 6,5 мл очищенной воды и перемешивают.	20.0
5	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 9 мл очищенной воды и перемешивают.	15.0

Таблица 4.1.2.

Приготовление растворов испытуемого образца грамицидина С 1500 ЕД/мл

№ раствора	Приготовление	Концентрация антибиотика, ЕД/мл
1	1 таблетку растирают в порошок в ступке, прибавляют 10 мл спирта этилового 96 %, растирают в течение 2-3 мин. Полученную суспензию фильтруют через бумажный фильтр.	150
2	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 3 мл очищенной воды и перемешивают.	37.5
3	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 5 мл очищенной воды и перемешивают.	25.0
4	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 6,5 мл очищенной воды и перемешивают.	20.0
5	1 мл раствора 1 помещают в колбу, прибавляют 9 мл очищенной воды и перемешивают.	15.0

Таблица 4.1.3.

Первый этап расчета

Концентрация растворов S и U	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов СО ГФ РК (S), мм	Диаметры зон задержки роста тест-микроба при внесении растворов испытуемого образца (U), мм	Средние величины диаметров зон задержки роста тест-микроба для каждого разведения растворов СО ГФ РК и испытуемого образца, (S, U) мм
150	22,20,20,19,18	20,17,18,20,20	S_5 = 22+20+20+19 +18 = 99.0 / 5 = 19.8 U_5 = 20+17+18+20+20 = 95.0 / 5 = 19.0
37.5	17,16,15,14,14	18,15,14,13,14	S_4 = 17+16+15+14+14 = 76.0 / 5 = 15.2 U_4 = 18+15+14+13+14 = 74.0 / 5 = 14.8
25,0	13,15,13,12,12	13,13,14,13,13	S_3 = 13+13+14+13+13 = 65.0 / 5 = 13.0 U_3 = 13+15+13+12+12 = 65.0 / 5 = 13.0
20.0	15,15,13,13,14	13,12,11,13,11	S_2 = 15+15+13+13+14 = 70.0 / 5 = 14.0 U_2 = 13+12+11+13+11 = 60.0 / 5 = 12.0
15.0	13,14,14,13,13	11,11,10,10,10	S_1 = 13+14+13+13+14.5 = 67.5 / 5 = 13.5 U_1 = 11+10+10+11+10.5 = 52.5 / 5 = 10.5

Подставляют полученные данные в формулу:

$D\ min = (3\ S_1 + 2\ S_2 + S_3 - S_5)/5 = (3 \times 13.5 + 2 \times 14 + 13 - 19.8)/5 = 12.3$

$D\ max = (3\ S_5 + 2\ S_4 + S_3 - S_1)/5 = (3 \times 19.8 + 2 \times 15.2 + 13 - 13.5)/5 = 17.8$

Находят разность между средними величинами зон угнетения роста тест-микроба всех концентраций раствора испытуемого образца и раствора контрольной концентрации СО ГФ РК.

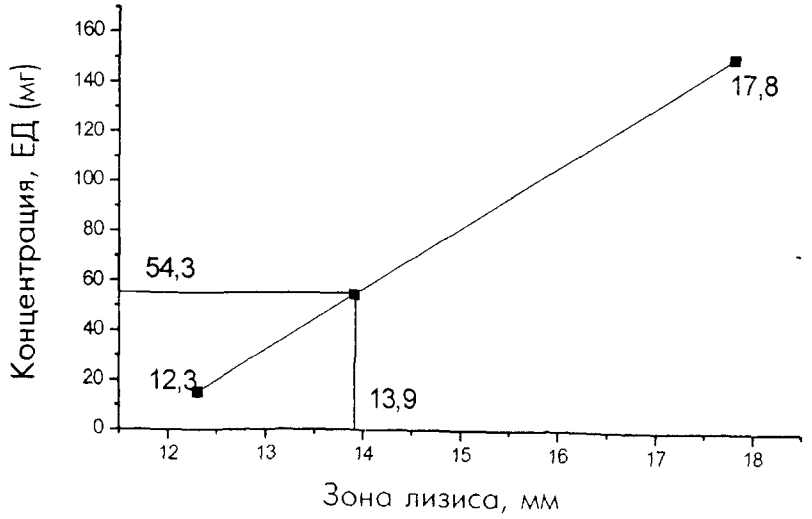
Таблица 4.1.4

Средние величины зон угнетения роста тест-микроба всех концентраций растворов испытуемого образца, мм	**Разница между средними величинами зон угнетения роста тест-микроба всех концентраций растворов испытуемого образца и раствором контрольной концентрации СО ГФ РК ($U_{5,4,3,2,1}$ - S_3), мм**
U_5 = 19.0	19.0 – 13.0 = 6.0
U_4 = 14.8	14.8 – 13.0 = 1.8
U_3 = 13.2	13.2 – 13.0 = 0.2
U_2 = 12.0	12.0 – 13.0 = - 1.0
U_1 = 10.5	10.5 – 13.0 = - 2.5
	Σ = 4.5
	Коэффициент поправки (Σ/5) = 0.9
	Σ S_3 и коэффициента поправки = 13.0 + 0.9 = 13.9

Строят стандартную кривую с полученными значениями Dmin, Dmax на полулогарифмической сетке, откладывая на оси абсцисс величины зон, на оси ординат – соответствующие им концентрации.

По стандартной кривой находят концентрацию, соответствующую величине зоны 13.9, которая равна 54.3.

4.1.5. Стандартная кривая



Активность СО ГФ РК делят на найденную на кривой концентрацию и находят степень разведения.

1500 ЕД : 54.3 = 27.6.

Концентрацию, найденную на кривой, умножают на степень разведения и находят активность грамицидина.

54.3 x 27.6 = 1498.68 ЕД/мл.

Затем находят содержание активного вещества в %

1500 ЕД - 100

1498.68 ЕД - X

X = 99.9

Содержание грамицидина С (X) в одной таблетке 99.9 %

2.8. МЕТОДЫ ФАРМАКОГНОЗИИ

2.8.1. ЗОЛА, НЕРАСТВОРИМАЯ В КИСЛОТЕ ХЛОРОВОДОРОДНОЙ

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной – это остаток, полученный после извлечения сульфатной или общей золы 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 *кислоты хлороводородной Р*, накрывают тигель часовым стеклом, смесь осторожно кипятят 10 мин, а затем охлаждают. Фильтруют через беззольный фильтр, промывают горячей *водой Р* до нейтрального значения pH фильтрата, сушат, а затем прокаливают докрасна, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Прокаливание проводят до постоянной массы. Разница между массами двух последовательных взвешиваний должна быть не более 1 мг.

2.8.2. ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ

Лекарственное растительное сырье не должно быть поражено плесенью и амбарными вредителями.

Наличие посторонних примесей не должно превышать 2 % *(м/м)* при отсутствии других указаний в частных статьях.

К посторонним примесям относят:
1) *Посторонние органы:* части того же растения, не соответствующие установленному описанию сырья;
2) *Посторонние компоненты:* иного, чем из самого растения, растительного или минерального происхождения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОРОННИХ ПРИМЕСЕЙ

Взвешивают от 100 г до 500 г *испытуемого сырья* или его минимальное количество в соответствии с указаниями в частной статье, раскладывают тонким слоем. Сырье проверяют на посторонние примеси путем визуального осмотра или с помощью лупы (6 х). Посторонние примеси отделяют, взвешивают и рассчитывают содержание примесей в процентах.

2.8.3. УСТЬИЦА И УСТЬИЧНЫЙ ИНДЕКС

УСТЬИЦА

Различают несколько типов устьиц, определяемых по форме и расположению околоустьичных клеток (см. *Рис.* 2.8.3.-1):

(1) *Аномоцитный* (или ранункулоидный) тип: в большинстве случаев устьица окружены неопределенным числом клеток, не отличающихся от клеток эпидермиса;

(2) *Анизоцитный* (или круциферoидный) – устьица обычно окружены тремя околоустьичными клетками, одна из которых значительно меньше остальных;

(3) *Диацитный* (или кариофиллоидный) – устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели;

(4) *Парацитный* (или рубиацеоидный) – с каждой стороны устьица параллельно продольной оси расположены по одной или более околоустьичных клеток.

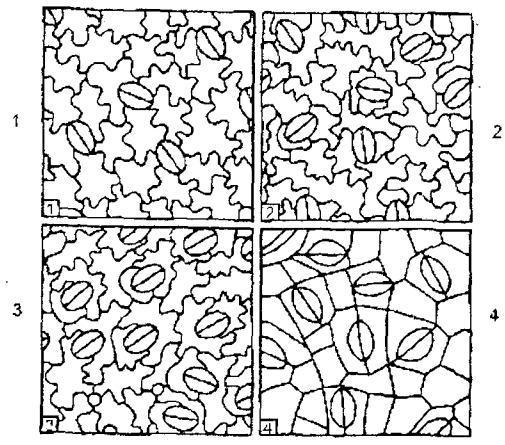


Рисунок 2.8.3.-1

УСТЬИЧНЫЙ ИНДЕКС

$$\text{устьичный индекс} = \frac{100 \times S}{E + S},$$

где

S - число устьиц на данной площади листа;

E - число эпидермальных клеток (включая трихомы) на той же площади листа.

Для каждого образца листа делают не менее 10 определений и рассчитывают среднее значение.

2.8.5. ВОДА В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

10 капель эфирного масла смешивают с 1 мл *сероуглерода Р*. Раствор должен быть прозрачным при стоянии.

2.8.6. 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 *96 % спирте Р*. Не должно происходить образование кристаллов в течение 30 мин, даже при охлаждении.

2.8.7. ЖИРНЫЕ МАСЛА И ОСМОЛИВШИЕСЯ ЭФИРЫ В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

1 каплю эфирного масла наносят на фильтровальную бумагу. Капля должна полностью испариться в течение 24 ч, не оставляя полупрозрачного или жирного пятна.

Допускается определение жирных и минеральных масел в эфирном масле следующим образом: 1 мл эфирного масла взбалтывают в пробирке с 10 мл *96 % спирта Р*, при этом не должно наблюдаться помутнение раствора и образование жирных капель.

2.8.8. ЗАПАХ И ВКУС ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Смесь 3 капель эфирного масла и 5 мл *90 % спирта этилового Р (об/об)* перемешивают с 10 г измельченной в порошок *сахарозы Р*. Вкус и запах должны быть такими же, как и у растения или частей растения, из которых получено эфирное масло.

Допускается проводить определение запаха эфирного масла следующим образом: 2 капли эфирного масла наносят на полоску фильтровальной бумаги длиной 12 см и шириной 5 см и сравнивают запах испытуемой субстанции с запахом контрольного образца через каждые 15 мин. Запах испытуемой субстанции не должен отличаться от запаха контрольного образца в течение 1 ч.

2.8.9. ОСТАТОК ПОСЛЕ ВЫПАРИВАНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Остаток представляет собой часть эфирного масла, остающейся после выпаривания на водяной бане в нижеуказанных условиях.

Оборудование (Рис. 2.8.9.-1) включает:
- водяную баню с крышкой, имеющей отверстие диаметром 70 мм;
- выпарительную чашку, изготовленную из термостойкого стекла, инертного по отношению к содержимому чашки;
- эксикатор.

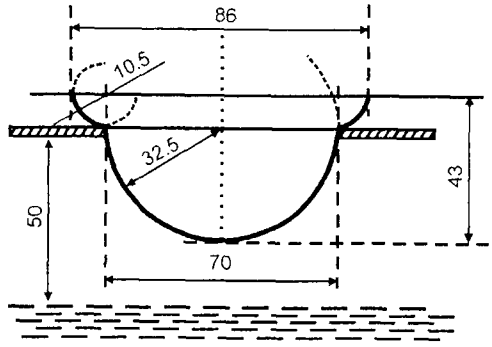


Рисунок 2.8.9.-1.

Размеры даны в миллиметрах

Методика. Выпарительную чашку нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При отсутствии других указаний в выпарительной чашке взвешивают 5.00 г эфирного масла и нагревают на кипящей водяной бане в течение времени, указанного в частной статье. Чашку помещают в эксикатор, охлаждают и взвешивают. Во время опыта уровень воды в бане должен быть примерно на 50 мм ниже уровня крышки.

2.8.10. РАСТВОРИМОСТЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В СПИРТЕ

1 мл эфирного масла помещают в цилиндр вместимостью 25 мл или 30 мл с притертой пробкой. Цилиндр помещают в термостат при температуре 20 ± 0.2 °С.

Из бюретки вместимостью не менее 20 мл прибавляют по 0.1 мл спирта, крепость которого указана в частной статье, до полного растворения эфирного масла, затем при постоянном и энергичном встряхивании приливают порциями по 0.5 мл весь объем 20 мл. В том случае, если до прибавления 20 мл спирта получают непрозрачный или опалесцирующий раствор, то фиксируют либо объем спирта, при добавлении которого наблюдается помутнение или опалесценция раствора, либо объем спирта, при добавлении которого мутность исчезает.

В случае, если при добавлении 20 мл спирта заданной концентрации не получают прозрачный раствор, то опыт повторяют, используя спирт с большей концентрацией.

Считают, что эфирное масло «растворимо в объеме спирта *n* или большем объеме спирта крепостью *t*» тогда, когда раствор, прозрачный в объеме *n*, остается таким же прозрачным по сравнению с раствором неразбавленного масла в 20 мл спирта той же крепости.

Считают, что эфирное масло «растворимо в объеме спирта *n* заданной крепости *t*, который мутнеет при разбавлении» тогда, когда раствор прозрачный в объеме *n* становится непрозрачным в объеме n_1 (n_1 меньше 20) и остается таким же после прибавления 20 объемов спирта той же крепости.

Эфирное масло считают «растворимым в объеме спирта *n* заданной крепости *t* с помутнением в пределах между объемами n_1 и n_2» тогда, когда раствор прозрачный в объеме *n* становится непрозрачный в объеме n_1 (n_1 меньше 20) и остается таким же после прибавления всего объема спирта n_2 той же крепости (n_2 меньше 20), а затем становится прозрачным.

Эфирное масло считают «растворимым с опалесценцией» тогда, когда спиртовый раствор приобретает такой же голубоватый оттенок, что и свежеприготовленный стандарт опалесценции. Приготовление стандарта опалесценции: смешивают 0.5 мл *раствора серебра нитрата Р* и 0.05 мл *кислоты азотной Р*, прибавляют 50 мл раствора 12 г/л *натрия хлорида Р* и смесь оставляют на 5 мин в защищенном от света месте.

В спецификацию качества эфирных масел наряду с вышеуказанными показателями должны быть включены нижеприведенные числовые показатели.

Плотность. Определение проводят в соответствии с разделом *(2.2.5)*.

Оптическое вращение. Определение проводят в соответствии с разделом *(2.2.7)*.

Показатель преломления. Определение проводят в соответствии с разделом *(2.2.6)*.

Кислотное число определяют в соответствии с разделом *(2.5.1)* в навеске от 1.5 г до 2.0 г эфирного масла, взятой с точностью до 0.01 г и растворенной в 5 мл *96 % спирта Р*.

Эфирное число определяют в соответствии с разделом *(2.5.2)*. Допускается определение эфирного числа по нижеприведенной методике.

К раствору, полученному после определения кислотного числа, прибавляют 20 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*, нагревают в течение 1 ч с момента закипания на водяной бане с воздушным холодильником, длина трубки которого 1 м и диаметр 10 мм. Раствор разбавляют 100 мл *воды Р* и избыток калия гидроксида оттитровывают *0.25 М раствором кислоты серной*, используя в качестве индикатора фенолфталеин.

Эфирное число *(X)* рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{28.05 \cdot V}{m},$$

где

V – объем *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*, израсходованный на титрование, в миллилитрах;

m – масса навески эфирного масла в граммах;

28.05 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*.

Эфирное число после ацетилирования обозначает количество калия гидроксида в миллиграммах, необходимое для омыления суммы сложных эфиров, содержащихся в 1 г масла изначально и образовавшихся при ацетилировании.

Помещают 10 г эфирного масла в специальную колбу для ацетилирования с пришлифованным воздушным холодильником, прибавляют 10 мл *уксусного ангидрида Р*, около 2 г *натрия ацетата безводного Р*. Смесь кипятят на песчаной бане в течение 2 ч, охлаждают, затем прибавляют 20 мл *воды Р* и нагревают на водяной бане при частом взбалтывании в течение 15 мин. Смесь переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, отделяют слой масла. Сначала масло 4-5 раз промывают путем взбалтывания с 50 мл *раствора натрия хлорида насыщенного Р* до нейтральной реакции промывных вод с индикатором метиловым оранжевым, затем дважды *водой Р* по 20 мл для удаления следов натрия хлорида. Масло обезвоживают *натрия сульфатом безводным Р* (около 3 г) и фильтруют.

1-2 г полученного масла взвешивают в конической колбе с точностью до 0.001 г, затем растворяют в 5 мл *96 % спирта Р*, нейтрализуют *0.5 М раствором калия гидроксида спиртовым* и определяют эфирное число по вышеприведенной методике.

Эфирное число после ацетилирования *(X_1)* рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{28.05 \cdot V_1}{m_1},$$

где

V_1 – объем *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового*, израсходованный на омыление эфиров после ацетилирования, в миллилитрах;

m_1 – масса навески масла в граммах;

28.05 – количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового.*

2.8.11 КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 1,8-ЦИНЕОЛА В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

В сухую пробирку помещают 3.00 г масла, предварительно высушенного над *натрия сульфатом безводным Р*, и 2.10 г расплавленного *крезола Р*. Пробирку помещают в прибор для определения температуры затвердевания *(2.2.18)* и охлаждают при постоянном перемешивании.

С момента начала кристаллизации наблюдается небольшое повышение температуры. Отмечают наиболее высокую температуру кристаллизации (t_1).

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, чем температура 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, полученных 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 *крезола Р*. Если температура t_2 ниже 27.4 °С, то определение повторяют после добавления 5.10 г комплекса.

Содержание цинеола, соответствующее наиболее высокой наблюдаемой температуре (t_2), дано в Табл. 2.8.11.-1.

При добавлении 5.10 г комплекса, содержание цинеола *(X)* в массовых процентах *(м/м)* рассчитывают по формуле:

$$X = 2(A-50),$$

где

A – значение, найденное в Табл. *2.8.11.-1.*

Содержание цинеола, соответствующее наиболее высокой наблюдаемой температуре (t_2), определяют, при необходимости, путем интерполяции.

Таблица 2.8.11.-1.

t_2°C	цинеол % (м/м)	t_2°C	цинеол % (м/м)	t_2°C	цинеол % (м/м)	t_2°C	цинеол % (м/м)
24	45.5	32	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

Количественное определение 1,8-цинеола в эфирных маслах

2,5 мл эфирного масла растворяют в *хлороформе Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 3.5 м х 2.0 мм, заполненная силанизированным ДМЦС, пропитанным 5 % SILICONE SE – 30 или аналогичная;
- газ-носитель А: *аргон Р*;
- газ-носитель В: смесь газов *аргон Р – водород для хроматографии Р* - воздух (1:1:10);
- *скорость газа-носителя* 30 мл/мин;
- режим программирования температуры от 65 °С до 250 °С со скоростью 4 °С/мин;
- температура испарителя 260 °С;
- температура детектора 240 °С;

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора и 1 мкл хлороформа.

Содержание 1,8 цинеола *(X)* в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_x \cdot 100}{\Sigma S_x},$$

где

S_i – площадь пика 1,8 цинеола;

ΣS_i – сумма площадей всех пиков, отличных от пиков хлороформа.

Содержание $C_{10}H_{18}O$ (1,8-цинеола) в эфирном масле должно быть не менее 98.0 % и не более 100.0 %.

2.8.12.ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье проводят путем перегонки с водяным паром в специальных приборах в условиях, описанных ниже. Дистиллят собирают в градуированную трубку, используя ксилол для поглощения эфирного масла; водная фаза автоматически возвращается в перегонную колбу.

Прибор. Составными частями прибора являются:

(a) подходящая круглодонная колба с коротким шлифованным горлышком с внутренним диаметром в широкой ее части около 29 мм;

(b) конденсирующая система (см. Рис. 2.8.12.-1), плотно присоединенная к колбе; различные части системы соединены путем их сплавления в единое целое; используют стекло с низким коэффициентом расширения;

- пробка *K'*, имеющая отверстие для выравнивания внутреннего давления системы с атмосферным давлением, трубка *K* также имеет отверстие диаметром 1 мм, которое должно совпадать с отверстием пробки; широкий конец трубки *K* шлифованный и имеет внутренний диаметр 10 мм;
- грушеобразное расширение *J* вместимостью 3 мл;
- градуированная трубка *JL* с ценой деления 0.01 мл;
- шарообразное расширение *L* вместимостью 2 мл;
- трехходовой кран *M*;
- место соединения *B*, расположенное на 20 мм выше самого верхнего деления градуированной трубки;

(c) вертикальный штатив с горизонтальным кольцом, покрытым изоляционным материалом.

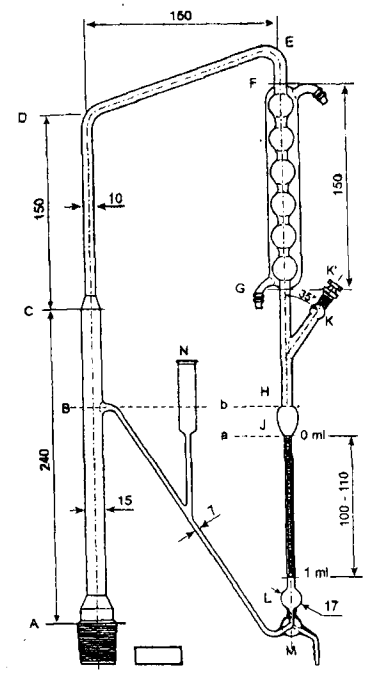


Рисунок 2.8.12.-1.

Прибор для определения эфирных масел в лекарственном растительном сырье

Размеры даны в миллиметрах

Методика. Используют тщательно очищенный прибор. Количественное определение проводят в соответствии с природой испытуемого лекарственного растительного сырья. Указанный в частной статье объем перегоняемой жидкости вместе с несколькими кусочками пористого фарфора помещают в колбу, которую затем присоединяют к конденсирующей системе. Через воронкообразное расширение *N* приливают *воду P* до тех пор, пока ее уровень не достигнет уровня *B*. Вынимают пробку *K'* и приливают указанное в частной статье количество *ксилола P* с помощью пипетки, опустив ее кончик на дно трубки *K*. Трубку *K* закрывают пробкой *K'*, убедившись, что отверстия совмещены. Жидкость нагревают в колбе до кипения и устанавливают скорость перегонки 2-3 мл/мин при отсутствии других указаний.

Для определения скорости перегонки в процессе опыта уровень воды понижают с помощью трехходового крана до тех пор, пока мениск не опустится до нижней отметки (a) (см. Рис. 2.8.12.-2). Закрывают кран и засекают время, необходимое для достижения жидкостью уровня верхней отметки (b). Открывают кран и продолжают перегонку, регулируя скорость перегонки изменением температуры нагревания. Через 30 мин

прекращают нагревание и по истечении не менее 10 мин определяют объем ксилола в градуированной трубке.

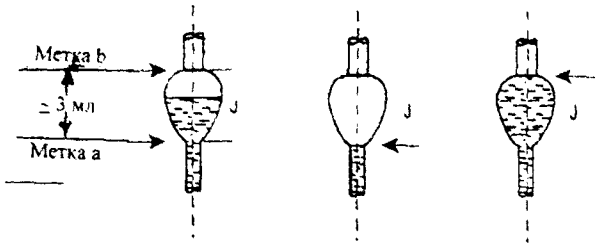


Рисунок 2.8.12.-2

Помещают в колбу указанное в частной статье количество сырья и продолжают перегонку в соответствии с указанными выше скоростью перегонки 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 розность представляет собой количество эфирного масла в массе взятого сырья. Результат рассчитывают в миллилитрах на килограмм сырья.

При использовании эфирного масла для других аналитических целей не содержащая воду смесь ксилола и эфирного масла может быть извлечена следующим образом: вынимают пробку *K* и вносят 0.1 мл раствора 0.1 г/л *натрия флуоресцената Р* и 0.5 мл *воды Р*. С помощью трехходового крана смесь ксилола и эфирного масла спускают в шарообразное расширение *L* и оставляют на 5 мин, затем медленно опускают смесь до уровня крана *M*. Кран открывают против часовой стрелки таким образом, чтобы вода вытекла из соединительной трубки *BM*. Трубку промывают *ацетоном Р* и небольшим количеством *толуола Р*, вводимых через воронкообразное расширение *N*. Поворачивают кран против часовой стрелки и сливают смесь ксилола и эфирного масла в соответствующий сосуд.

Допускается определение содержания эфирного масла одним из нижеописанных методов.

Метод 1. Для определения эфирного масла используют прибор, изображенный на Рис.1. Навеску измельченного сырья помещают в широкогорлую круглодонную или плоскодонную колбу *а* вместимостью 1000 мл, приливают 300 мл *воды Р* и закрывают резиновой пробкой *б* с обратным шариковым холодильником *в*. В пробке снизу укрепляют металлические крючки, на которые при помощи 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 статье.

Объем масла в градуированной части приемника измеряют после окончания перегонки 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 *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

где

V — объем эфирного масла в миллилитрах;

m — масса сырья в граммах;

W — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

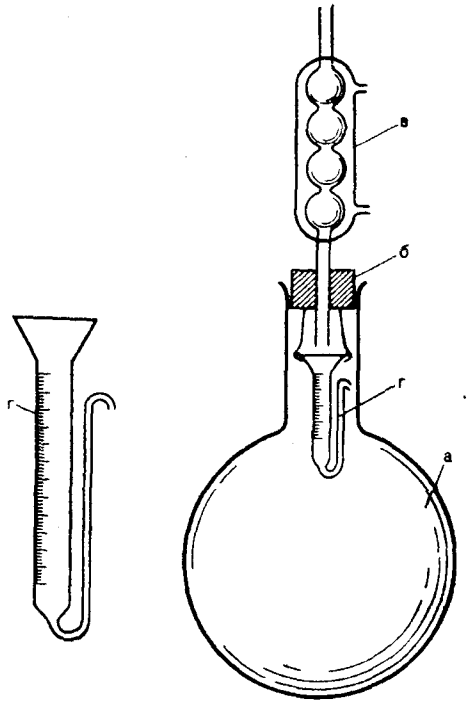


Рисунок 1.

Прибор для определения содержания эфирного масла методом 1

Метод 2. Для определения эфирного масла используют прибор, изображенный на Рис. 2. Прибор состоит из круглодонной колбы *а* вместимостью 1000 мл, паропроводной изогнутой трубки *б*, холодильника *в*, градуированной трубки приемника *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* с внутренним диаметром 4.5-5 мм, длиной 450 мм и воронку *к* 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, приливают 300 мл *воды Р*, затем колбу присоединяют к паропроводной трубке, заполняют водой градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой. Колбу с содержимым нагревают и кипятят с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляет 60-65 капель в 1 мин в течение времени, указанного в частной статье.

Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят таким образом, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки приемника, затем через 5 мин измеряют объем масла.

Содержание эфирного масла *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

где

V — объем эфирного масла в миллилитрах;

m — масса сырья в граммах;

W — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Метод 3. Для определения эфирного масла используют прибор, изображенный на Рис. 2. Навеску измельченного сырья помещают в колбу, приливают 300 мл *воды Р*, затем 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 точно отмеренный объем декалина (около 0.5мл), опуская для этого уровень жидкости в градуированную часть трубки. Далее поступают в соответствии с указаниями в методе 2.

Содержание эфирного масла *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

где

V—объем раствора масла в декалине в миллилитрах;

V_1 — объем декалина в миллилитрах;

m — масса сырья в граммах;

W — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

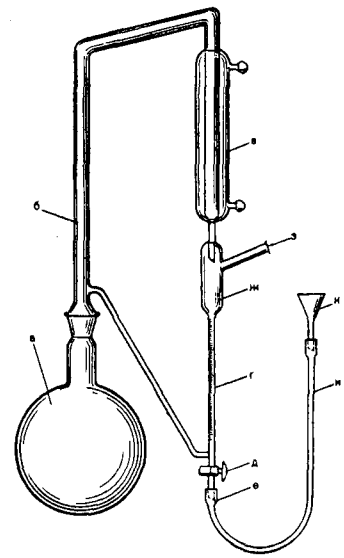


Рисунок 2.

Прибор для определения содержания эфирного масла методами 2 и 3

Метод 4. Для определения эфирного масла используют прибор, изображенный на Рис. 3. 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 длиной 450 мм с внутренним диаметром 4.5-5 мм и воронку с диаметром 30-40 мм.

Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15-20 мин. После 6-8 определе-

ний прибор последовательно промывают *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 и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой, до тех пор, пока в нижней воронкообразной части отстойника не наберется слой воды высотой 8–12 мм. Во время перегонки данный уровень воды должен оставаться без изменения. Колбу с содержимым нагревают и кипятят в течение времени, указанного в частной статье. Во время перегонки температура в отстойнике не должна превышать 25 °С. Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят таким образом, чтобы эфирное масло заполнило градуированную часть трубки. Через 5 мин измеряют объем эфирного масла.

Содержание эфирного масла *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

где

V — объем эфирного масла в миллилитрах;

m — масса сырья в граммах;

W — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

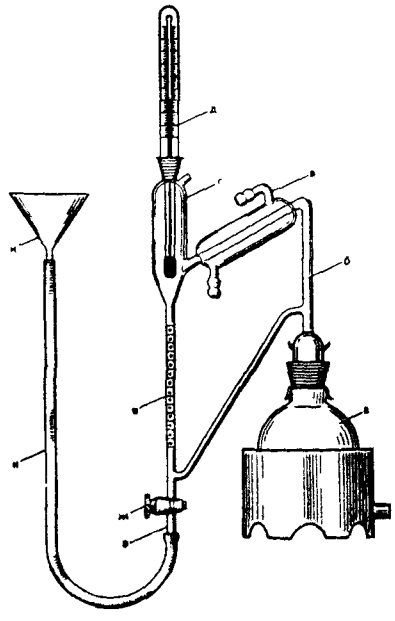


Рисунок 3.

Прибор для определения содержания эфирного масла методом 4

2.8.14. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАНИНОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Все процессы экстракции и разбавления проводят в защищенном от света месте.

При анализе лекарственного растительного сырья или сухого экстракта указанное в частной статье количество измельченного сырья (180) или экстракта помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, приливают 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 мл. После осаждения твердых частиц жидкость фильтруют через бумажный фильтр диаметром 125 мм. Первые 50 мл фильтрата отбрасывают.

При анализе жидкого экстракта или настойки указанное в частной статье количество жидкого экстракта или настойки разбавляют *водой Р* до объема 250 мл. Смесь фильтруют через бумажный фильтр диаметром 125 мм. Первые 50 мл фильтрата отбрасывают.

Общее содержание полифенолов. 5.0 мл фильтрата доводят *водой Р* до объема 25.0 мл. К 2.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива 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 (D_1) полученного раствора *(2.2.25)* при длине волны 760 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Полифенолы, не адсорбирующиеся на кожном порошке.

К 10.0 мл фильтрата прибавляют 0.10 г *СО ГФ РК 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 реактива 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 *(2.2.25)* полученного раствора при длине волны 760 нм (D_2), используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Стандарт. 50.0 мг *пирогаллола Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием. 5.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100.0 мл. К 2.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива Р*, 10.0 мл *воды Р*, пере-

мешивают и доводят раствором 290 г/л *натрия карбоната Р* до объема 25.0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* полученного раствора при длине волны 760 нм *(D_3)*, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

Содержание танина *(X)* в процентах в пересчете на пирогаллол рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{62.5 \cdot (D_1 - D_2) \cdot m_2}{D_3 \cdot m_1},$$

где

m_1 – масса испытуемого образца в граммах;

m_2 - масса пирогаллола в граммах.

Допускается определение содержания дубильных веществ по нижеприведенной методике.

Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья, просеянного через сито с диаметром отверстий 3 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, приливают 250 мл нагретой до кипения *воды Р*, кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Жидкость охлаждают, затем фильтруют через вату около 100.0 мл раствора в коническую колбу вместимостью 200-250 мл. Отбирают пипеткой 25.0 мл полученного раствора в колбу вместимостью 750 мл, приливают 500.0 мл *воды Р*, 25.0 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании *0.02 М раствором калия перманганата Р* до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание дубильных веществ *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0.004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где

V - объем *0.02 М раствора калия перманганата Р*, израсходованного на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

V_1 - объема *0.02 М раствора калия перманганата Р*, израсходованного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

0.004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл *0.02 М раствора калия перманганата Р* в пересчете на танин, в граммах;

m - масса сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

2.8.15. ПОКАЗАТЕЛЬ ГОРЕЧИ

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 200000.

Определение корректирующего фактора

В список экспертов должно быть включено 6 человек. Перед испытанием следует прополоскать рот *водой Р.*

При испытании горечи для коррекции индивидуальной чувствительности вкуса для каждого эксперта определяют корректирующий фактор.

Исходный раствор. 0.100 г *хинина гидрохлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят серию разведений, помещая в первую пробирку 3.6 мл исходного раствора, а затем, увеличивая объем в последующих пробирках каждый раз на 0.2 мл, доводят объем исходного раствора в последней пробирке до 5.8 мл. Объем раствора в каждой пробирке доводят *водой Р* до 100.0 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.

Корректирующий фактор *k* для каждого эксперта рассчитывают по формуле:

$$k = \frac{n}{5.00},$$

где

n – количество миллилитров исходного раствора, вкус горечи которого определяет эксперт в растворе с наименьшей концентрацией при разведении.

Лица, не способные определить вкус горечи в растворе сравнения, приготовленного из 5.8 мл исходного раствора, должны быть исключены из списка экспертов.

Приготовление образца

При необходимости образец растирают в порошок (710). К 1.0 г образца прибавляют 100 мл кипящей *воды Р*, нагревают на водяной бане 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 = 10000)

20.0 мл раствора С-3 разводят *водой Р* до 100 мл: С-3А (СР = 50000)

10.0 мл раствора С-3 разводят *водой Р* до 100 мл: С-4 (СР = 100000)

Начиная с разведения С-4, каждый эксперт определяет раствор той степени разведения, при которой ощущается горечь. Данный раствор обозначают буквой D, а его СР - буквой Y.

Исходя из раствора D, готовят следующую последовательность разведений:

Раствор D (мл)	1.2	1.5	2.0	3.0	6.0	8.0
Вода Р	8.8	8.5	8.0	7.0	4.0	2.0

Определяют количество миллилитров раствора D, которое при разведении *водой Р* до 10.0 мл имеет вкус горечи (X).

Рассчитывают показатель горечи для каждого эксперта по формуле:

$$\left(\frac{Y \cdot k}{X \cdot 0.1}\right)$$

Вычисляют показатель горечи образца как среднее значение показателей горечи для каждого члена комиссии.

2.8.16. СУХОЙ ОСТАТОК ЭКСТРАКТОВ

В плоскодонную чашку диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм быстро вносят 2.00 г или 2.0 мл испытуемого экстракта. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при 100-105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора (V) оксидом Р* или *силикагелем безводным Р* и взвешивают. Результат рассчитывают в массовых процентах или в граммах на литр.

2.8.17. ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ ЭКСТРАКТОВ

В плоскодонной чашке диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм быстро взвешивают 0.50 г испытуемого экстракта. Сушат в сушильном шкафу при 100-105 °С в течение 3 часов, охлаждают в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* или *силикагелем безводным Р*, затем взвешивают. Результат рассчитывают в массовых процентах.

2.9. ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.9.1. РАСПАДАЕМОСТЬ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки или капсулы в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Образцы считают распавшимися, когда на сетке:

а) нет остатка;

в) есть остаток, состоящий из мягкой массы, не имеющей ощутимо твердого несмачиваемого ядра;

с) есть только фрагменты покрытия (таблетки), или только фрагменты оболочки на сетке, или, если были использованы диски, фрагменты оболочки, прилипшие к нижней поверхности диска (капсулы).

ТЕСТ А – ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ НОРМАЛЬНОГО РАЗМЕРА

Для таблеток и капсул, длина которых не более 18 мм используется оборудование А. Для таблеток и капсул большого размера используется оборудование В.

Оборудование. Главная часть оборудования (см. Рис. 2.9.1.-1) состоит из жесткой корзинки с сетчатым дном-подставкой (корзинка), поддерживающей шесть цилиндрических прозрачных трубок длиной (77.5 ± 2.5) мм с внутренним диаметром 21.5 мм и толщиной стенки около 2 мм. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском диаметром (20.7 ± 0.15) мм и толщиной (9.5 ± 0.15) мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с относительной плотностью от 1.18 до 1.20 или массой 3.0 ± 0.2 г. В каждом диске просверлены пять отверстий диаметром 2 мм, одно из них расположено в центре диска, остальные четыре - равномерно по кругу радиусом 6 мм от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны четыре равноотстоящих друг от друга выемки так, что на верхней поверхности диска они имеют ширину 9.5 мм и глубину 2.55 мм, по нижней поверхности имеют форму квадрата со стороной 1.6 мм. Трубки удерживаются вертикально двумя отдельными и накладными жесткими пластиковыми тарелками диаметром 90 мм, толщиной 6 мм с шестью отверстиями. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка из нержавеющей стальной проволоки диаметром 0.635 мм, с размером отверстий 2.00 мм. Пластины удерживаются жестко на расстоянии 77.5 мм 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 плавно с постоянной частотой в пределах 28-32 цикла в минуту на расстояние от 50 мм до 60 мм.

Корзинку подвешивают в жидкость, указанную в соответствующих общих и частных статьях, в подходящем сосуде, предпочтительно в стакане вместимостью 1 л. Объем жидкости должен быть таким, что, когда корзинка находится в крайнем верхнем положении, сетка должна быть, как минимум, на 15 мм ниже поверхности жидкости; когда же корзинка находится в самом нижнем положении, сетка должна быть на 25 мм выше дна сосуда, а верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью жидкости. Температуру жидкости от 35 °С до 39 °С поддерживают при помощи подходящего устройства.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволочной сетки.

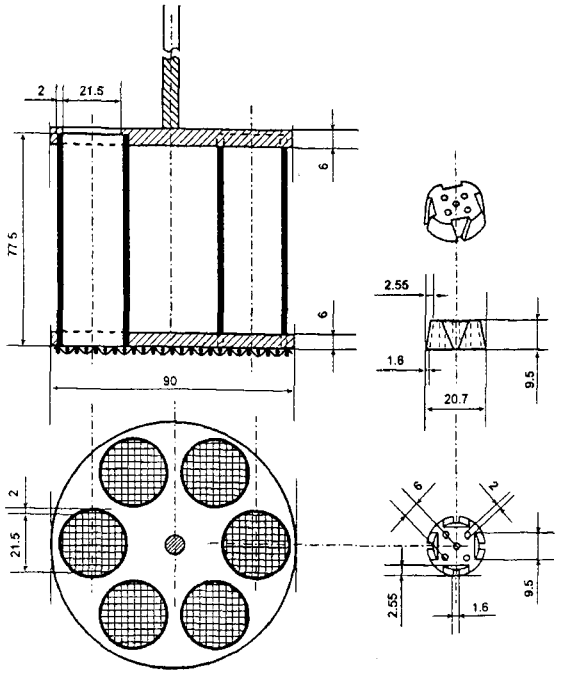


Рисунок 2.9.1.-1

Размеры указаны в миллиметрах

Методика. В каждую из шести трубок помещают одну таблетку или капсулу и, если указано, помещают диск; подвешивают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных статьях.

Включают прибор, по истечении указанного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток или капсул. Препарат выдерживает испытание, если все таблетки или капсулы распались.

ТЕСТ В – ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ БОЛЬШОГО РАЗМЕРА

Оборудование. Главная часть оборудования (см. Рис. 2.9.1.-2) представляет собой жесткую корзинку с сетчатым дном – подставкой, поддерживающей 3 цилиндрические прозрачные трубки длиной 77.5 ± 2.5 мм, внутренним диаметром 33.0 ± 0.5 мм и толщиной стенки 2.5 ± 0.5 мм. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском диаметром 31.4 ± 00.13 мм и толщиной 15.3 ± 0.15 мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с относительной плотностью от 1.18 до 1.20 или массой 13.0 ± 0.2 г. В каждом диске просверлено 7 отверстий, каждое диаметром 3.15 ± 0.1 мм. Одно из них расположено в центре, а другие шесть - равномерно по кругу радиусом 4.2 мм от центра диска. Трубки удерживаются вертикально двумя отдельными и накладными жесткими пластиковыми пластинами диаметром 97 мм и толщиной 9 мм, с тремя отверстиями. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней стороне нижней пластины прикреплен кусок металлической сетки из нержавеющей стальной проволоки диаметром 0.63 ± 0.03 мм и размером отверстий 2.0 ± 0.2 мм. Пластины удерживаются жестко на расстоянии 77.5 мм друг от друга вертикальными металлическими стержнями по периферии. Еще один стержень также прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикреплять корзину к металлическому устройству, способному плавно поднимать и опускать ее с постоянной частотой в пределах 29-32 цикла в минуту на расстояние 55 ± 2 мм.

Корзинку подвешивают в специальной жидкой среде в подходящем сосуде, предпочтительно в стакане вместимостью 1000 мл. Объем жидкости должен быть таким, что когда корзинка находится в самом верхнем положении, сетка должна быть, по меньшей мере, на 15 мм ниже поверхности жидкости; когда сетка находится в самом нижнем положении, она должна быть, по меньшей мере, на 25 мм выше дна стакана и верхние открытые концы трубок должны оставаться над поверхностью жидкости. Подходящее устройство поддерживает температуру жидкости при 35-39 °С.

Конструкция корзинки может меняться при условии соблюдения указанных выше требований для трубок и проволочной сетки.

Методика. Испытывают 6 таблеток или капсул, используя либо 2 корзинки с сетчатым дном – подставкой параллельно, либо повторением процедуры. В каждую из 3 трубок помещают одну таблетку или капсулу и, если описано, помещают диск; подвешивают корзинку в стакан, содержащий указанную жидкость. Включают прибор, по истечении указанного времени вынимают корзинку и исследуют состояние таблеток или капсул. Препарат проходит испытание, если все 6 таблеток или капсулы распадаются.

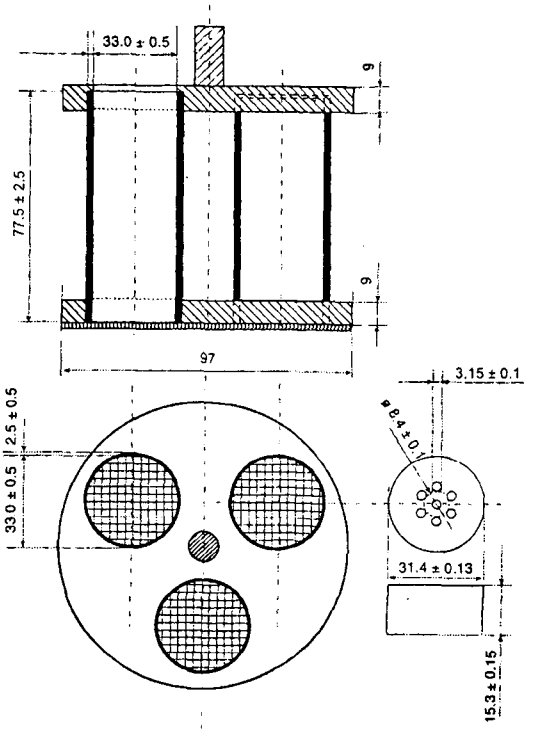


Рисунок 2.9.1.-2

Размеры указаны в миллиметрах

2.9.2. РАСПАДАЕМОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ И ПЕССАРИЕВ

Испытание на распадаемость позволяет определить, размягчаются или распадаются ректальные, или вагинальные суппозитории, или пессарии, или вагинальные таблетки в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Образцы считают распавшимися, если:

a) наблюдается полное растворение;

b) компоненты суппозитория разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые порошкообразные вещества осели на дно, а растворимые компоненты растворились; в зависимости от состава и способа приготовления компоненты могут быть распределены по одному или нескольким из вышеуказанных путей;

c) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;

d) наблюдается разрыв желатиновой оболочки ректальной или вагинальной капсулы, позволяющий высвобождаться ее содержимому;

e) 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).

Оборудование. Прибор (см. Рис. 2.9.2.-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 два перфорированных диска из нержавеющего металла, закрепленных на расстоянии около 30 мм друг от друга. Диаметр дисков почти равен внутреннему диаметру цилиндра, в каждом диске имеется 39 отверстий диаметром 4 мм.

Испытания проводят, используя три таких прибора, каждый из которых содержит отдельный образец. Каждый прибор помещают в стакан с термостатирующим устройством вместимостью не менее 4 л, заполненный водой с температурой от 36 °C до 37 °C, при отсутствии других указаний в частной статье.

Стакан оснащен медленно движущейся мешалкой и устройством, которое поддерживает прибор в вертикальном положении не менее чем на 90 мм ниже поверхности воды и дает возможность переворачивать его на 180 °, не вынимая из воды.

Три прибора могут быть также помещены вместе в один сосуд вместимостью не менее 12 л.

Методика. Испытывают три суппозитория или пессария. Каждый образец помещают на нижний диск устройства, устанавливают устройство в цилиндр прибора и закрепляют его. Помещают прибор в сосуд с водой и начинают испытание. Приборы переворачивают каждые 10 мин.

По истечении времени, указанного в общей или частной статье, исследуют образцы.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

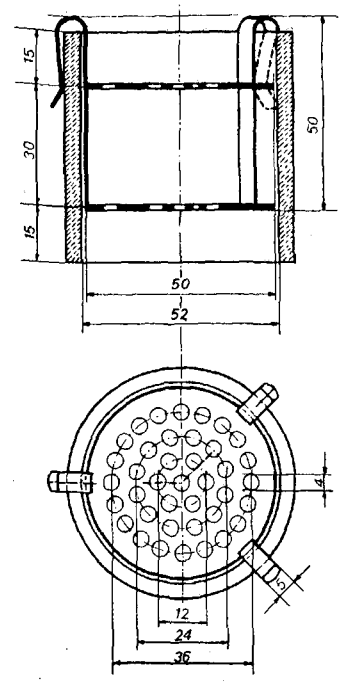


Рис. 2.9.2.-1. *Прибор для определения распадаемости ректальных и вагинальных суппозиториев и пессариев*

Размеры указаны в миллиметрах

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

Применяют описанный выше прибор, установленный на держателях (см. Рис. 2.9.2.-2). Прибор помещают в лабораторный стакан подходящего диаметра, содержащий воду с поддерживаемой температурой от 36 °C до 37 °C. Поверхность воды должна быть немного ниже верхнего перфорированного диска. Затем с помощью пипетки прибавляют воду с температурой от 36 °C до 37 °C до тех пор, пока перфорацию диска покроет лишь однородная пленка воды.

Испытывают три вагинальные таблетки. Каждую в отдельности помещают на верхний диск устройства, накрывают прибор стеклянной пластинкой, чтобы поддержать соответствующие условия влажности.

По истечении времени, указанного в общей или частной статье, исследуют образцы.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

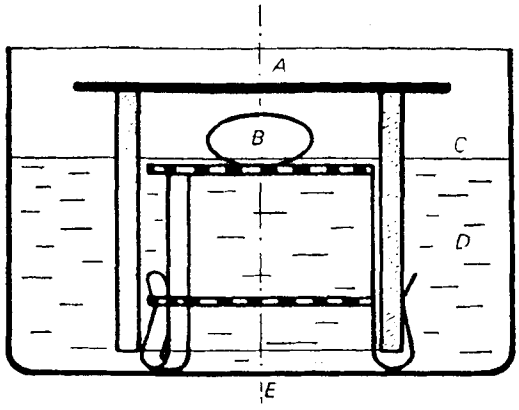


Рис. 2.9.2.-2.

A – стеклянная пластинка

B – вагинальная таблетка

C – поверхность воды

D – вода

E – глубокий сосуд

2.9.3. ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Данный тест используют для определения скорости растворения активных ингредиентов твердых дозированных форм (например, таблетки, капсулы и суппозитории).

Для проведения теста можно использовать прибор с лопастью-мешалкой, корзинкой или, в специальных случаях, с проточной кюветой, при отсутствии других указаний в частной статье. В каждом конкретном случае применения теста «Растворение» должно быть указано следующее:

– используемый прибор; в тех случаях, когда применяется прибор с проточной кюветой, должен быть указан также тип проточной кюветы (Рис. 2.9.3.-4/5/6);

– состав, объем и температура среды растворения;

– скорость вращения или скорость протекания среды растворения;

– время, метод и объем отбираемого испытуемого раствора или условия для непрерывного контроля;

– метод анализа;

– количество или количества требуемых активных ингредиентов, которые должны раствориться за указанное время.

Оборудование. Выбор используемого прибора зависит от физико-химических характеристик дозированной формы. Все части прибора, которые могут вступать в контакт с препаратом или средой растворения, должны быть химически инертны, не адсорбировать, не реагировать или каким-либо другим способом искажать результаты испытания. Все металлические части прибора, которые могут вступать в контакт с препаратом или средой растворения, должны быть изготовлены из соответствующей нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом для того, чтобы эти части не взаимодействовали или каким-либо другим способом не искажали результаты испытания. Прибор должен быть сконструирован таким образом, чтобы свести к минимуму любые колебания и вибрацию, обусловленные проточной системой или плавно вращающимся элементом.

Желательно использовать прибор, который позволяет наблюдать за испытуемым препаратом и мешалкой во время проведения теста «Растворение».

Прибор с лопастью. Прибор (см. Рис. 2.9.3.-1) состоит из:

– цилиндрического сосуда из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного материала с полусферическим дном с номинальным объемом 1000 мл; крышки, замедляющей испарение; в крышке должно быть центральное отверстие для оси мешалки и другие отверстия для термометра и устройств, используемых для извлечения жидкости;

– мешалки, состоящей из вертикального стержня, к концу которого прикреплена лопасть, имеющая форму части круга, стягиваемой двумя параллельными хордами; лопасть должна проходить через диаметр стержня таким образом, чтобы нижняя часть лопасти находилась заподлицо с нижней частью стержня; стержень должен располагаться таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от оси сосуда, а нижняя часть лопасти была на высоте (25 ± 2) мм от внутренней поверхности дна сосуда; верхняя часть стержня должна присоединяться к мотору, снабженному регулятором скорости; мешалка должна вращаться плавно без заметного качания;

– водяной бани, которая поддерживает постоянную температуру среды растворения (37.0 ± 0.5) °C.

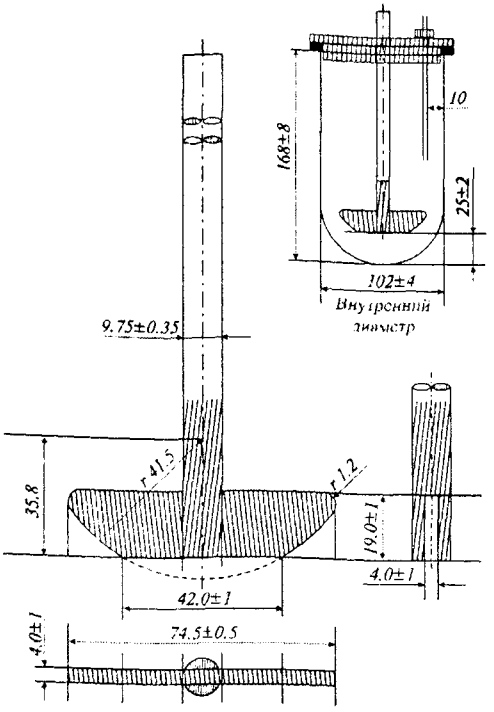


Рисунок 2.9.3.-1. *Прибор с лопастью*

Размеры указаны в миллиметрах

Прибор с корзинкой. Прибор (см. Рис. 2.9.3.-2) состоит из:

– сосуда, идентичного описанному выше сосуду для прибора с лопастью;

– мешалки, состоящей из вертикального стержня, к нижней части которого прикреплена цилиндрическая корзинка, которая состоит из двух частей: верхняя часть, имеющая отверстие диаметром 2 мм, должна быть приварена к стержню и снабжена тремя упругими зажимами или другим подходящим приспособлением, позволяющим удалять нижнюю часть корзинки для введения испытуемого препарата и прочно удерживать нижнюю часть концентрически с осью сосуда во время вращения; нижняя часть корзинки представляет собой сваренную в виде цилиндра сетку с узким ободком листового металла вокруг верхней части и дна; при отсутствии других указаний в частной статье, сетка имеет толщину проволоки диаметром 0.254 мм и квадратные отверстия с размером стороны 0.381 мм; корзинка с золотым покрытием толщиной 2.5 мкм может использоваться для проведения испытаний в разбавленной кислотной среде; дно корзинки должно находиться на высоте (25 ± 2) мм от внутренней поверхности дна сосуда в течение испытания; верхняя часть вала должна подсоединяться к мотору, снабженному регулятором скорости; мешалка должна вращаться плавно без заметных качаний;

– водяной бани, которая поддерживает постоянную температуру среды растворения (37.0 ± 0.5) °C.

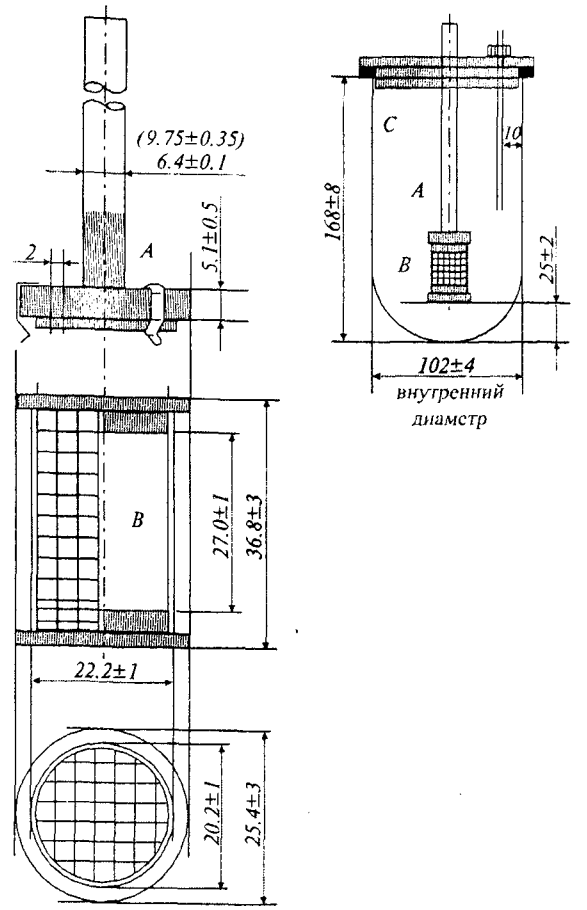


Рисунок 2.9.3.-2. *Прибор с корзинкой*

Размеры указаны в миллиметрах

Проточный прибор.

Прибор (см. Рис. 2.9.3.-3) состоит из:

– резервуара для среды растворения;

– насоса, который прокачивает среду растворения вверх через проточную кювету;

– проточной кюветы (см. Рис. 2.9.3.-4/5/6) из прозрачного материала, установленной вертикально, с фильтрующей системой и предотвращающей пропускание не растворившихся частиц.

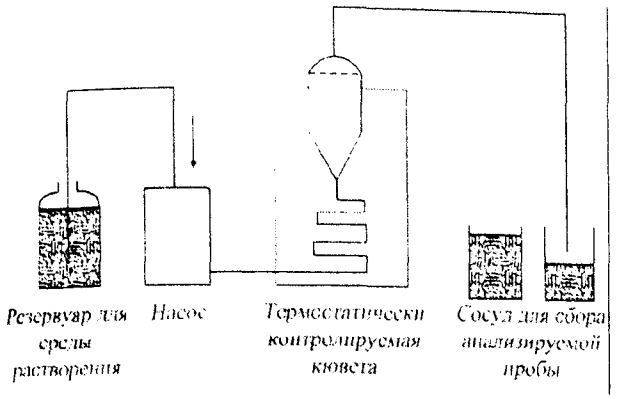


Рисунок 2.9.3.-3. *Проточный прибор*

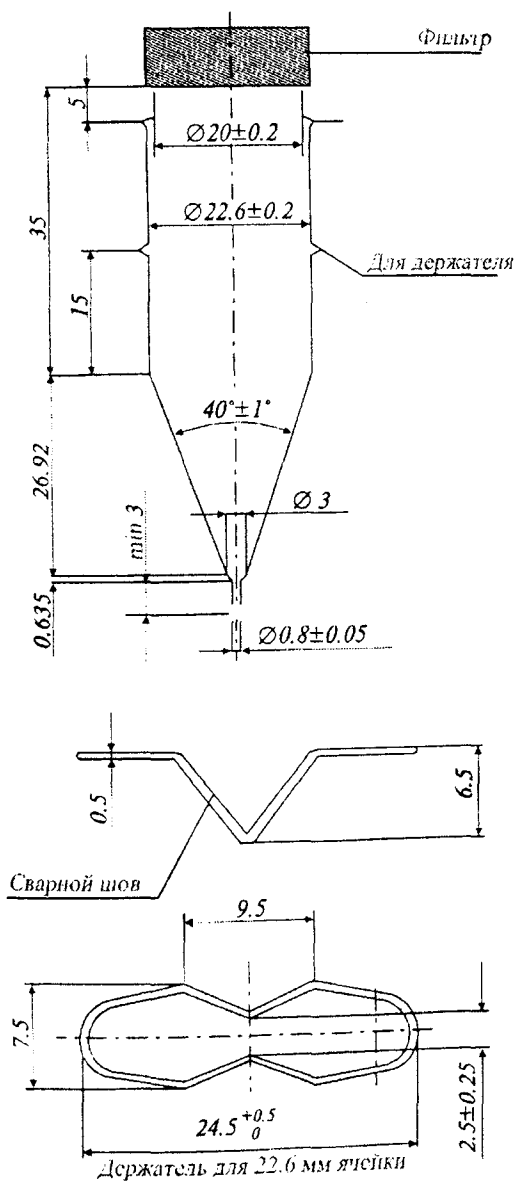


Рисунок 2.9.3.-4. *Проточная кювета*

Размеры указаны в миллиметрах

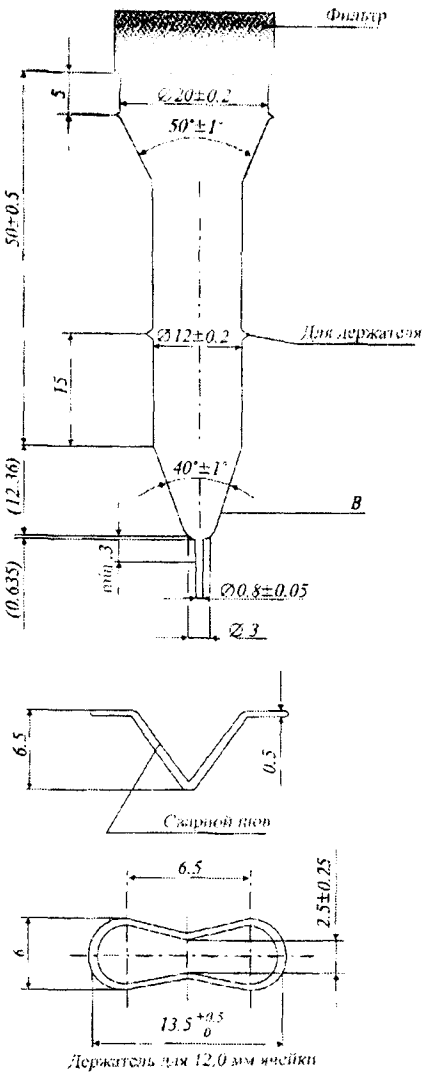


Рисунок 2.9.3.-5. *Проточная кювета*

Размеры указаны в миллиметрах

Проточная кювета, представленная на Рис. 2.9.3.-6, специально предназначена для липофильных твердых дозированных форм, таких как суппозитории и мягкие капсулы. Она состоит из трех прозрачных частей, которые вставляются друг в друга. Нижняя часть (1) сделана из двух сообщающихся камер, присоединенных к устройству переполнения.

Среда растворения проходит через камеру А и поднимается вверх. Движение потока в камере В направлено вниз, потом к маленькой капиллярной трубке, которая ведет **вверх к фильтрующему** устройству. Средняя часть (2) кюветы имеет полость, предназначенную для сбора липофильных вспомогательных веществ, которые всплывают в среде растворения. Металлическая решетка служит в качестве грубого фильтра. В верхней части (3) имеется место, куда помещается фильтр из бумаги, стекловолокна или целлюлозы;

– водяной бани, которая поддерживает постоянную температуру среды растворения (37 ± 0.5) °С.

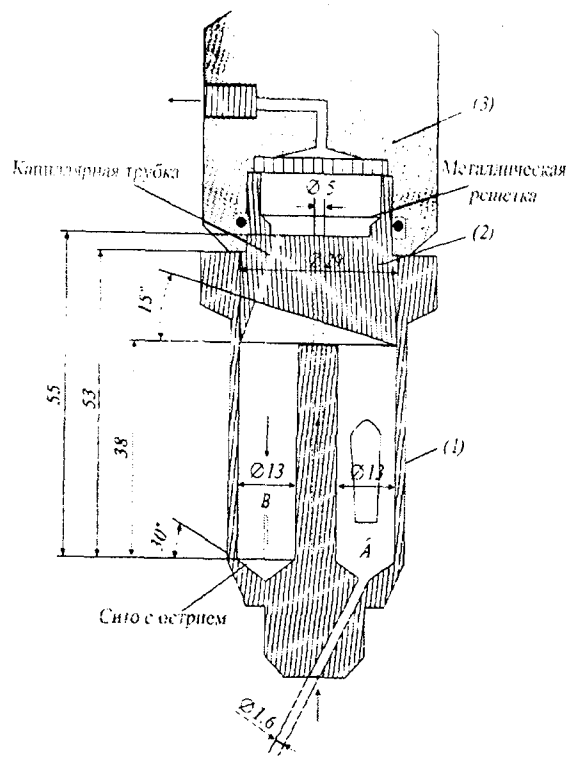


Рисунок 2.9.3.-6. *Проточная кювета*

Размеры указаны в миллиметрах

Среда растворения. Если средой растворения является буферный раствор, то его pH устанавливают с точностью до ± 0.05 от указанного значения. Перед проведением испытания из среды растворения удаляют растворенные газы, поскольку они могут вызвать образование пузырьков, которые существенно влияют на результаты.

МЕТОДИКА

Приборы с лопастью и корзинкой

Помещают указанный объем среды растворения в сосуд, собирают прибор, нагревают среду растворения до (37.0 ± 0.5) °C и удаляют термометр.

Помещают одну единицу испытуемого препарата в прибор. Для прибора с лопастью: перед началом вращения лопасти помещают препарат на дно сосуда; **твердые** дозированные формы, которые при этом могут всплывать, помещают на дно сосуда горизонтально с помощью подходящего устройства, например, проволоки или стеклянной спирали.

Для прибора с корзинкой: препарат помещают в сухую корзинку, которую опускают в соответствующее положение перед началом вращения.

Следует принять меры, обеспечивающие отсутствие пузырьков воздуха на поверхности препарата. Вращение лопасти или корзинки с указанной скоростью (± 4 %) начинают немедленно.

Проточный прибор

Для кювет, представленных на Рис. 2.9.3.-4/5. Чтобы предохранить вход в камеру, предназначенный для жидкости, на дно конуса помещают один шарик диаметром (5 ± 0.5) мм, затем – стеклянные шарики подходящего размера, предпочтительно диаметром (1 ± 0.1) мм. Посредством специального держателя помещают одну единицу испытуемого препарата в кювету на/или внутри полученного слоя стеклянных шариков. Собирают фильтрующую головку.

Нагревают среду растворения до температуры (37.0 ± 0.5) °C. Используя подходящий насос, пропускают с указанной скоростью (± 5 %) среду растворения через дно кюветы для получения подходящего непрерывного потока через открытую или закрытую цепь.

Для кюветы, представленной на Рис. 2.9.3.-6. Помещают одну единицу испытуемого препарата в камеру А. Закрывают кювету подготовленным фильтрующим устройством. В начале испытания в камере А удаляют воздух через маленькое отверстие, соединенное с фильтрующим устройством. Нагревают среду растворения до соответствующей температуры, учитывая температуру плавления препарата. Используя подходящий насос, пропускают с указанной скоростью (± 5 %) нагретую среду растворения через дно кюветы, получая непрерывный поток через открытую или закрытую цепь. Когда среда растворения начинает переливаться через край, воздух выделяется через капилляр и камера В заполняется средой растворения.

Препарат распределяется в среде растворения в соответствии со своими физико-химическими свойствами. В обоснованных и разрешенных случаях испытанию могут подвергаться представительные части суппозиториев большого размера.

ОТБОР ПРОБ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

При использовании прибора с лопастью или корзинкой отбор указанного объема или объемов проб проводят в указанное время или через указанные интервалы, или непрерывно из области посередине между поверхностью среды растворения и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда. При использовании прибора с проточной кюветой отбор проб всегда проводят у выходного отверстия кюветы, независимо от того, открыта цепь или закрыта.

Следует компенсировать отобранный объем жидкости прибавлением равного объема среды растворения или соответствующими изменениями в расчетах, исключая те случаи, когда используются непрерывные измерения при проведении испытаний с лопастью или корзинкой (отобранная жидкость при этом возвращается обратно в сосуд), или когда отбирается только одна порция жидкости.

Отобранную жидкость фильтруют, используя инертный фильтр с соответствующим размером пор, который не вызывает значительной адсорбции действующего вещества из раствора и не содержит таких веществ, экстрагируемых средой растворения, которые влияли бы на результаты указанного аналитического метода. Анализ фильтрата проводят методом, указанным в частной статье.

Количество действующего вещества, растворившегося в течение указанного времени, выражают в процентах от содержания, указанного в разделе «Состав».

ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

При отсутсвии указаний в частной статье, проведение теста «Растворение» не является обязательным для жевательных таблеток, поливитаминных лекарственных средств и в других случаях, для которых обоснована неинформативность данного теста.

В качестве среды растворения можно использовать *воду Р, 0.1 М кислоту хлороводородную*, фосфатные буферные растворы с pH от 6,8 до 7,6 и другие водные растворители. Неводные растворители в средах растворения используют в исключительных случаях и их применение требует дополнительного обоснования.

Для кишечнорастворимых твердых дозированных форм с заданной степенью высвобождения условия проведения теста «Растворение» указывают в частной статье.

Объем среды растворения должен быть не менее 500 мл.

При использовании прибора с лопастью или с корзинкой скорость вращения составляет обычно 50 об/мин для лопасти и 100 об/мин – для корзинки.

Обычно в приборы для проведения теста «Растворение» помещают одну единицу испытуемого препарата, однако возможно помещение и нескольких единиц одновременно. В этом случае при проведении оценки результатов данная совокупность единиц рассматривается как одна единица испытуемого препарата с соответствующими изменениями в расчетах.

ОТБОР ПРОБ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

В тех случаях, когда регламентируется степень растворения только за один промежуток времени, тест может быть проведен и за более короткое время. Если же регламентируется степень растворения за два или более промежутка времени, отбор проб должен производиться без прекращения работы прибора в строго оговоренное время с точностью (± 2 %).

Проводят параллельно испытание для шести единиц испытуемого препарата. При отсутствии других указаний в частной статье, для каждой единицы испытуемого препарата за 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % и не более 115 % действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав». Если одна из единиц испытуемого препарата не соответствует этому требованию, проводят испытание растворения дополнительных шести единиц лекарственной формы. Последние шесть единиц испытуемого препарата должны соответствовать указанному выше требованию.

При использовании в тесте «Растворение» совокупности единиц, которая рассматривается как одна единица испытуемого препарата, проводят параллельно испытание растворения для шести таких единиц. Полученные результаты пересчитывают на одну единицу дозированного лекарственного средства. При отсутствии указаний в частной статье, для каждой единицы испытуемого препарата за 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % и не более 115 % действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав». Дополнительные испытания в данном случае не проводят.

В случае применения теста «Растворение» для твердых дозированных форм с несколькими действующими веществами возможна регламентация степени растворения лишь одного из действующих веществ, если эта регламентация соответствует указанным выше требованиям и при условии, что все остальные действующие вещества имеют более высокую степень растворения.

2.9.5. ОДНОРОДНОСТЬ МАССЫ ДЛЯ ЕДИНИЦЫ ДОЗИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

20 единиц дозированного лекарственного средства или содержимое каждого из 20 контейнеров, в случае однодозовых лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в два раза превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1.

Для капсул и порошков для приготовления лекарственных средств парентерального применения испытание проводят, как описано ниже.

КАПСУЛЫ

Взвешивают невскрытую капсулу. Затем вскрывают капсулу таким образом, чтобы не была потеряна какая-либо часть оболочки, и удаляют как можно полнее ее содержимое. В случае капсул с мягкой оболочкой промывают оболочку подходящим растворителем и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Затем взвешивают оболочку. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого капсулы. Повторяют процедуру с другими 19 капсулами.

ПОРОШКИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Удаляют бумажную этикетку с поверхности контейнера. Контейнер моют и сушат. Затем контейнер вскрывают и тотчас взвешивают контейнер и его содержимое. Осторожным постукиванием освобождают как можно полнее контейнер от содержимого, ополаскивают его при необходимости *водой Р* затем *96 % спиртом Р* и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч или, если природа контейнера не позволяет использовать нагревание при этой температуре, сушат при более низкой температуре до постоянной массы. Затем охлаждают в эксикаторе и взвешивают. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого контейнера. Повторяют процедуру с другими 19 контейнерами.

2.9.6. ОДНОРОДНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ЕДИНИЦЕ ДОЗИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства основывается на количественном определении содержания в индивидуальных однодозовых единицах лекарственного средства с целью выяс-

Таблица 2.9.5.-1

Лекарственная форма	**Средняя масса**	**Допустимое отклонение, %**
Таблетки (без оболочки и покрытые пленочной оболочкой)	80 мг и менее Более 80 мг, но менее 250 мг 250 мг и более	10 7.5 5
Капсулы, гранулы (без покрытия, однодозовые) и порошки (однодозовые)	Менее 300 мг 300 мг и более	10 7.5
Порошки для приготовления лекарственных средств парентерального применения* (однодозовые)	Более 40 мг	10
Суппозитории и пессарии	Для всех случаев	5
Порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек (одна доза)	Менее 300 мг 300 мг и более	10 7.5

*Если средняя масса порошка для приготовления лекарственных средств парентерального применения равна 40 мг и менее, лекарственное средство подлежит испытанию на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства *(2.9.6)* и не подлежит испытанию на однородность массы.

нения, находится ли это содержание внутри пределов, установленных по отношению к среднему содержанию в испытуемом образце.

Данное испытание не проводится для поливитаминных лекарственных средств и для лекарственных средств, содержащих микроэлементы, при отсутствии других указаний в частной статье.

Метод. Используя подходящую аналитическую методику, определяют содержание действующего вещества в каждой из 10 дозированных единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме.

Применяют критерии тестов А, В или С, указанные в статье для испытуемой дозированной формы.

ТЕСТ А

Таблетки, порошки для приготовления лекарственных средств для парентерального применения, глазные прокладки, суспензии для инъекций. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание в каждой его однодозовой единице находится в пределах 85 - 115 % от среднего содержания. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в одной единице выходит за вышеуказанные пределы или если содержание хотя бы в одной единице выходит за пределы 75 – 125 % от среднего содержания.

Если содержание в одной единице лекарственного средства выходит за пределы 85 – 115 %, но находится в пределах 75 – 125 %, определяют содержание в каждой из 20 дополнительных однодозовых единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной из проанализированных 30 единиц выходит за пределы 85 – 115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75 – 125 % от среднего содержания.

ТЕСТ В

Капсулы, порошки не для парентерального применения, гранулы, суппозитории, пессарии. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной единице выходит за пределы 85 – 115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75 – 125 % от среднего содержания в лекарственном средстве. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в трех единицах выходит за пределы 85 – 115 % от среднего содержания или если хотя бы в одной единице выходит за пределы 75 – 125 % от среднего содержания.

Если содержание в двух или трех единицах лекарственного средства выходит за пределы 85 – 115 %, но находится в пределах 75 – 125 %, определяют содержание в каждой из 20 дополнительных однодозовых единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в трех из проанализированных 30 единиц выходит за пределы 85 – 115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75 – 125 % от среднего содержания.

ТЕСТ С

Трансдермальные пластыри. Лекарственное средство выдерживает испытание, если среднее содержание в 10 однодозовых единицах находится в пределах 90 – 110 % от содержания, указанного в разделе «Состав», и если содержание в каждой из 10 единиц находится в пределах 75 – 125 % от среднего содержания.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Однородность содержания действующего вещества (ОСДВ) в единице дозированного лекарственного средства представляет собой характеристику распределения содержания действующего вещества (веществ) по единицам данного лекарственного средства (таблетки, капсулы, суппозитории, лиофилизированные лекарственные средства и стерильные рассыпки лекарственных средств в однодозовых контейнерах, гранулы, порошки в однодозовых контейнерах и т. д.) *(ФСША 28, 905)*.

Требования данной статьи распространяются на дозированные лекарственные средства, содержащие одно и более действующих веществ при отсутствии других указаний в частной статье.

Требования данной статьи не распространяются на дозированные поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы при отсутствии других указаний в частной статье.

Для дозирующих аэрозолей требования по ОСДВ должны быть приведены в частной статье.

Для определения ОСДВ следует применять один из двух методов:

1) метод прямого определения;
2) расчетно-массовый метод.

Определение ОСДВ методом прямого определения допускается для всех дозированных лекарственных средств, подлежащих испытанию. Использование данного метода обязательно в следующих случаях:

- для таблеток, покрытых оболочкой и без оболочки, твердых и мягких капсул, содержащих действующее вещество в количестве 50 мг и менее;
- для суппозиториев и пессариев;
- для трансдермальных пластырей;
- для суспензий и эмульсий в однодозовых контейнерах или мягких капсулах;
- для гранул, порошков (стерильных и нестерильных) в однодозовых контейнерах, содержащих несколько действующих веществ, также вспомогательные вещества;
- для глазных пленок (вставок).

Определение ОСДВ расчетно-массовым методом допускается в следующих случаях:

- для мягких капсул с жидким содержимым;
- для гранул, порошков (стерильных и нестерильных) в однодозовых контейнерах, содержащих действующее вещество (например, стерильные порошки антибиотиков);
- для лиофилизированных лекарственных средств в однодозовых контейнерах, содержащих одно или более действующих веществ и вспомогательные вещества (например, для лиофилизированных инъекционных лекарственных средств);
- для жидких лекарственных средств орального применения.

МЕТОД ПРЯМОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

От серии дозированного лекарственного средства, подлежащей испытанию, отбирают по статистически обоснованной схеме пробу в количестве 30 единиц. Из них в произвольном порядке отбирают 10 единиц.

В каждой из 10 отобранных единиц определяют количественное содержание действующего вещества по методике, указанной в частной статье.

РАСЧЕТНО-МАССОВЫЙ МЕТОД

От серии дозированного лекарственного средства, подлежащей испытанию, отбирают по статистически обоснованной схеме пробу в количестве 30 единиц, которые исследуются по нижеприведенным методикам с точностью взвешиваний 0,2 мг.

Мягкие капсулы. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных неповрежденных капсул, тщательно следя за их целостностью. Вскрывают капсулы с помощью подходящего сухого и чистого режущего инструмента, например, ножниц или скальпеля, и вымывают содержимое подходящим растворителем, хорошо растворяющим содержимое, но не растворяющим оболочку капсул. Дают возможность растворителю испариться при комнатной температуре с поверхности оболочек. Взвешивают точно каждую из оболочек и рассчитывают массу содержимого. По результатам количественного определения, проведенного в соответствии с частной статьей, рассчитывают содержание действующего вещества в каждой из капсул, полагая распределение действующего вещества по массе содержимого капсул однородным.

Гранулы в однодозовых контейнерах. Взвешивают точно каждый из 10 отобранных однодозовых контейнеров. Вскрывают, тщательно удаляют содержимое каждого контейнера, взвешивают точно каждый пустой контейнер и рассчитывают массу содержимого. По результатам количественного определения, проведенного в соответствии с частной статьей, рассчитывают содержание действующего вещества в каждом контейнере, полагая распределение действующего вещества по массе гранул однородным.

РАСЧЕТ ОТНОСИТЕЛЬНОГО СТАНДАРТНОГО ОТКЛОНЕНИЯ

Относительным стандартным отклонением (RSD) называют стандартное отклонение, выраженное в процентах к среднему результату.

RSD вычисляют по формуле:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} X_i$$

$$RSD = \frac{100}{\bar{X}} \cdot \sqrt{\frac{\Sigma (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

где

RSD – относительное стандартное отклонение (стандартное отклонение, выраженное в процентах к среднему результату);

$\bar{X}$ – средний результат единичного определения;

n – число испытуемых дозированных единиц лекарственного средства,

$x_1, x_2 \ldots x_n$ – индивидуальные значения, полученные для исследованных дозированных единиц.

КРИТЕРИИ

При отсутствии других указаний в частной статье применяют следующие критерии:

(A) Для симметричных пределов содержания действующего вещества или в том случае, когда полусумма верхнего и нижнего пределов содержания действующего вещества меньше указанного в разделе «Состав».

Прессованные таблетки (покрытые оболочкой и без оболочки), суппозитории, пессарии, суспензии и эмульсии в однодозовых контейнерах, гранулы, порошки в однодозовых контейнерах. При отсутствии указаний в частной статье требования по ОСДВ считаются выполненными, если содержание действующего вещества в каждой из 10 единиц, определенное *Расчетно-массовым методом* или *Методом прямого определения*, находится в пределах 85.0–115.0 % от указанного в разделе «Состав», а *Относительное стандартное отклонение* не превышает 6.0 %.

Если хотя бы в одной единице дозированного лекарственного средства содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0 –115.0 %, но при этом во всех единицах находится в пределах 75.0–125.0 % от указанного в разделе «Состав», или если *Относительное стандартное отклонение* превышает 6.0 %, или нарушены одновременно оба условия, следует подвергнуть анализу дополнительно 20 единиц дозированного лекарственного средства. Требования по ОСДВ считаются выполненными, если не более чем в одной единице из 30 содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0 – 115.0 % и при этом ни в одной из единиц не выходит за пределы 75.0–125.0 %, а *Относительное стандартное отклонение* для 30 единиц не превышает 7.8 %.

Капсулы, трансдермальные пластыри и формованные (в частности, тритурационные) таблетки. Если другие критерии не указаны в частной статье, требования по ОСДВ считаются выполненными при условии, что не менее, чем в девяти из 10 единиц дозированного лекарственного средства содержание действующего вещества находится в пределах 85.0–125.0 % от указанного в разделе «Состав» и при этом ни в одной из единиц не выходит за пределы 75.0–125.0 %, а *Относительное стандартное отклонение* для 10 единиц не превышает 6.0 %.

Если в двух или трех единицах содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0–115.0 %, но не выходит за пределы 75.0–125.0 %, или если *Относительное стандартное отклонение* превышает 6,0 %, или если одновременно нарушаются оба условия, следует подвергнуть анализу дополнительные 20 единиц дозированного лекарственного средства. Требования по ОСДВ считаются выполненным, если не более чем в трех единицах из 30 содержание действующего вещества выходит за пределы 85.0–115.0 % от указанного в разделе «Состав» и при этом ни одна из единиц не выходит за пределы 75.0–125.0 %, а *Относительное стандартное отклонение* для 30 единиц не превышает 7.8 %.

(B) Если полусумма верхнего и нижнего пределов количественного содержания действующего вещества больше указанного в разделе «Состав».

(1) Если фактически найденное среднее значение количественного содержания действующего вещества для испытуемых единиц дозированного лекарственного средства меньше или равно указанному в разделе «Состав», требования такие же, как и в случае (A).

(2) Если фактически найденное среднее значение количественного содержания действующего вещества для испытуемых единиц дозированного лекарственного средства больше или равно полусумме верхнего и нижнего пределов количественного содержания действующих веществ, требования по ОСДВ такие же, как и в случае (A), за исключением, что слова «указанное в разделе «Состав» заменяются словами «полусумма верхнего и нижнего пределов количественного содержания действующего вещества».

(3) Если фактически найденное среднее значение количественного содержания действующего вещества для испытуемых единиц дозированного лекарственного средства лежит в интервале между указанными в разделе «Состав» и полусуммой верхнего и нижнего пределов количественного содержания действующих веществ, требования по ОСДВ такие же, как и в случае (A), за исключением, что слова «указанное в разделе «Состав» заменяются словами «среднее значение для испытуемых единиц дозированного лекарственного средства».

Во всех остальных случаях, не описанных в разделах A и B, дополнительные определения не проводятся, и лекарственное средство считается не выдержавшим испытание.

2.9.7. ИСТИРАЕМОСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОЧКИ

Испытание позволяет определить истираемость таблеток без оболочки при определенных условиях, т.е. повреждения поверхности таблеток под воздействием механического удара или истирания.

Оборудование. Используют барабан с внутренним диаметром от 283 до 291 мм и глубиной от 36 до 40 мм, изготовленный из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться (см. Рис. 2.9.7.-1). Одна сторона барабана съемная. При каждом обороте барабана таблетки приводятся в движение посредством изогнутой лопасти с внутренним диаметром от 75.5 до 85.5 мм, расположен-

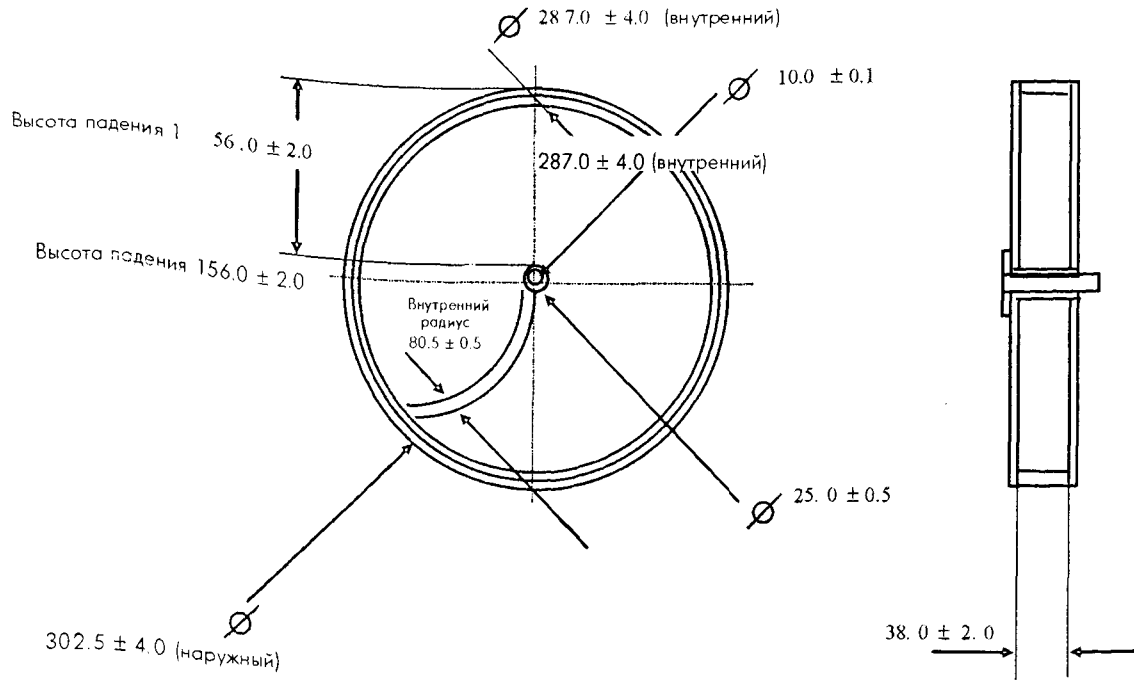


Рисунок 2.9.7.-1. *Прибор для определения истираемости таблеток*

Размеры указаны в миллиметрах

ной между центром барабана и его наружной стенкой. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего скорость вращения около 25 ± 1 об/мин. Таким образом, при каждом обороте барабана таблетки падают, переворачиваясь или скользя, на стенку барабана или друг на друга.

Методика. При массе одной таблетки менее 0.65 г для испытания берут 20 таблеток; при массе одной таблетки более 0.65 г – 10 таблеток. Таблетки помещают на сито номер 1000 и тщательно удаляют пыль посредством сжатого воздуха или мягкой кисточки. Таблетки взвешивают (точная навеска) и помещают в барабан. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают и снова тщательно удаляют пыль. Если ни на одной из таблеток нет сколов или трещин, таблетки взвешивают с точностью до миллиграмма.

Обычно испытание проводят один раз. Если полученные результаты вызывают сомнение или потеря в массе превышает 1 %, испытание повторяют ещё дважды и вычисляют среднее из трёх измерений. При отсутствии других указаний в частной статье, потеря в массе должна быть не более 1 % от суммарной массы испытуемых таблеток.

При испытании таблеток с диаметром 13 мм и более для получения воспроизводимых результатов может возникнуть необходимость отрегулировать барабан таким образом, чтобы лежащие рядом таблетки не упирались друг в друга и имели возможность падать свободно. Обычно достаточно установить ось под углом 10 ° к основанию.

Представление результатов. Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

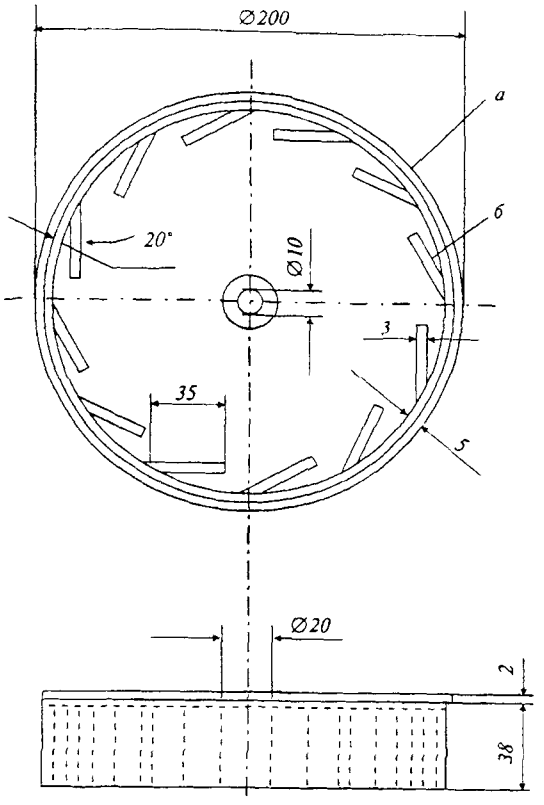
Необходимо указывать число таблеток, взятых для испытания.

Тест проводится для оценки способности таблеток выдерживать трение в упаковке и пригодности их к транспортированию.

Оборудование. Допускается использование прибора (см. Рис. 2.9.7-2), который состоит из барабана диаметром около 200 мм и глубиной около 38 мм; внутренние поверхности барабана, изготовленного из

прозрачного синтетического полимера, должны быть отполированы и не должны электризоваться. Одна сторона барабана съемная. По внутреннему периметру стенки расположены 12 лопастей (35 мм х 35 мм) под углом 20 ° к касательной барабана, которые при его вращении приводят в движение таблетки. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего скорость вращения около 20 об/мин. Прибор снабжен часами, которые автоматически выключают устройство по истечении заданного времени испытания.

Представление результатов. Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.



(а - барабан, б - лопасть)

Рисунок 2.9.7.-2. *Прибор для определения истираемости таблеток*

Размеры указаны в миллиметрах

2.9.8. УСТОЙЧИВОСТЬ ТАБЛЕТОК К РАЗДАВЛИВАНИЮ

Испытание позволяет определить устойчивость таблеток к раздавливанию при определенных условиях путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток.

Оборудование. Прибор представляет собой два расположенные друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой. Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н (ньютон).

Методика. Таблетку помещают между зажимами, принимая во внимание ее форму, а также разделительную линию и надпись, если они есть. Для всех измерений таблетка должна быть ориентирована одинаково по отношению к направлению прилагаемой силы. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Эта методика не применима при использовании полностью автоматизированного прибора.

Представление результатов. Необходимо указывать среднее, минимальное и максимальное значения измеренной силы в ньютонах.

Также указывают тип использованного прибора и при необходимости ориентацию таблеток.

Допускается использование приборов, как с односторонним, так и с двухсторонним сдавливанием.

Таблетки должны иметь устойчивость к раздавливанию не ниже значений, указанных в частной статье.

Минимальная устойчивость таблеток к раздавливанию, обеспечивающая их транспортабельность, соответствует 3.5 Н.

В частных статьях на таблетки, предназначенные для измельчения или разжевывания, указывают верхний предел устойчивости к раздавливанию.

2.9.12. СИТОВОЙ АНАЛИЗ

Степень измельчения порошка может быть выражена по отношению к ситам, которые соответствуют спецификациям для неаналитических сит *(2.1.4)*.

Если степень измельчения порошка определяется просеиванием, то она определяется по отношению к но-

меру используемого сита, либо посредством нижеследующих терминов. Если такие термины не могут быть использованы, степень измельчения выражают в виде отношения массы порошка, прошедшего через сито (сита), к общей массе испытуемого порошка *(m/m)*, в процентах.

Если указан один номер сита, не менее 97 % массы порошка должно проходить через указанное сито, при отсутствии других указаний в частной статье.

Для определения измельченности порошка собирают сита, порошок полностью просеивают и взвешивают каждую фракцию.

Измельченность порошка может быть выражена размерами отверстий сит в соответствии с Табл. 2.1.4.-1.

Используют нижеследующие термины при описании порошков:

Грубый порошок. Не менее 95 % массы порошка должно проходить через сито номер 1400 и не более 40 % массы порошка – через сито номер 355.

Средне-мелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка должно проходить через сито номер 355 и не более 40 % массы порошка – через сито номер 180.

Мелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка должно проходить через сито номер 180 и не более 40 % массы порошка – через сито номер 125.

Очень мелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка должно проходить через сито номер 125 и не более 40 % массы порошка – через сито номер 90.

Определение измельченности порошка проводится с помощью комплекта фармакопейных сит. Измельченность порошков определяется соответствующим размером отверстий сита, через которое полностью проходит измельченный порошок.

Материал сита и условия просеивания должны быть тщательно подобраны во избежание возникновения трибоэлектрических явлений (взаимодействия между материалом сита и просеиваемым веществом). Допускается использование шелковых, капроновых сит, а так же металлических сит с круглыми отверстиями (пробивные сита).

Для ситового анализа используют навеску 25-100 г грубого или средне-мелкого порошка, а для мелкого или очень мелкого порошка – навеску не превышающую 25 г при отсутствии других указаний в частной статье.

Навеску порошка помещают на соответствующее сито, снабженное плотно пригнанным приемным лотком и крышкой, встряхивают в течение 10 мин (грубый или средне-мелкий порошок) или 20 мин (мелкий или очень мелкий порошок) при отсутствии других указаний в частной статье.

2.9.13. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ПОРОШКОВ МЕТОДОМ МИКРОСКОПИИ

Соответствующее количество порошка (например, от 10 мг до 100 мг) суспендируют в 10.0 мл подходящей жидкости, в которой порошок не растворяется, прибавляя при необходимости вещество, улучшающее смачиваемость частиц порошка. Порцию гомогенной суспензии помещают в подходящую счетную ячейку и просматривают под микроскопом площадь, соответствующую не менее 10 мкг испытуемого порошка. Подсчитывают все частицы, имеющие размеры, выходящие за пределы указанного интервала. Предельный размер и допустимое количество частиц, выходящее за пределы интервала, указывают в частной статье.

2.9.15. НАСЫПНОЙ ОБЪЕМ

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпной объем до и после усадки, устойчивость к усадке и насыпную плотность раздробленных твердых веществ (например, порошков, гранул).

Оборудование. Прибор (см. Рис. 2.9.15.-1) состоит из следующих частей:

– встряхивающее устройство, обеспечивающее 250 ± 15 соскоков цилиндра в минуту с высоты (3 ± 0.2) мм; подставка для градуированного цилиндра, снабженная держателем, имеет массу (450 ± 5) г;

– градуированный цилиндр вместимостью 250 мл (цена деления – 2 мл); масса цилиндра – (220 ± 40) г.

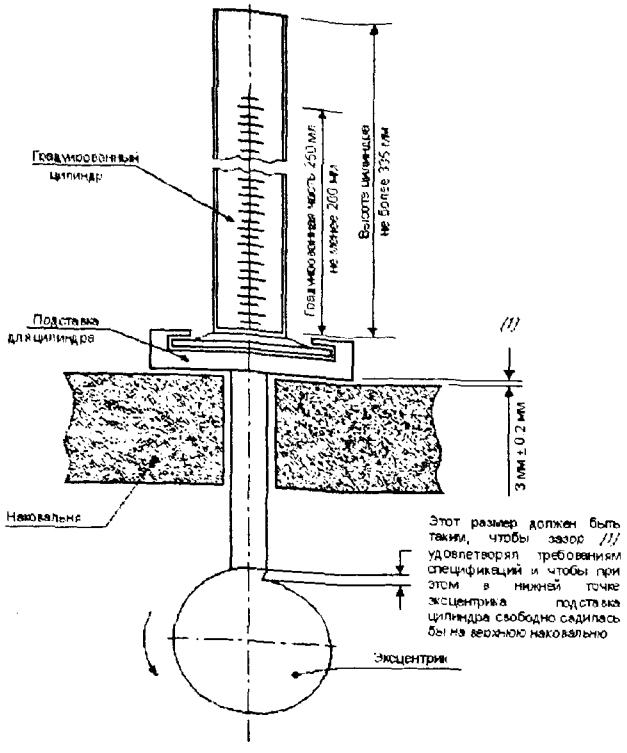


Рисунок 2.9.15-1.

Методика. В сухой цилиндр помещают без уплотнения 100.0 г (m – масса навески, в граммах) испытуемого материала. Если это невозможно, берут навеску испытуемого материала, имеющего насыпной объем в диапазоне от 50 мл до 250 мл; эту навеску указывают в отчете. Закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем до усадки V_0 с точностью до миллилитра. Производят 10, 500 и 1250 соскоков цилиндра и фиксируют объемы V_{10}, V_{500}, V_{1250} с точностью до ближайшего деления. Если разность между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, производят еще 1250 соскоков цилиндра.

Представление результатов

a) Насыпные объемы:

– насыпной объем до усадки или объем насыпного материала: V_0 мл;

– объем после усадки или уплотненный объем: V_{1250} мл или V_{2500} мл;

b) Способность к усадке: разность объемов - V_{10} мл - V_{500} мл;

c) Насыпные плотности:

– насыпная плотность до усадки или плотность насыпного продукта: m/V_0 г/мл;

– плотность после усадки или плотность уплотненного продукта: m/V_{1250} г/мл или m/V_{2500} г/мл.

Оборудование. Допускается использование других приборов.

2.9.16. ТЕКУЧЕСТЬ

Испытание позволяет определить способность раздробленных твердых веществ (например, порошков и гранул), течь в вертикальном направлении при заданных условиях.

Оборудование. В зависимости от текучести испытуемых материалов используют воронки с выходным стволом или без него, с различными углами и с различными размерами выходных отверстий. Углы этих воронок различны. Типичные воронки показаны на Рис. 2.9.16.-1 и 2.9.16.-2. Воронка поддерживается в вертикальном положении при помощи специального устройства. Вся конструкция должна быть защищена от вибраций (метод неподвижной воронки).

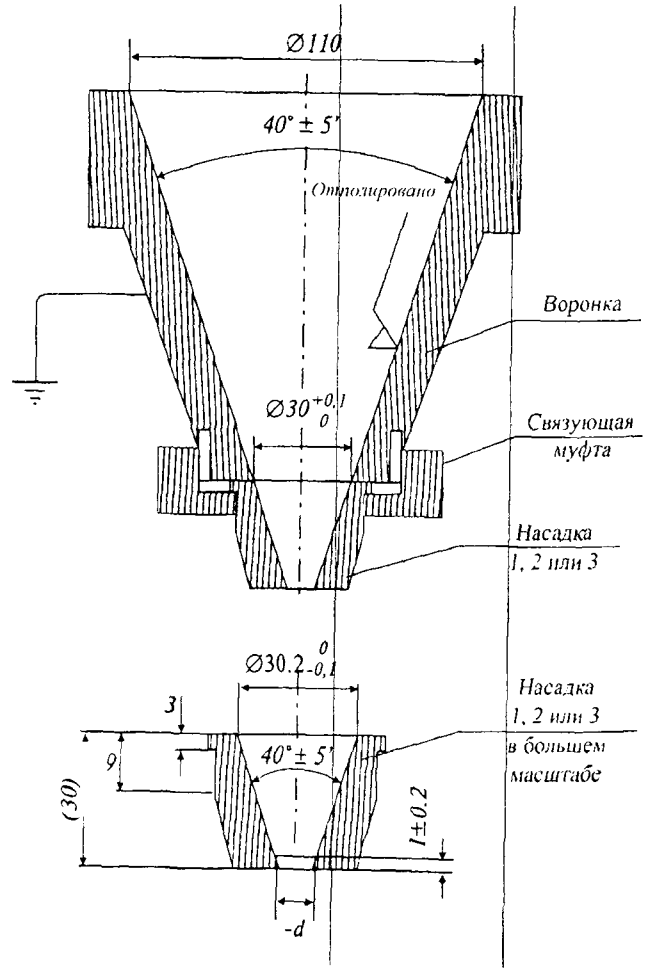


Рисунок 2.9.16.-1. *Воронка и насадка*

Размеры указаны в миллиметрах

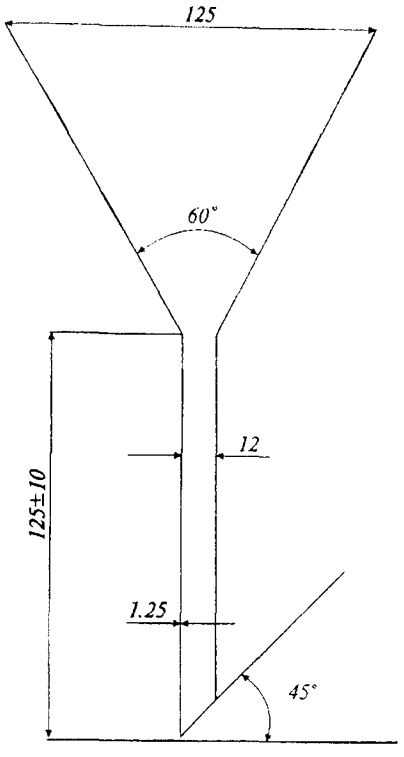


Рисунок 2.9.16.-2

Насадку изготавливают из нержавеющей кислотоупорной стали (V4A, CrNi)

Размеры указаны в миллиметрах

Насадка	Диаметр *(d)* выходного отверстия, мм
1	10 ± 0.01
2	15 ± 0.01
3	25 ± 0.01

Методика. В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто тем или иным подходящим способом, помещают без уплотнения навеску испытуемого материала, взятую с точностью 0.5 %. Количество испытуемого материала зависит от его насыпного объема и от используемого прибора. Открывают выходное отверстие и определяют время, необходимое для полного истечения образца из воронки. Проводят три измерения.

Представление результатов. Текучесть выражают в секундах и десятых долях секунды, отнесенных к 100 г образца.

Результаты зависят от условий хранения испытуемого материала.

Результаты могут быть представлены следующим образом:

a) как среднее значение полученных результатов при условии, что ни один из отдельных результатов не отклоняется от среднего более чем на 10 %;

b) в виде диапазона значений, если отдельные результаты отклоняются от среднего значения более чем на 10 %;

c) в виде графика зависимости массы от времени истечения;

d) если образец полностью не вытек из воронки, указывают бесконечное время.

Метод неподвижной воронки. Методика. Количество испытуемого материала должно занимать объем не менее 90 % объема воронки. Используют воронку, представленную на Рис. 2.9.16.-1 с насадкой 1. Открывают выходное отверстие и засекают время, необходимое для полного истечения образца из воронки. Если навеска испытуемого материала равномерно высыпается менее чем за 25 с, рекомендуется использовать воронку, представленную на Рис. 2.9.16.-2, которая может быть изготовлена также из стекла.

Если навеска испытуемого материала не высыпается равномерно из воронки (Рис. 2.9.16.-1) с насадкой 1, последовательно испытывают текучесть, используя воронку с насадкой 2 или 3.

Представление результатов. Необходимо указывать воронку и насадку, используемые при определении текучести.

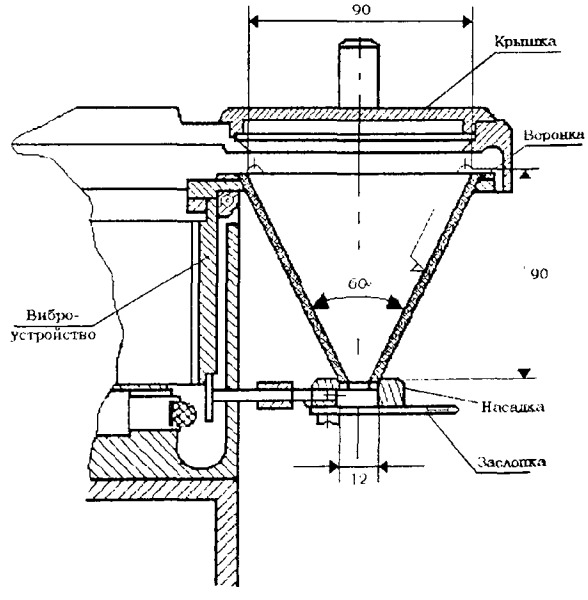


Рисунок 2.9.16.-3. *Воронка и насадка*

Размеры указаны в миллиметрах

Метод воронки с виброустройством. Допускается проводить определение текучести с использованием воронки с виброустройством (Рис. 2.9.16.-3), обеспечивающим амплитуду колебаний от 0.04 мм до 0.1 мм при частоте 50 Гц.

Конструкция должна обеспечивать устойчивость прибора при вибрации.

Методика. В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто заслонкой, помещают без уплотнения навеску испытуемого материала с точностью 0.25 г. Включают виброустройство и через 20 с открывают заслонку. Определяют время, необходимое для полного истечения образца из воронки. Проводят три измерения.

Представление результатов. Результаты представляют, как указано для метода неподвижной воронки. Необходимо указывать метод и размер отверстия воронки, используемой при определении текучести.

2.9.17. ИСПЫТАНИЕ НА ИЗВЛЕКАЕМЫЙ ОБЪЕМ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Препараты для инъекций могут поставляться в однодозовых контейнерах, например в ампулах, картриджах или предварительно наполненных шприцах. Объем инъекции, который достаточен для разрешенной номинальной дозы, заявлен на этикетке.

Соответствие требованиям к извлекаемому объему гарантировано путем создания объема наполнения в небольшом избытке по сравнению с номинальным извлекаемым объемом. Избыток объема определяется характеристиками препарата. Однодозовый контейнер не должен вмещать такой объем препарата, который бы представлял опасность в случае введения всего содержимого.

Суспензии и эмульсии необходимо встряхивать перед отбором содержимого и перед определением плотности. Масляные и вязкие препараты при необходимости нагревают, согласно инструкциям на этикетке, и тщательно встряхивают непосредственно перед отбором содержимого. Перед определением объема содержимое охлаждают до 25 °С.

ОДНОДОЗОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ

Отбирают один контейнер, если номинальный объем составляет 10 мл и более, 3 контейнера, если номинальный объем более, чем 3 мл и менее, чем 10 мл, или 5 контейнеров, если номинальный объем составляет 3 мл или менее. Переносят индивидуально общее содержимое каждого выбранного контейнера в сухой подкожный шприц вместимостью, не превышающей 3-х кратный измеряемый объем, и насаживают иглу 21 размера и не менее, чем 2.5 см длиной. Удаляют любые пузырьки воздуха из шприца и иглы, затем извлекают содержимое шприца без опорожнения иглы в сухой стандартизованный цилиндр (градуированный предпочтительнее цилиндра с обозначенной меткой) такого размера, чтобы измеряемый объем занимал, по меньшей мере, 40 % его градуированного объема. Альтернативно, извлекаемый объем в миллилитрах может быть рассчитан делением массы содержимого в граммах на плотность препарата.

Содержимое 2-х или 3-х контейнеров с номинальным объемом 2 мл или менее могут быть объединены для измерений, при условии, что для каждого контейнера используется отдельный, сухой шприцевый комплект.

Содержимое контейнеров, содержащих 10 мл или больше, может быть определено путем их открывания и опорожнения содержимого прямо в градуированный цилиндр или взвешенный стакан. Объем не должен быть менее номинального объема в случае контейнеров, испытуемых индивидуально, или в случае контейнеров с номинальным объемом 2 мл или менее, и не менее, чем сумма номинальных объемов контейнеров, взятых вместе.

МНОГОДОЗОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ

Для инъекций в многодозовых контейнерах, маркированных на точное число доз определенного объема, отбирают один контейнер и действуют, как в случае однодозовых контейнеров, используя такое же число отдельных шприцевых комплектов, как указанное число доз.

Объем должен быть таким, чтобы каждое извлечение шприца было не меньше установленной дозы.

КАРТРИДЖИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО НАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ

Отбирают один контейнер, если номинальный объем составляет 10 мл или более, 3 контейнера, если номинальный объем более, чем 3 мл и менее, чем 10 мл, или 5 контейнеров, если номинальный объем 3 мл или менее. При необходимости, подгоняют контейнеры к аксессуарам, требуемым для их использования (игла, поршень, шприц) и переносят внутреннее содержимое каждого контейнера без опорожнения иглы в сухой взвешенный стакан, медленно и постоянно нажимая на поршень. Определяемый объем в миллилитрах может быть рассчитан путем деления массы содержимого в граммах на плотность препарата.

Извлекаемый объем для каждого из контейнеров должен быть не менее номинального объема.

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Отбирают один контейнер. Переносят содержимое в сухой мерный цилиндр такой вместимости, чтобы определяемый объем заполнил не менее 40 % номинального объема цилиндра. Измеряют извлекаемый объем.

Извлекаемый объем должен быть не менее номинального объема, указанного на контейнере.

Каждый контейнер для инъекционных лекарственных средств наполняют объемом, превышающим номинальный. Избыточный объем рекомендован в Табл. 2.9.17-1.

Таблица 2.9.17.-1

	Избыточный объем (мл)	
Номинальный объем (мл)	**Для подвижных жидкостей**	**Для вязких жидкостей**
0.5	0.10	0.12
1.0	0.10	0.15
2.0	0.15	0.25
5.0	0.30	0.50
10.0	0.50	0.70
20.0	0.60	0.90
30.0	0.80	1.20
50.0 и более	2 %	3 %

2.9.19. МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ: НЕВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

Механические включения инъекционных и внутривенных инфузионных растворов – это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующих в растворах.

Лекарственные средства, для которых необходимо испытание на механические включения, и требования к содержанию механических включений указаны в соответствующей частной статье.

Оборудование. Для контроля используют прибор, основанный на принципе светоблокировки, который позволяет автоматически измерять количество и размер частиц.

Прибор калибруют, используя дисперсионные взвеси *СО ГФ РК сферических частиц* размером от 5 мкм до 25 мкм. Стандартные частицы диспергированы в *воде, свободной от частиц, Р*. Необходимо избегать агрегации частиц дисперсионной фазы.

Общие указания. Контроль необходимо осуществлять в условиях, ограничивающих попадание механических включений, предпочтительно в зоне ламинарного потока воздуха.

Тщательно промывают стеклянную посуду и используемое фильтрационное оборудование (кроме мембранных фильтров) теплым раствором моющего средства с последующим ополаскиванием необходимым количеством воды для удаления следов моющего средства. Непосредственно перед испытанием ополаскивают оборудование сверху донизу, снаружи и затем внутри *водой, свободной от частиц, Р*.

Необходимо исключить возникновение воздушных пузырьков в испытуемом образце, особенно при переносе пробы в посуду, в которой будет проводиться измерение.

Чтобы убедиться в качестве очистки оборудования, стеклянной посуды и чистоте воды, необходимо выполнить следующее испытание. Определяют наличие механических включений в пяти пробах *воды, свободной от частиц, Р* (каждая по 5 мл), согласно методике, описанной ниже. Если в 25 мл для объединенных пяти проб число частиц размером 10 мкм и более превышает 25, принятые меры предосторожности для проведения испытаний недостаточны. Обработку повторяют до тех пор, пока оборудование, стеклянная посуда и вода не станут пригодны для проведения контроля.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно и непрерывно переворачивая контейнер пять раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и колпачки. Внешние поверхности вскрываемого контейнера очищают струей *воды, свободной от частиц, Р* и вскрывают контейнер, избегая внесения какого-либо загрязнения. Для удаления пузырьков воздуха дают отстояться раствору в течение 2 мин.

Отбирают четыре пробы, не менее 5 мл каждая, и определяют количество частиц с размерами, равными или превышающими значения, указанные в соответствующем нормативном документе. Исключают результат, полученный для первой пробы, и рассчитывают среднее количество частиц в испытуемом образце.

Глазные капли представляют собой стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз. Глазные капли в виде растворов должны соответствовать требованиям, предъявляемым к глазным каплям на наличие механических включений.

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. После растворения порошков в указанном объеме соответствующей стерильной жидкости они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к растворам для парентерального применения на наличие механических включений.

Все операции по вскрытию флаконов (ампул), введению растворителя, растворению препаратов необходимо проводить таким образом, чтобы исключить возможность внесения механических включений в контролируемые образцы.

Дополнительные условия проведения испытания и нормы контроля лекарственных средств для парентерального применения и глазных капель на наличие механических включений указаны в соответствующем нормативном документе.

2.9.20. МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ: ВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

Механические включения инъекционных и внутривенных инфузионных растворов – это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующих в растворах.

Данное испытание предназначено для визуальной оценки качества парентеральных растворов по наличию видимых частиц. Могут быть использованы другие валидированные методы.

Оборудование. Оборудование (см. Рис. 2.9.20.-1) состоит из устройства для просмотра, включающего:

– матовый черный экран подходящего размера, находящийся в вертикальном положении;

– белый матовый экран соответствующего размера, находящийся в вертикальном положении, рядом с черным экраном;

– перемещаемый плафон, снабженный подходящим затемненным источником дневного света с подходящим отражателем (осветитель может состоять из двух флуоресцентных ламп по 13 Вт каждая, длиной 525 мм). Интенсивность освещения в точке контроля должна быть от 2000 люкс до 3750 люкс; для цветных стеклянных и пластмассовых контейнеров предпочтительны значения, близкие к верхнему пределу.

Методика. Удаляют наклеенные этикетки с контейнера, моют его снаружи и сушат. Плавно вращают или переворачивают контейнер, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают в течение около 5 с перед белым экраном. Повторяют эту процедуру перед черным экраном. Отмечают наличие любых частиц.

Глазные капли представляют собой стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз.

Глазные капли в виде растворов должны соответствовать требованиям, предъявляемым к глазным каплям на наличие механических включений.

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. После растворения порошков в указанном объеме соответствующей стерильной жидкости они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к растворам для парентерального применения на наличие механических включений.

Все операции по вскрытию флаконов (ампул), введению растворителя, растворению препаратов необходимо проводить таким образом, чтобы исключить возможность внесения механических включений в контролируемые образцы.

Дополнительные условия проведения испытания и нормы контроля лекарственных средств для парентерального применения и глазных капель на наличие механических включений указаны в соответствующем нормативном документе.

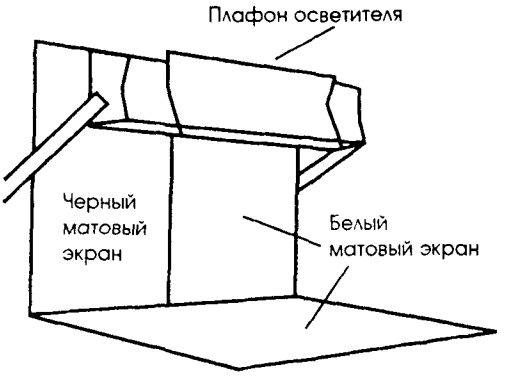


Рисунок 2.9.20.-1. *Оборудование для обнаружения видимых частиц*

2.9.21. МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ: МЕТОД МИКРОСКОПИИ

Механические включения инъекционных и внутривенных инфузионных растворов – это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующих в растворах.

Данное испытание предназначено для установления природы частиц, которые могут присутствовать в растворе, и для определения их характеристик. Оно может указывать на возможный источник загрязнения. Эта информация позволит производителю принять меры для предотвращения загрязнений.

Общие указания. Все процедуры выполняют в зоне ламинарного потока воздуха.

Подготовка материалов. Тщательно моют стеклянную посуду и используемое фильтрационное оборудование, кроме мембранных фильтров, теплым раствором моющего средства и ополаскивают большим количеством *воды Р* до удаления следов моющего средства. Непосредственно перед испытанием ополаскивают указанное выше оборудование сверху донизу, снаружи и затем внутри *водой, свободной от частиц, Р.*

Оборудование. Используют вакуум-фильтрационную систему, выполненную из стекла или нержавеющей стали, оборудованную мембранным фильтром с нанесенной сеткой. Фильтр имеет соответствующую пористость и цвет.

Используют бинокулярный микроскоп, состоящий из:
– ахроматического объектива с увеличением х 10;
– окуляров с увеличением х 10, из которых, по крайней мере, один снабжен сеткой, позволяющей точно измерять частицы размером 10 мкм и более;
– системы освещения для наблюдения с падающим или отраженным светом;
– объект-микрометра для калибровки сетки окуляра.

Методика. *Блок мембранного фильтра и фильтрационного аппарата.* Ополаскивают воронку и основание фильтродержателя *водой, свободной от частиц, Р;* предварительно вымытым пинцетом берут мембранный фильтр с сеткой; для удаления всех частиц ополаскивают обе стороны фильтра *водой, свободной от частиц, Р,* держа фильтр в вертикальном положении и медленно направляя струю воды из стороны в сторону, начиная сверху и донизу. Промытый фильтр помещают сеткой вверх на основание фильтродержателя вакуум-фильтрационного аппарата и центруют. Устанавливают фильтрационную воронку на основание фильтродержателя без сдвига ее по стороне сетки фильтра. Вращают собранный блок, ополаскивая внутреннюю часть воронки и поверхность фильтра струей *воды, свободной от частиц, Р* в течение около 15 с. Подсоединяют блок к емкости для фильтрата.

Фильтрация испытуемого образца. 25 мл испытуемого тщательно перемешанного препарата переносят в фильтрационный аппарат. Дают отстояться раствору в течение около 1 мин. Проводят вакуум-фильтрацию. Медленно отключают вакуум и ополаскивают внутренние стенки воронки струей *воды, свободной от частиц, Р.* Не допускается направлять струю воды на поверхность фильтра. Дают возможность отстояться раствору и фильтруют смывы под вакуумом. После завершения фильтрации вакуум выключают не сразу, чтобы подсушить фильтр. Аккуратно удаляют воронку; стальным пинцетом, предварительно отмытым струей *воды, свободной от частиц, Р,* переносят фильтр в чистую чашку Петри. Накрывают чашку чистой крышкой так, чтобы она была немного приоткрыта. Помещают чашку в зону ламинарного потока воздуха для подсушки фильтра, избегая при этом образования сгибов. Затем помещают чашку Петри на стол микроскопа и подсчитывают частицы на фильтре, как описано ниже.

Подготовка контрольной пробы. Готовят контрольную пробу так же, как и испытуемый образец. Контрольную пробу проводят с 25 мл *воды, свободной от частиц, Р,* пропущенной непосредственно через воронку вакуум-фильтрационной системы.

Калибровка микроскопа. Калибруют сетку окуляра микроскопа, используя объект-микрометр.

Определение. Можно использовать как визуальный подсчет, так и электронное устройство регистрации частиц. Исследуют всю поверхность фильтра при увеличении х 100 и освещении падающим или отраженным светом. Подсчитывают частицы с размером 10 мкм и более и классифицируют их по предварительно выбранным диапазонам размеров.

Для каждого диапазона из количества частиц в испытуемом образце вычитают количество частиц того же диапазона в контрольной пробе. Если в контрольной пробе обнаруживают более пяти частиц размером 25 мкм и более, условия проведения испытания считаются неудовлетворительными и испытание повторяют.

Оценка результатов. Если возможно, устанавливают природу обнаруженных частиц и определяют их характеристики. При необходимости регистрируют число обнаруженных частиц.

Дополнительные условия проведения испытания и нормы контроля лекарственных средств для парентерального применения на наличие механических включений указаны в соответствующем нормативном документе.

3. МАТЕРИАЛЫ И КОНТЕЙНЕРЫ

3.1. МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОНТЕЙНЕРОВ

Материалы, описанные в этой главе, используются для производства контейнеров, предназначенных для упаковки фармацевтической продукции. Такие материалы могут быть также использованы для производства части или всего объекта, используемого для медико-хирургических целей.

Материалы и полимеры, отличающиеся от описанных в Фармакопее, могут использоваться только после их утверждения в каждом конкретном случае компетентным уполномоченным органом.

3.1.1. МАТЕРИАЛЫ КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ПРИМЕЧАНИЕ: Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для водных растворов внутривенного введения – см. 3.1.14.

Пластмассовые контейнеры для забора, хранения, переработки и введения крови и ее компонентов могут быть изготовлены из одного или нескольких полимеров, с включением некоторых добавок при необходимости.

Если весь контейнер или часть контейнера состоит из материала, описанного в статье Фармакопеи, такие материалы контролируют испытаниями, указанными в этом разделе (см. 3.1.1.1. *«Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови»*).

В нормальных условиях использования материалы и контейнеры, изготовленные из таких материалов, не выделяют мономеров или других веществ в количествах, которые могли бы быть вредными, и не приводят к аномальным изменениям крови или компонентов крови.

3.1.1.1. МАТЕРИАЛЫ КОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида, полученного полимеризацией винилхлорида, содержат не менее 55 % поливинилхлорида и различные добавки.

Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови характеризуются их природой и соотношением веществ, используемых при их производстве.

ПРОИЗВОДСТВО

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида получают методами полимеризации, которые гарантируют остаточное содержание винилхлорида менее 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Используемый метод получения должен быть валидирован для доказательства соответствия продукта требованиям следующего испытания:

Винилхлорид. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя *эфир Р* в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл *эфира Р* вводят в 20.0 мл *диметилацетамида Р* с помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Полученный раствор разбавляют *диметилацетамидом Р* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 1.000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и добавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой. Встряхивают, избегая контакта между пробкой и раствором. Флакон помещают на 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 около 3 мин, освобождают шприц от содержимого и снова заполняют 50 мл газообразного *винилхлорида Р*. Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу, снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят оставшиеся 25 мл винилхлорида во флакон, осторожно встряхивают, избегая контакта между жидкостью и иглой. Снова взвешивают флакон; увеличение массы может быть до 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1.2 мкг винилхлорида). Оставляют на 2 ч. Основной раствор хранят в холодильнике.

Стандартный раствор винилхлорида. К одному объему основного раствора винилхлорида добавляют три объема *диметилацетамида Р*.

Растворы сравнения. 10.0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в каждый из шести флаконов вместимостью 50 мл, флаконы герметично закрывают пробками. В 5 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 0 мкг, около 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг винилхлорида, соответственно. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флаконы помещают на водяную баню при температуре 60 ± 1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

– колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р,* с нанесенными 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 колонки 45 °С,
– температура блока ввода проб 100 °С
– температура детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона. Вычисляют содержание винилхлорида.

Добавки

В полимеры вводят некоторое количество добавок для оптимизации их химических, физических и механических свойств с целью обеспечения пригодности использования полимеров по назначению. Добавки выбирают из нижеследующего списка, в котором для каждой добавки указано максимальное допустимое содержание:

– не более 40 % ди(2-этилгексил)фталата (добавка 01 к пластмассе),
– не более 1 % цинка октаноата (цинка 2-этилгексаноата) (добавка 02 к пластмассе),
– не более 1 % кальция стеарата или цинка стеарата или 1 % смеси этих компонентов,
– не более 1 % *N,N'*-диацилэтилендиаминов (добавка 03 к пластмассе),
– не более 10 % одного из следующих эпоксидных масел или 10 % смеси обоих компонентов:
– эпоксидное соевое масло (добавка 04 к пластмассе), с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6,
– эпоксидное льняное масло (добавка 05 к пластмассе), с содержанием кислорода в эпоксидной группе не более 10 % и йодным числом не более 7.

В полимере могут обнаруживаться очень низкие количества антиоксидантов, добавленных к винилхлоридному мономеру.

Антиоксиданты в полимер не вводят.

В качестве красителя разрешается использовать только ультрамарин синий.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Бесцветный или бледно-желтый порошок, бусинки, гранулы, или после преобразования полупрозрачные пластинки разной толщины, или контейнеры со слабым запахом. При сжигании выделяют густой, черный дым.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы исследуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

К 2.0 г исследуемого образца добавляют 200 мл *эфира, свободного от пероксидов, Р* и нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч. Отделяют остаток В от раствора А 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 В растворяют в 60 мл *этиленхлорида Р,* нагревают на водяной бане с обратным холодильником и фильтруют. Полученный раствор добавляют по каплям и при энергичном встряхивании к 600 мл *гептана Р,* нагретого почти до кипения. Коагулят В1 и органический раствор разделяют горячим фильтрованием. Последний охлаждают, отделяют образовавшийся осадок В2, фильтруя через стеклянный фильтр (40).

А. Коагулят В1 растворяют в 30 мл *тетрагидрофурана Р* и добавляют 40 мл *этанола Р* небольшими порциями при взбалтывании. Осадок В3 отделяют фильтрованием и сушат *в вакууме* при температуре не более 50 °С над *фосфора(V) оксидом Р.* Несколько миллиграммов осадка В3 растворяют в 1 мл *тетрагидрофурана Р,* помещают несколько капель полученного раствора на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен соответствовать спектру *СО ГФ РК поливинилхлорида.*

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) остатка С, полученного при испытании «Добавки 01, 04 и 05 к пластмас-

се», должен соответствовать спектру *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе.*

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы исследуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 5.0 г испытуемого образца помещают в колбу для сжигания, добавляют 30 мл *кислоты серной Р* и нагревают до получения черной сиропообразной массы. Охлаждают и осторожно добавляют 10 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р.* Осторожно нагревают. Охлаждают и добавляют 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р;* повторяют чередование испарения и добавления 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 помещают в колбу из боросиликатного стекла. Добавляют 500 мл *воды для инъекций Р,* закрывают горлышко колбы лабораторной склянкой из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре 121 ± 2 °С в течение 20 мин. Охлаждают и декантируют раствор. Доводят объем раствора *водой для инъекций Р* до 500 мл.

Прозрачность раствора S2 *(2.2.1).* Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S2 *(2.2.2, метод II).* Раствор S2 должен быть бесцветным

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S2 добавляют 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 S2 добавляют 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 кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность *(2.2.25).* 100.0 мл раствора S2 выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5.0 мл *гексана Р.* Оптическая плотность полученного раствора в области 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 добавляют 1 мл *кислоты серной 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 *раствора крахмала Р.* Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл *воды для инъекций Р.* Разница между двумя объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Первичные ароматические амины. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 $млн^{-1}$). К 2.5 мл раствора А1, полученного при испытании «Идентификация», добавляют 6 мл *воды Р* и 4 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.* Интенсивно встряхивают и удаляют верхний слой. К водному слою 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, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из исследуемой смеси 1 мл раствора 0.01 г/л *нафтиламина Р* в *0.1 М кислоте хлороводородной,* 5 мл *воды Р* и 4 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* вместо водного слоя.

Добавки 01, 04 и 05 к пластмассе. Исследование проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27),* используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля* GF_{254} *Р* (толщина 1 мм).

Растворы сравнения. Готовят растворы 0.1 мг/мл *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе, СО ГФ РК добавки 04 к пластмассе* и *СО ГФ РК добавки 05 к пластмассе,* соответственно, в *толуоле Р.*

На линию старта хроматографической пластинки наносят в виде полосы размером 30 мм х 3 мм 0.5 мл раствора А1, полученного при испытании «Идентификация», и по 5 мкл каждого из растворов сравнения. Пластинку помещают в камеру с *толуолом Р.* Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, тщательно сушат на воздухе, просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм и отмечают положение зоны, которое соответствует добавке 01 к пластмассе (R_f около 0.4). Снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне, и взбалтывают с 40 мл *эфира Р* в течение 1 мин. Полученную смесь фильтруют. Остаток промывают двумя порциями *эфира Р* по 10 мл каждая, присоединяют их к фильтрату и выпаривают досуха. Масса остатка С не должна превышать 40 мг.

Пластинку выдерживают в парах йода в течение 5 мин. Хроматограмму просматривают и отмечают положение зоны, которая соответствует добавкам 04 и 05 к пластмассе (R_f = 0). Снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне. Аналогичным образом снимают соответствующую полосу силикагеля как контрольный образец. Взбалтывают отдельно об-

разцы с 40 мл *метанола Р* в течение 15 мин. Полученную смесь фильтруют, промывают двумя порциями *метанола Р* по 10 мл каждая, присоединяют их к фильтрату и выпаривают досуха. Разница масс обоих остатков не должна превышать 10 мг.

Добавка 03 к пластмассе. Осадок В2, полученный при испытании «Идентификация» и находящийся на стеклянном фильтре (40), промывают *этанолом Р*. Фильтр высушивают до постоянной массы над *фосфора(V) оксидом Р* и взвешивают. Масса остатка не должна превышать 20 мг.

Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен соответствовать спектру *СО ГФ РК добавки 03 к пластмассе.*

Барий. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн$^{-1}$). Исследование проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. 1.0 г испытуемого образца сжигают в кварцевом тигле. Остаток растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной Р* и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.*

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.25 млн$^{-1}$ бария, готовят разведением *стандартного раствора бария (50 млн$^{-1}$ Ba^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455.40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455.30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой кислоте хлороводородной.

Кадмий. Не более $6 \cdot 10^{-5}$ % (0.6 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод II)*.

Испытуемый раствор. 10 мл раствора S1 выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл 1 % *(об/об) кислоты хлороводородной Р*, фильтруют и доводят объем фильтрата тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора кадмия (0.1 % Cd^{2+}) Р 1 % (об/об) кислотой хлороводородной Р.*

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя как источник излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой кислоте хлороводородной.

Кальций. Не более 0.07 %. Исследование проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для определения бария.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 50.0 млн$^{-1}$ кальция, готовят разведением *стандартного раствора кальция (400 млн$^{-1}$ Ca^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 315.89 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 315.60 нм.

Проверяют отсутствие кальция в используемой кислоте хлороводородной.

Олово. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн$^{-1}$). Исследование проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 2 мл *стандартного раствора олова (5 млн$^{-1}$ Sn^{2+}) Р* помещают в колбу вместимостью 50 мл, которая содержит 5 мл раствора 20 % *(об/об) кислоты серной Р* и доводят *водой Р* до объема 50 мл непосредственно перед использованием.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 189.99 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 190.10 нм.

Проверяют отсутствие олова в используемой кислоте серной.

Цинк. Не более 0.2 %. Исследование проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии *(2.2.23, метод II)*.

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят *0.1 М кислотой хлороводородной* в 100 раз.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора цинка (100 млн$^{-1}$ Zn^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

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 кислоте хлороводородной.

Тяжелые металлы *(2.4.8, метод А)*. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн$^{-1}$). К 10 мл раствора S1 добавляют 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р*, затем *раствор натрия гидроксида концентрированный Р* до появления бледно-розовой окраски и доводят *водой Р* до объема 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*

Вещества, экстрагируемые водой. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре 100 -105 °С до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50.0 мл *воды для инъекций Р*. Масса сухого остатка не должна превышать 7.5 мг (0.3 %) в сравнении с контрольным опытом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Исследование проводят методом сжигания в колбе с кислородом *(2.5.10)*, используя 50.0 мг испытуемого материала. Продукты сгорания растворяют в 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида*. К полученному раствору добавляют 2.5 мл *кислоты азотной Р*, 10.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата*, 5 мл *раствора железа(III) аммония сульфата Р2* и *1 мл дибутилфталата Р*. Титруют *0.05 М раствором аммония тиоцианата* до появления красновато-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* соответствует 6.25 мг поливинилхлорида.

Кроме того, проводят следующие дополнительные испытания на стерильных и пустых контейнерах.

Раствор S3. Если испытуемый контейнер содержит раствор антикоагулянта, контейнер освобождают от содержимого, промывают внутри 250 мл *воды для инъекций Р* при температуре 20 ± 1 °С и отбрасывают промывные воды перед приготовлением раствора S3. В контейнер помещают *воду для инъекций Р* в объеме, соответствующем объему раствора антикоагулянта. Контейнер закрывают и нагревают в автоклаве таким образом, чтобы температура жидкости поддерживалась на уровне 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят *водой для инъекций Р* до номинального объема и гомогенизируют.

Раствор сравнения. *Воду для инъекций Р* нагревают в колбе из боросиликатного стекла в автоклаве при температуре 110 °С в течение 30 мин.

Восстанавливающие вещества. Сразу после приготовления раствора S3 в колбу из боросиликатного стекла переносят объем раствора S3, соответствующий 8 % номинального объема контейнера. Одновременно в другой колбе из боросиликатного стекла готовят холостой раствор, используя равный объем свежеприготовленного раствора сравнения. К каждому раствору добавляют 20.0 мл *0.002 М раствора калия перманганата* и 1 мл *кислоты серной разбавленной Р*. Полученные растворы выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. К каждому раствору добавляют 0.1 г *калия йодида Р*. Полученные растворы выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин и сразу титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала Р*. Разница между двумя объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Кислотность или щелочность. К объему раствора S3, соответствующему 4 % номинального объема контейнера, добавляют 0.1 мл *раствора фенолфталеина Р*. Раствор должен остаться бесцветным. Добавляют 0.4 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида*; появляется розовое окрашивание. Добавляют 0.8 мл *0.01 М кислоты хлороводородной* и 0.1 мл *раствора метилового красного Р*; появляется оранжево-красное или красное окрашивание.

Хлориды *(2.4.4)*. Не более $4 \cdot 10^{-5}$ % (0.4 млн$^{-1}$). 15 мл раствора S3 должны выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя 1.2 мл *стандартного раствора хлорида (5 млн$^{-1}$ Cl) Р* и 13.8 мл *воды Р*.

Аммония соли *(2.4.1, метод А)*. Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн$^{-1}$). 5 мл раствора S3 доводят *водой Р* до объема 14 мл. Раствор должен выдерживать испытания на аммония соли.

Вещества, экстрагируемые водой. 100 мл раствора S3 выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 100 мл раствора сравнения. Масса сухого остатка не должна превышать 3 мг с учетом контрольного опыта.

Оптическая плотность *(2.2.25)*. Измеряют оптическую плотность раствора S3 в области от 230 нм до 360 нм, используя раствор сравнения в качестве компенсационного раствора. Оптическая плотность в области от 230 нм до 250 нм не должна превышать 0.30. Оптическая плотность в области от 251 нм до 360 нм не должна превышать 0.10.

Экстрагируемая добавка 01 к пластмассе. В качестве экстрагента используют *96 % спирт Р*, разведенный *водой Р* до получения относительной плотности *(2.2.5)* от 0.9389 до 0.9395, при измерении ареометром.

Основной раствор. 0.100 г *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе* растворяют в экстрагенте и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Стандартные растворы:

(а) 20.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до объема 100.0 мл;

(в) 10.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до объема 100.0 мл;

(с) 5.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до объема 100.0 мл;

(d) 2.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до объема 100.0 мл;

(e) 1.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* стандартных растворов в максимуме при длине волны 272 нм, используя в качестве компенсационного раствора экстрагент, и строят кривую зависимости оптической плотности от концентрации добавки 01 к пластмассе.

Методика экстрагирования. Используя донорскую систему и иглу или адаптер, пустой контейнер заполняют экстрагентом, предварительно нагретым до 37 °С в хорошо укупоренной колбе, в объеме, равном половине номинального объема контейнера. Полностью удаляют воздух из контейнера и герметизируют донорскую систему. Погружают наполненный контейнер в горизонтальном положении в водяную баню, температуру которой поддерживают на уровне 37 ± 1 °С в течение 60 ± 1 мин, без встряхиваний. Вынимают контейнер из водяной бани. Осторожно переворачивают его 10 раз и переносят содержимое в стеклянную колбу. Сразу измеряют оптическую плотность в максимуме при длине волны 272 нм, используя в качестве компенсационного раствора экстрагент.

Содержание добавки 01 к пластмассе, в миллиграммах на 100 мл экстракта, определяют при помощи калибровочной кривой. Концентрация не должна превышать:

- 10 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом более 300 мл, но не более 500 мл;
- 13 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом более 150 мл, но не более 300 мл;
- 14 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом до 150 мл.

*В тех случаях, **когда** контейнеры содержат раствор антикоагулянта, раствор должен соответствовать требованиям статьи «Антикоагулянты и консервирующие растворы для человеческой крови» и выдерживать следующее дополнительное испытание.*

Оптическая плотность *(2.2.25).* Измеряют оптическую плотность раствора антикоагулянта из контейнера в области от 250 нм до 350 нм, используя раствор антикоагулянта того же состава в качестве компенсационного раствора, который не находился в контакте с пластмассой. Оптическая плотность в максимуме при длине волны 280 нм не должна превышать 0.5.

3.1.1.2. МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ТРУБОК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КОМПЛЕКТАХ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида для переливания крови и компонентов крови содержат не менее 55 % поливинилхлорида с ди(2-этилгексил)фталатом (добавка 01 к пластмассе) в качестве пластификатора.

ПРОИЗВОДСТВО

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида получают методами полимеризации, которые гарантируют остаточное содержание винилхлорида менее 10^{-4} % ($1 млн^{-1}$). Данный метод получения должен быть валидирован для доказательства соответствия продукта требованиям следующего испытания:

Винилхлорид. Не более 10^{-4} % ($1 млн^{-1}$). Определение проводят *методом парофазной газовой хроматографии (2.2.28)*, используя *эфир Р* как внутренний стандарт.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл *эфира Р* вводят в 20.0 мл *диметилацетамида Р* с помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Полученный раствор разводят *диметилацетамидом Р* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 1.000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и добавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой. Встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флакон 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 3 мин, освобождают шприц от содержимого и снова наполняют 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. Снова взвешивают флакон; увеличение массы может 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. К одному объему основного раствора винилхлорида добавляют три объема *диметилацетамида Р.*

Растворы сравнения. 10.0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в каждый из шести 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 стандартных растворов винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат, 0 мкг, около 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг винилхлорида, соответственно. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флаконы помещают на водяную баню при температуре 60 ± 1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

– колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, с нанесенными 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 колонки 45 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона. Вычисляют содержание винилхлорида.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Порошок, стеклянная дробь, гранулы почти бесцветные или бледно-желтые или после преобразования трубки со слабым запахом. При сжигании выделяют густой, черный дым.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. К 0.5 г испытуемого образца добавляют 30 мл *тетрагидрофурана Р.* Нагревают при перемешивании на водяной бане в вытяжном шкафу в течение 10 мин. Материал полностью растворяется. Добавляют *метанол Р* по каплям при перемешивании. Формируется гранулированный осадок. Осадок фильтруют и сушат при температуре 60 °С. Испытание осадка проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области *(2.2.24).* 50 мг остатка растворяют в 2 мл *тетрагидрофурана Р* и наносят на предметное стекло. Сушат в сушильном шкафу при температуре 80 °С. Полученную пленку фиксируют между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* должен соответствовать спектру *СО ГФ РК поливинилхлорида.*

В. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка, полученного при испытании «Добавка 01 к пластмассе» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания на чистоту», должен соответствовать спектру *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе.*

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 5.0 г испытуемого образца помещают в колбу для сжигания, добавляют 30 мл *кислоты серной Р* и нагревают до получения черной сиропообразной массы. Охлаждают и осторожно добавляют 10 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р.* Осторожно нагревают. Охлаждают и добавляют 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р;* повторяют, чередуя нагревание и добавление 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 помещают в колбу из боросиликатного стекла. Добавляют 500 мл *воды Р,* закрывают горлышко колбы лабораторной склянкой из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре 121 ± 2 °С в течение 20 мин. Охлаждают и декантируют раствор. Доводят объем раствора *водой Р* до 500 мл.

Прозрачность раствора S2 *(2.2.1).* Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S2 *(2.2.2, метод II).* Раствор S2 должен быть бесцветным

Добавка 01 к пластмассе. Исследование проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27),* используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.*

Испытуемый раствор. К 2.0 г испытуемого образца

добавляют 200 мл *эфира, свободного от пероксидов, Р* и нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч. Раствор фильтруют, фильтрат выпаривают досуха при пониженном давлении на водяной бане при температуре 30 °С. Остаток растворяют в 10 мл *толуола Р.*

Раствор сравнения. 0.8 г *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе* растворяют в *толуоле Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят в виде пятна размером 30 мм х 3 мм 0.5 мл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в хроматографическую камеру с *толуолом Р.* Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, тщательно сушат на воздухе, просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм и отмечают положение зоны, которое соответствует добавке 01 к пластмассе. Снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне, и взбалтывают с 40 мл *эфира Р.* Полученную смесь фильтруют, не допуская потерь, и упаривают досуха. Масса остатка не должна превышать 40 мг.

Барий. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 $млн^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I).*

Испытуемый раствор. 1.0 г испытуемого материала сжигают в кварцевом тигле. Остаток растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной Р* и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.*

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.25 $млн^{-1}$ бария, готовят разведением *стандартного раствора бария (50 $млн^{-1}$ Ba^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455.40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455.30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой кислоте хлороводородной.

Кадмий. Не более $6 \cdot 10^{-5}$ % (0.6 $млн^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод I).*

Испытуемый раствор. 10.0 мл раствора S1 выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл 1 % *(об/об) кислоты хлороводородной Р,* фильтруют и доводят объем фильтрата тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора кадмия (0.1 % Cd^{2+}) Р 1 % (об/об) кислотой хлороводородной Р.*

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой кислоте хлороводородной.

Олово. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 $млн^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I).*

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 2 мл *стандартного раствора олова (5 $млн^{-1}$ Sn^{2+}) Р* помещают в колбу вместимостью 50 мл, которая содержит 5 мл 20 % *(об/об)* раствора *кислоты серной Р* и доводят *водой Р* до объема 50 мл непосредственно перед использованием.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 189.99 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 190.10 нм.

Проверяют отсутствие олова в используемой кислоте серной.

Тяжелые металлы *(2.4.8, метод А).* Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 $млн^{-1}$). К 10 мл раствора S1 добавляют 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р,* затем *раствор натрия гидроксида концентрированный Р* до появления бледно-розовой окраски и доводят *водой Р* до 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (2 $млн^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0.500 г испытуемого образца добавляют 30 мл *тетрагидрофурана Р* и нагревают при перемешивании на водяной бане в вытяжном шкафу в течение 10 мин. Материал полностью растворяется. Добавляют 60 мл *метанола Р* по каплям при перемешивании. Образуется гранулированный осадок поливинилхлорида. Оставляют его на несколько минут. Продолжают добавлять *метанол Р* до прекращения образования осадка. Осадок количественно переносят на стеклянный фильтр (40), используя три небольшие порции *метанола Р* для количественного перенесения и промывания осадка. Сушат фильтр и осадок при температуре 60 °С до постоянной массы и взвешивают.

На стерилизованных комплектах дополнительно проводят следующие испытания.

Раствор S3. Делают замкнутую циркуляционную систему из трех комплектов и сосуда из боросиликатного стекла вместимостью 300 мл. Систему термостатируют для поддержания температуры жидкости в сосуде 37 ± 1 °С. Пропускают по системе 250 мл *воды для инъекций Р* (в направлении, использующемся для переливания) в течение 2 ч со скоростью 1 л/ч (напри-

мер, используя перистальтический насос, присоединенный к подходящей короткой силиконовой трубке). Собирают весь раствор и охлаждают.

Прозрачность раствора S3 *(2.2.1)*. Раствор S3 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S3 *(2.2.2, метод II)*. Раствор S3 должен быть бесцветным

Кислотность или щелочность. К 25 мл раствора S3, добавляют 0.15 мл *раствора БКФ индикатора Р.* Окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида.* К 25 мл раствора S3 добавляют 0.2 мл *раствора метилового оранжевого Р.* Окраска индикатора должна измениться от желтой до оранжевой при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность *(2.2.25)*. Оптическая плотность раствора S3 в области от 230 нм до 250 нм не должна превышать 0.30. Оптическая плотность раствора S3 в области от 251 нм до 360 нм не должна превышать 0.15.

Восстанавливающие вещества. Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления раствора S3. К 20.0 мл раствора S3 добавляют 1 мл *кислоты серной разбавленной Р* и 20.0 мл 0.002 *М раствора калия перманганата.* Кипятят 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 *раствора крахмала Р.* Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл *воды для инъекций Р.* Разница между объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Вещества, извлекаемые водой. 50.0 мл раствора S3 выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50.0 мл *воды для инъекций Р.* Масса сухого остатка, полученного от раствора S3, не должна превышать 1.5 мг в сравнении с контрольным опытом.

3.1.3. ПОЛИОЛЕФИНЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полиолефины получают полимеризацией этилена или пропилена или сополимеризацией этих веществ с не более 25 % высших гомологов (C_4 - C_{10}) или карбоновых кислот или эфиров. Некоторые материалы могут представлять собой смесь полиолефинов.

ПРОИЗВОДСТВО

В полимер вводят определенное количество добавок для улучшения его химических, физических и механических свойств с целью обеспечения пригодности используемого полимера по назначению. Добавки выбирают из нижеприведенного списка, в котором для каждой добавки обозначено предельно допустимое содержание.

Полимеры могут содержать не более трех антиоксидантов, одно или несколько смазывающих или антиадгезивных (препятствующих слипанию) веществ, а также титана диоксид в качестве средства, обеспечивающего непрозрачность, когда материал должен обеспечить защиту от света.

– Бутилгидрокситолуол (добавка 07 к пластмассе) (не более 0.125 %);
– пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка 09 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*s*-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион (добавка 13 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат (добавка 11 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– этилен бис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат] (добавка 08 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– диоктадецилдисульфид (добавка 15 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– 4,4',4''-[(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триил)трис(метилен)]трис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)фенол] (добавка 10 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– 2,2 ''-бис (октадецилокси) -5,5'' -спироби [1,3,2-диоксафосфинан] (добавка 14 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– дидодецил 3,3'-тиодипропионат (добавка 16 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– диоктадецил 3,3'-тиодипропионат (добавка 17 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– трис[2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит (добавка 12 к пластмассе) (не более 0.3 %);
– добавка 18 к пластмассе (не более 0.1 %);
– сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанол (добавка 22 к пластмассе) (не более 0.3 %).

Общее количество 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 (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 %);
– 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 состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Порошок, бусинки, гранулы или после преобразования пластинки разной толщины, или контейнеры. Практически нерастворимы в воде, этаноле, гексане и метаноле, растворимы в горячих ароматических углеводородах. Размягчаются при температуре от 65 °С до 165 °С. При сжигании пламя окрашивается в синий цвет.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. К 0.25 г испытуемого образца добавляют 10 мл *толуола Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре 80 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* полученного остатка должен иметь максимумы, при следующих волновых числах: 2920 $см^{-1}$, 2850 $см^{-1}$, 1475 $см^{-1}$, 1465 $см^{-1}$, 1380 $см^{-1}$, 1170 $см^{-1}$, 735 $см^{-1}$, 720 $см^{-1}$; полученный спектр должен соответствовать спектру типового образца. Если испытуемый материал имеет форму пластинки, идентификацию можно провести непосредственно на вырезанном фрагменте пластинки соответствующего размера.

В. Испытуемый образец должен выдерживать дополнительные испытания в зависимости от добавок, входящих в состав материала в соответствии с указаниями в разделе «Испытания на чистоту».

С. Около 20 мг испытуемого образца помещают в платиновый тигель с 1 г *калия гидросульфата Р*, нагревают до полного расплавления и охлаждают. Добавляют 20 мл *кислоты серной разбавленной Р*, осторожно нагревают и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 1 мл *кислоты фосфорной Р* и 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р*; если испытуемый материал содержит титана диоксид, появляется оранжево-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

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. Добавляют 500 мл *воды для инъекций Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствор охлаждают и декантируют. Часть раствора оставляют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Оставшийся раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16).

Раствор S2. 2.0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из *боросиликатного стекла* с притертой пробкой. Добавляют 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). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси *толуол Р - метанол Р* (40:60), добавляют смыв к фильтрату и доводят объем полученного раствора такой же смесью растворителей до 250 мл. Готовят холостой раствор.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой и добавляют 250 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.* Кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Охлаждают и декантируют раствор.

Прозрачность раствора S1 *(2.2.1).* Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S1 *(2.2.2, метод II).* Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1 добавляют 0.15 мл *раствора БКФ 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 добавляют 0.2 мл *раствора метилового оранжевого Р.* Окраска индикатора должна измениться от желтой до оранжевой при добавлении не более 1.0 мл *0.01 М кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность *(2.2.25).* Оптическая плотность раствора S1 в области от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0.2.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S1 добавляют 1 мл *кислоты серной 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 йодида Р* и

сразу титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала Р*. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл *воды для инъекций Р*. Разница между объемами титранта не должна превышать 3.0 мл.

Вещества, растворимые в гексане. 10 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой вместимостью 250 мл. Добавляют 100 мл *гексана Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч при постоянном перемешивании. Охлаждают в ледяной бане и быстро фильтруют через стеклянный фильтр (16), поддерживая температуру раствора около 0 °С (время фильтрования должно быть менее 5 мин; для ускорения процесса при необходимости фильтрование проводят под давлением). 20 мл фильтрата помещают в высушенный до постоянной массы бюкс из боросиликатного стекла и выпаривают на водяной бане. Остаток сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 1 ч. Масса полученного остатка должна быть в пределах 10 % от массы остатка для стандартного образца и не должна превышать 5 %.

Экстрагируемый алюминий. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора алюминия (200 млн$^{-1}$ Al^{3+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 396.15 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 396.25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой кислоте хлороводородной.

Экстрагируемый титан. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора титана (100 млн$^{-1}$ Ti^{4+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 336.12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 336.16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой кислоте хлороводородной.

Экстрагируемый цинк. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора цинка (10 млн$^{-1}$ Zn^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 213.9 нм, используя в качестве источника света лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой кислоте хлороводородной.

Экстрагируемые тяжелые металлы *(2.4.8, метод А)*. Не более $2.5 \cdot 10^{-4}$ % (2.5 млн$^{-1}$). 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 на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.5 мл *стандартного раствора свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Сульфатная зола *(2.4.14)*. Не более 1.0 %. Определение проводят с 5.0 г испытуемого образца. Это нормирование не распространяется на материал, содержащий в качестве добавки титана диоксид, который придает непрозрачность материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Эти испытания следует проводить полностью или частично только в тех случаях, когда этого требует указанный состав или область использования материала.

Фенольные антиоксиданты. Испытание проводят методом жидкостной хроматографии *(2.2.29)*.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

– колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м х 4.6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
– подвижная фаза: одна из четырех следующих смесей:
– подвижная фаза 1: *вода Р – ацетонитрил Р* (30:70), скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
– подвижная фаза 2: *вода Р – тетрагидрофуран Р – ацетонитрил Р* (10:30:60), скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
– подвижная фаза 3: *вода Р – 2-пропанол Р – метанол Р* (5:45:50), скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
– подвижная фаза 4: *тетрагидрофуран Р – ацетонитрил Р* (20:80), скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
– детектирование при длине волны 280 нм для подвижных фаз 1-3 и при длине волны 270 нм для подвижной фазы 4.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:
– коэффициент разделения пиков добавки 07 к пласт-

массе и добавки 08 к пластмассе при использовании подвижной фазы 1 должен быть не менее 8.0;
– коэффициент разделения пиков добавки 09 к пластмассе и добавки 10 к пластмассе при использовании подвижной фазы 2 должен быть не менее 2.0;
– коэффициент разделения пиков добавки 11 к пластмассе и добавки 12 к пластмассе при использовании подвижной фазы 3 должен быть не менее 2.0;
– коэффициент разделения двух основных пиков (приблизительные времена удерживания 3.5 и 5.8) на хроматограмме добавки 18 к пластмассе при использовании подвижной фазы 4 должен быть не менее 6.0.

Испытуемый раствор S21. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °C. Остаток растворяют в 5.0 мл смеси равных объемов *ацетонитрила Р* и *тетрагидрофурана Р.* Холостой раствор готовят из холостого раствора, соответствующего раствору S2.

Испытуемый раствор S22. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °C. Остаток растворяют в 5.0 мл *метиленхлорида Р.* Холостой раствор готовят из холостого раствора, соответствующего раствору S2.

Испытуемый раствор S23. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °C. 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. Холостой раствор готовят из холостого раствора, соответствующего раствору S2.

Из приведенных ниже растворов сравнения готовят только те, которые необходимы для анализа фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемого материала.

Раствор сравнения (a). 25.0 мг *СО ГФ РК добавки 07 к пластмассе* (бутилгидрокситолуола) и 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 08 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 09 к пластмассе* и 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 10 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (c). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 11 к пластмассе* и 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 12 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл *метиленхлорида Р.* 2.0 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом Р* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 25.0 мг *СО ГФ РК добавки 07 к пластмассе* (бутилгидрокситолуола) растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (e). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 08 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (f). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 13 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (g). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 09 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (h). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 10 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1). 2.0 мл полученного раствора доводят до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (i). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 11 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл *метиленхлорида Р.* 2.0 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом Р* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (j). 60.0 мг *СО ГФ РК добавки 12 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл *метиленхлорида Р.* 2.0 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом Р* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (k). 20.0 мг *СО ГФ РК добавки 18 к пластмассе* растворяют в 10.0 мл смеси *ацетонитрил Р* – раствор 10 г/л *трет-бутилгидропероксида Р* в *тетрагидрофуране Р (1:1).* Оставляют в закрытом контейнере на 1 ч. 2.0 мл полученного раствора доводят смесью *ацетонитрил Р – тетрагидрофуран Р* (1:1) до объема 50.0 мл.

Если испытуемый образец содержит добавку 07 к пластмассе и/или добавку 08 к пластмассе, используют подвижную фазу 1. Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора S21, 20 мкл соответствующего холостого раствора, 20 мкл раствора сравнения (a) и/или 20 мкл раствора сравнения (d) или (e), или по 20 мкл растворов сравнения (d) и (e).

Если испытуемый образец содержит один или более из следующих антиоксидантов:

– добавка 09 к пластмассе,
– добавка 10 к пластмассе,
– добавка 11 к пластмассе,
– добавка 12 к пластмассе,
– добавка 13 к пластмассе,

используют подвижную фазу 2 и хроматографируют

20 мкл испытуемого раствора S21, 20 мкл соответствующего холостого раствора, 20 мкл раствора сравнения (b) и по 20 мкл растворов сравнения антиоксидантов с вышеприведенного списка, которые входят в состав испытуемого материала.

Если испытуемый образец содержит добавку 11 к пластмассе и/или добавку 12 к пластмассе, используют подвижную фазу 3 и хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора S22, 20 мкл соответствующего холостого раствора, 20 мкл раствора сравнения (c) и 20 мкл раствора сравнения (i) или (j), или по 20 мкл растворов сравнения (i) и (j).

Если испытуемый образец содержит добавку 18 к пластмассе, используют подвижную фазу 4 и хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора S23, 20 мкл соответствующего холостого раствора и 20 мкл раствора сравнения (k).

Время хроматографирования во всех случаях должно быть 30 мин. На хроматограммах испытуемых растворов S21, S22 и S23 должны быть только пики антиоксидантов, которые входят в состав испытуемого материала, и вторичные пики, которые также должны быть на хроматограммах соответствующих холостых растворов. На хроматограммах испытуемых растворов S21, S22 и S23 площади пиков не должны превышать площади соответствующих пиков растворов сравнения (d) - (k).

Нефенольные антиоксиданты. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля* GF_{254} *Р.*

Испытуемый раствор S24. 100 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °С. Остаток растворяют в 2 мл *метиленхлорида подкисленного Р.*

Раствор сравнения (l). 60 мг *СО ГФ РК добавки 14 к пластмассе* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом подкисленным Р* до 10 мл.

Раствор сравнения (m). 60 мг *СО ГФ РК добавки 15 к пластмассе* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом подкисленным Р* до 10 мл.

Раствор сравнения (n). 60 мг *СО ГФ РК добавки 16 к пластмассе* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом подкисленным Р* до 10 мл.

Раствор сравнения (o). 60 мг *СО ГФ РК добавки 17 к пластмассе* 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 (p). 60 мг *СО ГФ РК добавки 16 к пластмассе* и 60 мг *СО ГФ РК добавки 17 к пластмассе* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом подкисленным Р* до объема объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл испытуемого раствора S24, 20 мкл раствора сравнения (p) и по 20 мкл растворов сравнения, которые соответствуют всем фенольным и не фенольным антиоксидантам, которые входят в состав типового образца испытуемого материала.

Пластинку помещают в камеру с *гексаном Р.* Когда фронт растворителя пройдет 18 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и снова помещают в камеру с *метиленхлоридом Р.* Когда фронт растворителя пройдет 17 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Опрыскивают *раствором йода спиртовым Р* и через 10-15 мин просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора S24 никакие пятна не могут быть интенсивнее пятен, расположенных на тех же уровнях на хроматограммах растворов сравнения.

Результаты анализа считаются пригодными, если на хроматограмме раствора сравнения (p) обнаруживаются 2 четко разделенных пятна.

Добавка 22 к пластмассе. Испытание проводят методом жидкостной хроматографии *(2.2.29).*

Испытуемый раствор. 25 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °С. Остаток растворяют в смеси 10 мл *толуола Р* и 10 мл раствора 10 г/л *тетрабутиламмония гидроксида Р* в смеси *толуол Р – этанол Р* (35:65). Кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлаждают и при необходимости фильтруют.

Раствор сравнения. 30 мг *СО ГФ РК добавки 22 к пластмассе* растворяют в 50 мл *толуола Р.* 1 мл полученного раствора добавляют к 25 мл холостого раствора S2 и выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °С. Остаток растворяют в смеси 10 мл *толуола Р* и 10 мл раствора 10 г/л *тетрабутиламмония гидроксида Р* в смеси *толуол Р – этанол Р* (35:65). Кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлаждают и при необходимости фильтруют.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

– колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м х 4.6 мм, заполненная *силикагелем аминопропилси-*

лильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: *этанол Р – гексан Р* (11:89);
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 227 нм.

Хроматографируют по 20 мкл каждого раствора. Время хроматографирования должно быть 10 мин. При указанных условиях хроматографирования коэффициент разделения пиков, соответствующих «диолу» и растворителю раствора сравнения, должен быть не менее 7.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего «диольному» компоненту в добавке 22 к пластмассе, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

Амиды и стеараты. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя две *ТСХ пластинки со слоем силикагеля* GF_{254} *Р*.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор S24, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании «Нефенольные антиоксиданты».

Раствор сравнения (q). 20 мг *СО ГФ РК добавки 19 к пластмассе* (кислоты стеариновой) растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (r). 40 мг *СО ГФ РК добавки 20 к пластмассе* (олеамида) растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Раствор сравнения (s). 40 мг *СО ГФ РК добавки 21 к пластмассе* (эрукамида) растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

На линию старта двух хроматографических пластинок наносят по 10 мкл испытуемого раствора S24. На первую хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора сравнения (q); на вторую пластинку – по 10 мкл растворов сравнения (r) и (s).

Первую пластинку помещают в камеру с системой растворителей *этанол Р – триметилпентан Р* (25:75). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Опрыскивают раствором 2 г/л *дихлорфенолиндофенола натриевой соли Р* в *этаноле Р* и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение нескольких минут для усиления интенсивности пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора S24 пятно, соответствующее добавке 19 к пластмассе, должно быть идентично по расположению (R_f около 0.5) пятну раствора сравнения (q) и не превышать его по интенсивности.

Вторую пластинку помещают в камеру с *гексаном Р*. Когда фронт растворителя пройдет 13 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и снова помещают в камеру с системой растворителей *метанол Р – метиленхлорид Р* (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Опрыскивают раствором 40 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *этаноле Р* и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С до появления пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора S24 пятна, соответствующие добавке 20 к пластмассе или добавке 21 к пластмассе, должны быть идентичными по расположению (R_f около 0.2) пятнам растворов сравнения (r) и (s) и не превышать их по интенсивности.

3.1.4. ПОЛИЭТИЛЕН БЕЗ ДОБАВОК ДЛЯ КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ И ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полиэтилен без добавок получают полимеризацией этилена под высоким давлением в присутствии кислорода или инициаторов образования свободных радикалов в качестве катализаторов.

СВОЙСТВА

Бусинки, гранулы, порошок или после преобразования полупрозрачные пластинки разной толщины, или контейнеры. Практически не растворимы в воде, этаноле, гексане и метаноле, растворимы в горячих ароматических углеводородах. Размягчаются при температуре выше 65 °С.

Относительная плотность *(2.2.5)* испытуемого материала должна быть от 0.910 до 0.937.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. К 0.25 г испытуемого образца добавляют 10 мл *толуола Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре 80 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* полученного остатка должен иметь максимумы при следующих волновых числах: 2920 $см^{-1}$, 2850 $см^{-1}$, 1465 $см^{-1}$, 730 $см^{-1}$, 720 $см^{-1}$; полученный спектр дол-

жен соответствовать спектру типового образца. Если испытуемый материал имеет форму пластинки, идентификацию можно провести непосредственно на вырезанном фрагменте пластинки соответствующего размера.

B. Испытуемый образец должен выдерживать дополнительные испытания на предельное содержание добавок в соответствии с указаниями в разделе «Испытания на чистоту».

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала 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 помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Добавляют 500 мл *воды для инъекций 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).

Раствор S2. 2.0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Добавляют 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). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси *толуол Р – метанол Р* (40:60), добавляют смыв к фильтрату и доводят объем полученного раствора той же смесью растворителей до 250 мл. Готовят холостой раствор.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Добавляют 250 мл *0.1 М кислоты хлородородной,* кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Охлаждают и декантируют раствор.

Прозрачность раствора S1 *(2.2.1).* Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S1 *(2.2.2, метод II).* Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1 добавляют 0.15 мл *раствора БКФ 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 добавляют 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 кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность *(2.2.25).* Оптическая плотность раствора S1 в области от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0.2.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S1 добавляют 1 мл *кислоты серной 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 йодида Р* и сразу 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.

Вещества, растворимые в гексане. 10 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой вместимостью 250 мл. Добавляют 100 мл *гексана Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч при постоянном перемешивании. Охлаждают в ледяной бане и быстро фильтруют через стеклянный фильтр (16), поддерживая температуру раствора около 0 °С (время фильтрования должно быть менее 5 мин; для ускорения процесса при необходимости фильтрование проводят под давлением). 20 мл фильтрата помещают в высушенный до постоянной массы бюкс из боросиликатного стекла и выпаривают на водяной бане. Остаток сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 1 ч. Масса полученного остатка должна быть в пределах 10 % от массы остатка типового образца и не должна превышать 5 %.

Добавки. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27),* используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.*

Испытуемый раствор. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха *в вакууме* при температуре 45 °С. Остаток после выпаривания растворяют в 5 мл *метиленхлорида Р.* Готовят холостой раствор из холостого раствора, соответствующего раствору S2.

Раствор сравнения. 20 мг *СО ГФ РК добавки 15 к пластмассе* и 20 мг *СО ГФ РК добавки 08 к пластмассе* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл каждого раствора. Пластинку помещают в камеру с *гексаном Р.* Когда фронт растворителя пройдет 13 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Снова помещают пластинку в камеру с системой растворителей *метанол Р – метиленхлорид Р* (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором 40 г/л *кислоты фосфорномолиб-*

дородной при нагревании на водяной бане и охлаждают. Полученный раствор добавляют к 1 мл раствора 250 г/л *олова(III) хлорида* в *1 М кислоте хлороводородной,* промывают графитовый тигель несколькими миллилитрами *1 М кислоты хлороводородной,* присоединяют смывы к раствору и доводят объем раствора той же кислотой до 10.0 мл. Параллельно готовят раствор сравнения: к 1 мл раствора 250 г/л *олова(III) хлорида* в *1 М кислоте хлороводородной* добавляют 1.0 мл *стандартного раствора платины (30 млн$^{-1}$ Pt^{4+}) Р* и доводят объем раствора *1 М кислотой хлороводородной* до 10.0 мл.

Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают, что материал получен с использованием пероксидов или платины.

3.1.10. МАТЕРИАЛЫ КОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ НЕПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ НЕИНЪЕКЦИОННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида, которые соответствуют требованиям ниже приведенных спецификаций, используют для производства контейнеров для неинъекционных водных растворов. Они также могут быть использованы для твердых форм орального применения. В некоторых случаях, когда проведены специальные испытания на совместимость контейнера и его содержимого, эти материалы могут быть подходящими для производства контейнеров для суппозиторий. Они состоят из одного поливинилхлорида/поливинилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата.

Эти материалы содержат не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$) винилхлорида.

Содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, не менее 80 %.

Они могут содержать не более 15 % сополимеров на основе акриловой и/или метакриловой кислот и/или их эфиров, и/или на основе стирола и/или бутадиена.

ПРОИЗВОДСТВО

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида получают методами полимеризации, которые гарантируют остаточное содержание винилхлорида менее 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Данный метод получения должен быть валидирован для доказательства соответствия продукта требованиям следующего испытания.

Винилхлорид. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя *эфир Р* как внутренний стандарт.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл *эфира Р* вводят в 20.0 мл *диметилацетамида Р* с помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Полученный раствор разводят *диметилацетамидом Р* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 1.000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и добавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой. Встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флакон 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, освобождают шприц от содержимого и снова наполняют 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. Снова взвешивают флакон; 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. К одному объему основного раствора винилхлорида добавляют три объема *диметилацетамида Р*.

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 стандартных растворов винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат 0 мкг, около 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг винилхлорида, соответственно. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флаконы помещают в водяную баню при температуре 60 ± 1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором при следующих условиях:

– колонка из нержавеющей стали размером 3 м x 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, с нанесенными 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 колонки 45 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона. Вычисляют содержание винилхлорида.

Добавки. Для получения необходимых механических характеристик и характеристик стабильности материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида должны содержать:

– не более чем 8 % эпоксидированного соевого масла с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6;
– не более 1.5 % кальциевой соли или цинковых солей алифатических жирных кислот, которые содержат более семи углеродных атомов углерода или не более 1.5 % смеси этих веществ;
– не более 1.5 % вазелинового масла;
– не более 1.5 % воска;
– не более 2 % гидрогенизованных масел или эфиров алифатических жирных кислот;
– не более 1.5 % эфиров макрогола;
– не более 1.5 % сорбита;
– не более 1 % 2,4-динонилфенилфосфита, или ди(4-нонилфенил)фосфита, или трис(нонилфенил)фосфита.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида должны содержать стабилизаторы одной из следующих групп:

– не более 0.25 % олова в виде ди(изооктил)2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетата, содержащего приблизительно 27 % три(изооктил)2,2',2"-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)]триацетата;
– не более 0.25 % олова в виде смеси, которая содержит не более 76 % ди(изооктил)2,2'-[(диметилстаннилен)бис(тио)]диацетата и не более 85 % три(изооктил)2,2',2"-[(монометилстаннилидин)трис(тио)]триацетата; (изооктил – например, 2-этилгексил);
– не более 1 % 1-фенилэйкозан-1,3-дион(бензоилстеароилметана) или 2-(4-додецилфенил)индола или дидодецил-1,4-дигидропиридин-2,6-диметил-3,5-дикарбоксилата или 1 % смеси двух из этих веществ.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать краситель или пигмент и содержать добавку титана диоксида для обеспечения непрозрачности материала.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Порошок, бусинки, гранулы, пластинки различной толщины или образцы, отобранные из готовых объектов, не растворимы в воде и этаноле, растворимы в тетрагидрофуране, мало растворимы в метиленхлориде. При сжигании окрашивают пламя в оранжево-желтый цвет с зеленой каймой и выделяют густой черный дым.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Остаток (А), полученный при приготовлении раствора S2 в соответствии с указаниями в разделе «Испытания на чистоту», растворяют в 5 мл *тетрагидрофурана Р*. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен иметь максимумы при 2975 $см^{-1}$, 2910 $см^{-1}$, 2865 $см^{-1}$, 1430 $см^{-1}$, 1330 $см^{-1}$, 1255 $см^{-1}$, 690 $см^{-1}$, 615 $см^{-1}$. Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла, добавляют 500 мл *воды Р* и закрывают горлышко колбы алюминиевой фольгой или мензуркой из боросиликатного стекла. Нагревают полученную смесь в автоклаве при температуре 121 ± 2 °С в течение 20 мин, после чего охлаждают и осаждают твердую фазу.

Раствор S2. 5.0 г испытуемого образца 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 *96 % спирта Р*, добавляя его каплями при легком встряхивании. Охлаждают во льду в течение 1 ч. Затем фильтруют или центрифугируют (остаток А). Остаток А промывают *96 % спиртом Р*, добавляют промывки к фильтрату или надосадочной жидкости и доводят *96 % спиртом Р* до объема 100 мл.

Раствор S3. 5 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой проб-

кой, добавляют 100 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждают и оставляют до осаждения твердой фазы.

Прозрачность раствора S1 *(2.2.1)*. Раствор S1 по степени опалесценции не должен превышать суспензию сравнения II.

Цветность раствора S1 *(2.2.2, метод II)*. Раствор S1 должен быть бесцветным.

Оптическая плотность раствора S1 *(2.2.25)*. 100 мл раствора S1 выпаривают досуха. 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.

Оптическая плотность раствора S2 *(2.2.25)*. 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.

Экстрагируемый барий. Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн$^{-1}$). Исследование проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.1 млн$^{-1}$ бария, готовят разведением *стандартного раствора бария (50 млн$^{-1}$ Ba^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455.40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455.30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой кислоте хлороводородной.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 455.40 нм не должно превышать интенсивность поглощения раствора сравнения.

Экстрагируемый кадмий. Не более $6 \cdot 10^{-5}$ % (0.6 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.03 млн$^{-1}$ кадмия, готовят разведением *стандартного раствора кадмия (0.1 % Cd^{2+}) Р 0.1М кислотой хлороводородной.*

Проверяют отсутствие кадмия в используемой кислоте хлороводородной.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 228.8 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Материалы, стабилизированные оловом. Не более 0.25 % Sn. К 0.10 мл раствора S2 в пробирке добавляют 0.05 мл *1 М кислоты хлороводородной*, 0.5 мл *раствора калия йодида Р* и 5 мл *96 % спирта 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 сульфита Р* и тщательно перемешивают. Добавляют 1.5 мл *раствора дитизона Р*, свежеразведенного 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*.

Любое фиолетовое окрашивание полученного нижнего слоя раствора S2 должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения. Зеленовато-синее окрашивание раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовое.

Основной раствор олова. 81 мг *СО ГФ РК добавки 23 к пластмассе* растворяют в *тетрагидрофуране Р* в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора *тетрагидрофураном Р* до 100 мл.

Стандартный раствор олова. 20 мл основного раствора олова доводят *96 % спиртом* в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки.

Материалы, не стабилизированные оловом. Не более $25 \cdot 10^{-4}$ % (25 млн$^{-1}$) Sn. К 5 мл раствора S2 в пробирке добавляют 0.05 мл *1 М кислоты хлороводородной* 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 сульфита Р* и тщательно перемешивают. Если полученный раствор не бесцветный, добавляют раствор натрия сульфита порциями по 0.05 мл до обесцвечивания. Затем добавляют 1.5 мл *раствора дитизона Р*, свежеразведенного 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.

Любое фиолетовое окрашивание полученного нижнего слоя раствора S2 должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения.

Экстрагируемые тяжелые металлы. *(2.4.8, метод А)*. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн$^{-1}$). 12 мл раствора S3 должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл *стандартного раствора свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Экстрагируемый цинк. Не более 0.01 % (100 млн$^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод II)*.

Испытуемый раствор. Раствор S3 разбавляют *водой Р* в 10 раз.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.50 млн$^{-1}$ цинка, готовят разбавлением *стандартного раствора*

цинка (5 мг/мл Zn^{2+}) Р 0.01 М кислотой хлороводородной.

Проверяют отсутствие цинка в используемой кислоте хлороводородной.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 214.0 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Сульфатная зола *(2.4.14).* 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 *(2.5.10)*, используя 50.0 мг испытуемого образца. Продукты сгорания растворяют в 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида.* К полученному раствору добавляют 2.5 мл *кислоты азотной Р*, 10.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата*, 5 мл *раствора железа(III) аммония сульфата Р2*, 1 мл *дибутилфталата Р* и титруют *0.05 М раствором аммония тиоцианата* до появления красновато-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольное испытание.

1 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* соответствуют 6.25 мг поливинилхлорида.

3.1.11. МАТЕРИАЛЫ КОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ НЕПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Материалы контейнеров на основе непластифицированного поливинилхлорида для твердых лекарственных форм орального применения используют для изготовления пластинок или контейнеров.

Они состоят из одного поливинилхлорида/поливинилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата.

Они содержат не более 10^{-4} % (1 $млн^{-1}$) винилхлорида.

Содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, не менее 80 %.

Они могут содержать не более 15 % сополимеров на основе акриловой и/или метакриловой кислот и/или их эфиров, и/или на основе стирола, и/или бутадиена.

ПРОИЗВОДСТВО

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида получают методом полимеризации, который гарантирует остаточное содержание винилхлорида менее 10^{-4} % (1 $млн^{-1}$). Данный метод получения должен быть валидирован для доказательства соответствия продукта требованиям следующего испытания.

Винилхлорид. Не более 10^{-4} % (1 $млн^{-1}$). Испытание проводят методом парофазной газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя *эфир Р* в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл *эфира Р* вводят в 20.0 мл *диметилацетамида Р* при помощи микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Полученный раствор разводят *диметилацетамидом Р* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 1.000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и добавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой. Встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флакон 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 3 мин, освобождают шприц от содержимого и снова заполняют 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. Снова взвешивают флакон; 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. К 1 объему основного раствора винилхлорида добавляют 3 объема *диметилацетамида Р.*

Растворы сравнения. 10.0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в каждый из шести флаконов вместимостью по 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 0 мкг, около 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг и

3 мкг винилхлорида, соответственно. Растворы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флаконы помещают в водяную баню при температуре 60 ± 1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, с нанесенными 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 колонки 45 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона. Рассчитывают содержание винилхлорида.

ДОБАВКИ

Для получения необходимых характеристик механических свойств и стабильности материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать:
– не более 2 % эпоксидированного соевого масла с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6 для материалов, стабилизированных оловом;
– не более 3 % эпоксидированного соевого масла с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6 для материалов, не стабилизированных оловом;
– не более 1.5 % кальциевых, магниевых или цинковых солей алифатических жирных кислот, которые содержат более семи атомов углерода или не более 1.5 % смеси этих веществ;
– не более 4 % воска;
– не более 1.5 % вазелинового масла;
– не более 2 % гидрогенизированных масел или эфиров алифатических жирных кислот;
– не более 4 % суммарного содержания трех приведенных выше смазывающих добавок;
– не более 1.5 % эфиров макрогола;
– не более 1.5 % сорбитола;
– не более 1 % 2,4-динонилфенилфосфита, или ди(4-нонилфенил)фосфита или трис(нонилфенил)фосфита;
– не более 1 % кальция карбоната;
– не более 1 % кремния диоксида.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать стабилизаторы одной из следующих групп:
– не более 0.25 % олова в виде ди(изооктил) 2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетата, содержащий около 27 % три(изооктил)2,2',2''-[(монооктилстаннилидин)трис(тио)]триацетата;
– не более 0.25 % олова в виде смеси, которая содержит не более 76 % ди(изооктил)2,2'-[(диметилстаннилен)бис(тио)]диацетата и не более 85 % три(изооктил)2,2',2''-[(монометилстаннилидин)трис(тио)]триацетата; (изооктил – например, 2-этилгексил);
– не более 1 % 1-фенилейкозан-1,3-диона(бензоилстеароилметана).

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать краситель или пигмент и содержать добавку титана диоксида для обеспечения непрозрачности материала.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Порошок, бусинки, гранулы, пластинки различной толщины или образцы, отобранные из готовых объектов; не растворимы в воде и этаноле, растворимы в тетрагидрофуране, мало растворимы в метиленхлориде. При сжигании пламя окрашивается в оранжево-желтый цвет с зеленой каймой с выделением густого черного дыма.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Остаток А, полученный при приготовлении раствора S2 в соответствии с указаниями в разделе «Испытания на чистоту», растворяют в 5 мл *тетрагидрофурана Р*. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен иметь максимумы при 2975 $см^{-1}$, 2910 $см^{-1}$, 2865 $см^{-1}$, 1430 $см^{-1}$, 1330 $см^{-1}$, 1255 $см^{-1}$, 690 $см^{-1}$, 615 $см^{-1}$. Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла, добавляют 500 мл *воды для инъекций Р* и закрывают горлышко колбы алюминиевой фольгой или химическим стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре 121 ± 2 °С в течение 20 мин, после чего охлаждают и осаждают твердую фазу.

Раствор S2. 5.0 г испытуемого образца 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 *96 % спирта Р*, добавляя его каплями при легком встряхивании. Охлаждают во льду в течение 1 ч. Затем фильтруют или центрифугируют (остаток А). Остаток А промывают *96 % спиртом Р*, добавляют промывки к фильтрату или надосадочной жидкости и доводят *96 % спиртом Р* до 100 мл.

Раствор S3. 5 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 100 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждают и оставляют до осаждения твердой фазы.

Прозрачность раствора S1 *(2.2.1)*. Раствор S1 по степени опалесценции не должен превышать суспензию сравнения II.

Цветность раствора S1 *(2.2.2, метод II)*. Раствор S1 должен быть бесцветным.

Оптическая плотность раствора S1 *(2.2.25)*. 100 мл раствора S1 выпаривают досуха. 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 0.3.

Оптическая плотность раствора S2 *(2.2.25)*. Оптическая плотность раствора S2 для образца материала, который не содержит 1-фенилэйкозан-1,3-дион, в области от 250 нм до 330 нм не должна превышать 0.5. Для образца материала, содержащего 1-фенилэйкозан-1,3-дион, оптическая плотность раствора S2, разбавленного в 10 раз *96 % спиртом Р*, в области от 250 нм до 330 нм не должна превышать 0.4.

Материалы, стабилизированные оловом. Не более 0.25 % Sn. К 0.10 мл раствора S2 в пробирке добавляют 0.05 мл *1 М кислоты хлороводородной*, 0.5 мл *раствора калия йодида Р* и 5 мл *96 % спирта 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 сульфита Р* и тщательно перемешивают. 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 0.1 мл стандартного раствора олова.

Фиолетовое окрашивание полученного нижнего слоя раствора S2 должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения. Зеленовато-синее окрашивание раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовое.

Основной раствор олова. 81 мг *СО ГФ РК добавки 23 к пластмассе* растворяют в *тетрагидрофуране Р* в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора *тетрагидрофураном Р* до 100 мл.

Стандартный раствор олова. 20 мл основного раствора олова доводят *96 % спиртом* в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки.

Материалы, не стабилизированные оловом. Не более $25 \cdot 10^{-4}$ % (25 $млн^{-1}$) Sn. К 5 мл раствора S2 в пробирке добавляют 0.05 мл *1 М кислоты хлороводородной* 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 сульфита Р* и тщательно перемешивают. Если полученный раствор не бесцветный, добавляют раствор натрия сульфита порциями по 0.05 мл до обесцвечивания. Затем добавляют 1.5 мл *раствора дитизона Р*, свежеразведенного 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.

Любое фиолетовое окрашивание нижнего слоя полученного раствора S2 должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения.

Экстрагируемые тяжелые металлы *(2.4.8, метод А)*. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 $млн^{-1}$). 12 мл раствора S3 должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл *стандартного раствора свинца (1 $млн^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Экстрагируемый цинк. Не более 0.01 % (100 $млн^{-1}$). Исследование проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод I)*.

Испытуемый раствор. Раствор S3 разбавляют *водой Р* в 10 раз.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.50 $млн^{-1}$ цинка, готовят разбавлением *стандартного раствора цинка (5 мг/мл Zn^{2+}) Р 0.01 М кислотой хлороводородной*.

Проверяют отсутствие цинка в используемой кислоте хлороводородной.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 214.0 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Сульфатная зола *(2.4.14)*. Не более 1.0 %. Определение проводят с 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 *(2.5.10)*, используя 50.0 мг испытуемого образца. Продукты сгорания растворяют в 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида*. К полученному раствору добавляют 2.5 мл *кислоты азотной Р*, 10.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата*, 5 мл *раствора железа(III) аммония сульфата Р2*, 1 мл *дибутилфталата Р*. Титруют *0.05 М раствором аммония тиоцианата* до появления красновато-желтого окрашивания.

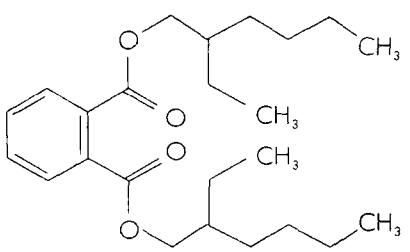
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* соответствует 6.25 мг поливинилхлорида.

3.1.13. ДОБАВКИ К ПЛАСТМАССЕ

Номенклатура дана согласно правилам IUPAC. Синонимы, выделенные жирным шрифтом, соответствуют названиям, приведенным в тексте Раздела 3. Приведены также синонимы, соответствующие правилам текстов «Chemical Abstracts».

Добавка 01. $C_{24}H_{38}O_4$. [117-81-7]. PM RN 74640.

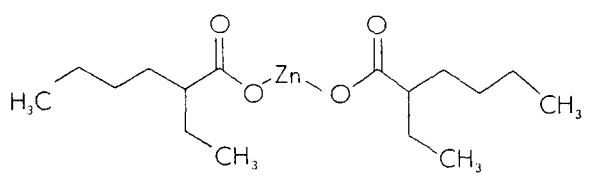


(2*RS*)-2-этилгексилбензол-1,2-дикарбоксилат

синонимы: **– ди(2-этилгексил)фталат,**

– 1,2-бензолдикарбоновой кислоты бис(2-этилгексил) эфир.

Добавка 02. $C_{16}H_{30}O_4Zn$. [136-53-8]. PM RN 54120.



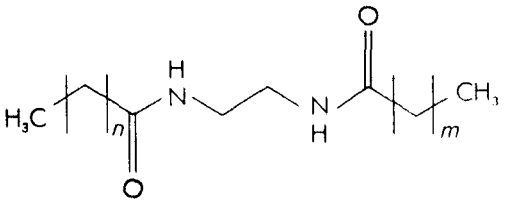
цинка (2*RS*)-2-этилгексаноат

синонимы: **– цинка октаноат,**

– 2-этилгексановой кислоты цинковая соль (2:1),

– цинка 2-этилкапроат.

Добавка 03. [05518-18-3]/ [00110-30-5]. PM RN 53440/53520.



N,N'-этилендиалканамид (n и m = 14 или 16)

синонимы: **– *N,N'*-диацилэтилендиамины,**

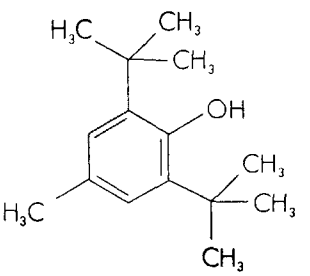
– *N,N'*-диацилэтилендиамин (в данном контексте «ацил» означает, кроме пальмитоил и стеароил).

Добавка 04. [8013-07-8]. PM RN 88640.
эпоксидированное соевое масло.

Добавка 05. [8016-11-3]. PM RN 64240.
эпоксидированное льняное масло.

Добавка 06. [57455-37-5](TSCA)/[101357-30-](EINECS)/Пигмент синий 29 (CI 77007)
ультрамарин синий.

Добавка 07. $C_{15}H_{24}O$. [128-37-01]. PM RN 46640.



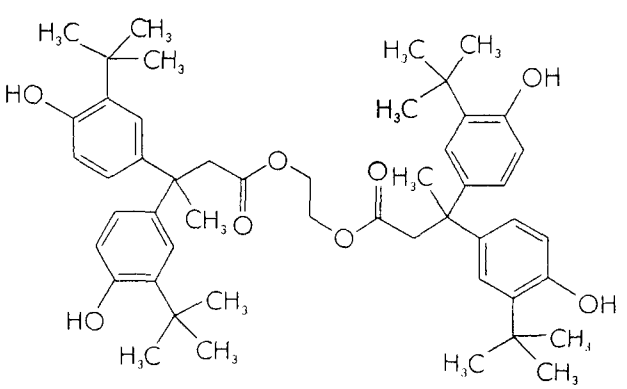
2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол

синонимы: **– бутилгидрокситолуол,**

– 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол,

– 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол.

Добавка 08. $C_{50}H_{66}O_8$. [32509-66-3]. PM RN 53670.



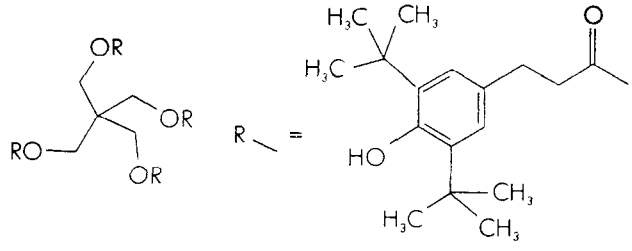
этиленбис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат]

синонимы: – **этиленбис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат],**

– 3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] бутановой кислоты 1,2-этандииловый эфир,

– этиленбис[3,3-бис[3- *трет*-бутил-4-гидроксифенил]-бутират].

Добавка 09. $C_{73}H_{108}O_{12}$. [6683-19-8]. PM RN 71680.



метантетрилтетраметилтетракис[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноат]

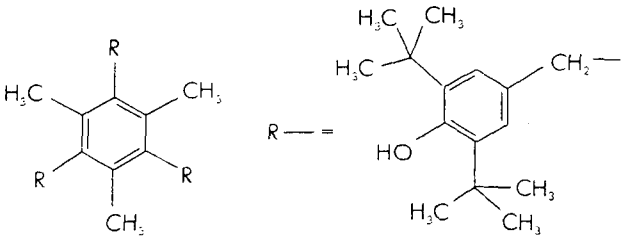
синонимы: – **пентаэритритилтетракис[3-[3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил]пропионат],**

– 2,2-бис[[[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноил]окси]метил]пропан-1,3-диил 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноат,

– бензолпропановой кислоты 3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропан-1,3-диола эфир (4:1),

– 2,2-бис(гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетракис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат].

Добавка 10. $C_{54}H_{78}O_3$. [1709-70-2]. PM RN 95200.



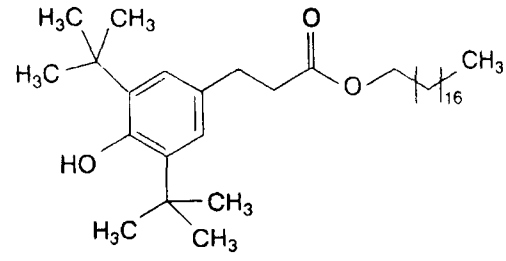
4,4',4''-[(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триил)трис(метилен)]трис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)фенол]

синонимы: – **2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен]трифенол,**

– 1,3,5-трис[3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил]-2,4,6-триметилбензол,

– 4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трис(метилен)]трис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)]фенол.

Добавка 11. $C_{35}H_{62}O_3$. [2082-79-3]. PM RN 68320.

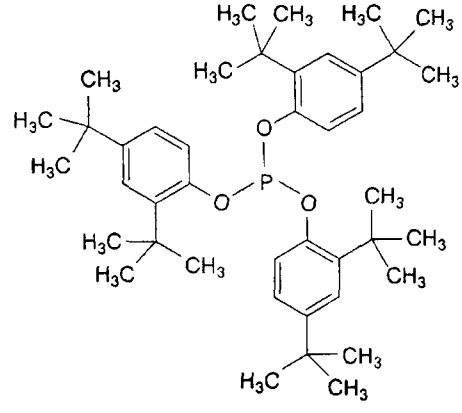


октадецил 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноат

синонимы: – **октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионат,**

– 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] пропановой кислоты октадециловый эфир.

Добавка 12. $C_{42}H_{63}O_3P$. [31570-04-4]. PM RN 74240.



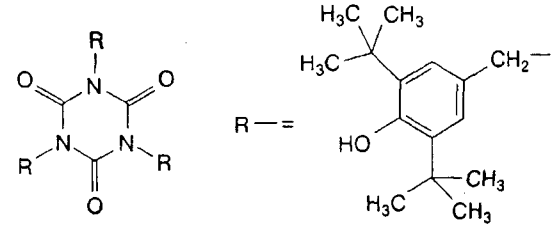
трис[2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит

синонимы: – **трис(2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит,**

– фенол, 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фосфит (3:1),

– 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенила фосфит.

Добавка 13. $C_{48}H_{69}N_3O_6$. [27676-62-6]. PM RN 95360.

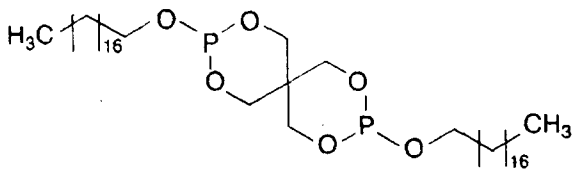


1,3,5-трис[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксибензил]-1,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион

синонимы: **-1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*s*-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион,**

– 1,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион,1,3,5-трис[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]метил]-.

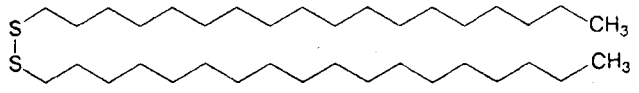
Добавка 14. $C_{41}H_{82}O_6P_2$. [3806-34-6]. PM RN 50080.



3,9-бис(октадецилокси)-2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфаспиро[5.5]ундекан

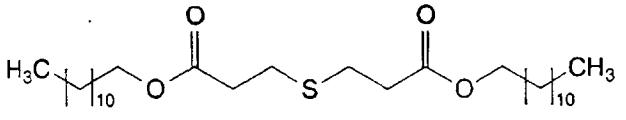
синонимы: **– 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спиро-би[1,3,2-диоксафосфинан],**
– 2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфаспиро[5.5]ундекан, 3,9-бис(октадецилокси)-.

Добавка 15. $C_{36}H_{74}S_2$. [2500-88-1]. PM RN 49840.



1,1'-дисульфандиилдиоктадекан
синонимы:
– диоктадецилдисульфид,
– 1,1'-дитио-октадекан.

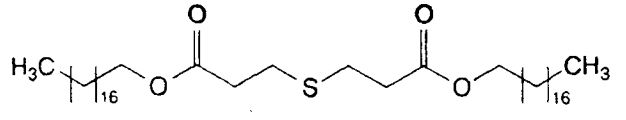
Добавка 16. $C_{30}H_{58}O_4S$. [123-28-4]. PM RN 93120.



дидодецил 3,3'-сульфандиилдипропаноат

синонимы: **– дидодецил 3,3'-тиодипропионат,**
– дидодецил 3,3'-сульфандиилдипропаноат,
– 3,3'-тиобис пропановой кислоты додециловый диэфир,
– лаурилтиодипропионат.

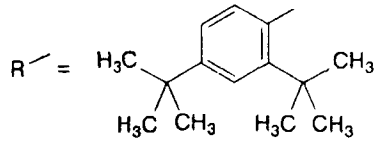
Добавка 17. $C_{42}H_{82}O_4S$. [693-36-7]. PM RN 93280.



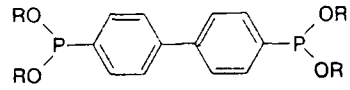
диоктадецил 3,3'-сульфандиилдипропаноат

синонимы: **– диоктадецил 3,3'-тиодипропионат,**
– диоктадецил 3,3'-сульфандиилдипропаноат,
– 3,3'-тиобис пропановой кислоты октадециловый диэфир,
– стеарилтиодипропионат.

Добавка 18. [119345-01-6]. PM RN 92560.
смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-*трет*-бутилфосфонита с бифосфора трихлоридом, продуктам реакции с бифенилом и 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенолом:

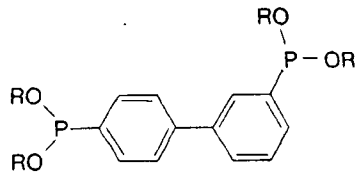


компонент I



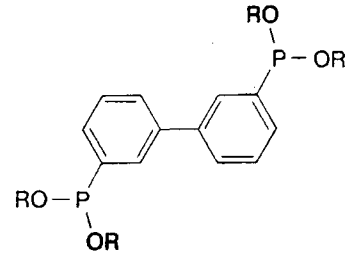
2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенилбифенил-4,4'-диилдифосфонит

компонент II



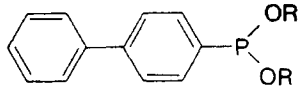
2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенилбифенил-3,4'-диилдифосфонит

компонент III



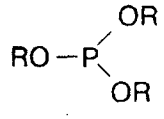
2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенилбифенил-3,3'-диилдифосфонит

компонент IV



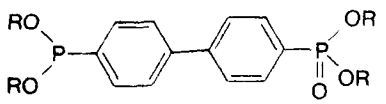
2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенилбифенил-4-илдифосфонит

компонент V



2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенилфосфит

компонент VI

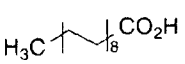


2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил 4'-[бис[2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенокси]фосфанил]бифенил-4-илфосфонат

компонент VII

R-OH: 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенол.

Добавка 19. $C_{18}H_{36}O_2$. [57-11-4]. PM RN 24550.

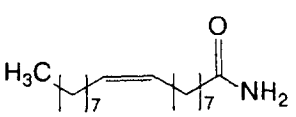


октадекановая кислота

синонимы: – **стеариновая кислота,**

– октадекановая кислота.

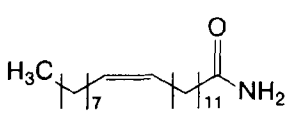
Добавка 20. $C_{18}H_{35}NO$. [301-02-0]. PM RN 68960.



(*Z*)-октадец-9-енамид

синонимы: – **олеамид,**
– 9-октадеценамид, (*Z*)-,
– 9-*цис*-олеамид.

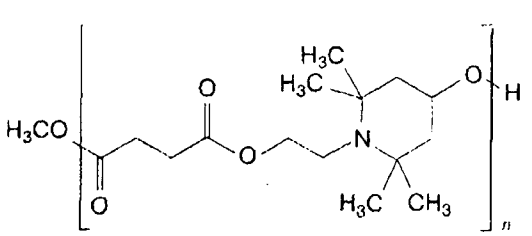
Добавка 21. $C_{22}H_{43}NO$. [112-84-5]. PM RN 52720.



(*Z*)-докоц-13-енамид

синонимы: – **эрукамид,**
– 13-докоценамид, (*Z*)-,
– 13-*цис*-докоценамид.

Добавка 22. [65447-77-0]. PM RN 60800.



сополимер диметилбутандиоата и 1-(2-гидроксиэтил)-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола

синонимы: – **сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)-этанола.**

3.1.14. МАТЕРИАЛЫ КОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида содержат не менее 55 % высокомолекулярного полимера – поливинилхлорида, полученного полимеризацией винилхлорида, и разные добавки.

Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для водных растворов внутривенного введения характеризуются природой и соотношением веществ, используемых в производстве.

ПРОИЗВОДСТВО

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида получают методами полимеризации, которые гарантируют остаточное содержание винилхлорида менее 10^{-4} % ($1 млн^{-1}$). Данный метод получения должен быть валидирован для доказательства соответствия продукта требованиям следующего испытания:

Винилхлорид. Не более 10^{-4} % ($1 млн^{-1}$). Определение проводят методом парофазовой газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя *эфир Р* в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл *эфира Р* вводят в 20.0 мл *диметилацетамида Р* с помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Полученный раствор разводят в 1000 раз *диметилацетамидом Р* непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 1.000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и добавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой. Встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флакон 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 с шприцом в течение около 3 мин, опорожняют шприц и снова наполняют 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. Снова взвешивают флакон; 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. К одному объему основного раствора винилхлорида добавляют три объема *диметилацетамида Р*.

Растворы сравнения. 10.0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в каждый из шести флаконов вместимостью 50 мл. Флаконы герметично закрывают пробками. В пять флаконов вводят при помощи шприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл стандартного раствора винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат, 0 мкг, около 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг винилхлорида, соответственно. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью. Флаконы помещают в водяную баню при температуре 60 ± 1 °С и выдерживают в течение 2 ч.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором при следующих условиях:
- колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, с нанесенными 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 колонки 45 °С;
- температура блока ввода проб 100 °С;
- температура детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона. Вычисляют содержание винилхлорида.

Добавки

В полимер вводят определенное количество добавок для улучшения их химических, физических и механических свойств с целью обеспечения пригодности применения полимеров по назначению. Добавки выбирают из нижеприведенного списка, в котором для каждой добавки указано максимально допустимое содержание:
- не более 40 % ди(2-этилгексил)фталата (добавка 01 к пластмассе);
- не более 1 % цинка октаноата (цинка 2-этилгексаноата) (добавка 02 к пластмассе);
- не более 1 % кальция стеарата или цинка стеарата или 1 % смеси этих компонентов;
- не более 1 % *N,N'*-диацилэтилендиаминов (добавка 03 к пластмассе);
- не более 10 % одного из следующих эпоксидированных масел или 10 % смеси обоих компонентов:
- эпоксидированного соевого масла (добавка 04 к пластмассе) с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6 % до 8 % и йодным числом не более 6,
- эпоксидированного льняного масла (добавка 05 к пластмассе) с содержанием кислорода в эпоксидной группе не более 10 % и йодным числом не более 7.

При добавлении красящих веществ используют ультрамарин.

Могут быть добавлены другие неорганические пигменты при условии, что компетентный уполномоченный орган гарантирует безопасность материала при введении таких добавок.

В полимере могут обнаруживаться очень низкие количества антиоксидантов, добавленных к винилхлоридному мономеру.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный состав типового образца остается неизменным для каждой производственной серии.

СВОЙСТВА

Порошок, бусинки, гранулы почти бесцветные или бледно-желтые или после преобразования 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 1 см.

К 2.0 г испытуемого образца добавляют 200 мл *эфира, свободного от пероксидов, Р* и нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч. Разделяют остаток В и раствор А 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 В растворяют в 60 мл *этиленхлорида Р*, нагревая на водяной бане с обратным холодильником, и фильтруют. Полученный раствор добавляют каплями и при энергичном встряхивании к 600 мл *гептана Р*, нагретого почти до кипения. Коагулят В1 и раствор в органическом растворителе разделяют горячим фильтрованием. Последний охлаждают;

отделяют осадок B2, который образуется, и фильтруют через стеклянный фильтр (40).

A. Коагулят B1 растворяют в 30 мл *тетрагидрофурана Р* и добавляют небольшими порциями при встряхивании 40 мл *этанола Р*. Осадок B3 отделяют фильтрованием и сушат в сушильном шкафу в *вакууме* при температуре не более 50 °С над *фосфора(V) оксидом Р*. Несколько миллиграммов осадка B3 растворяют в 1 мл *тетрагидрофурана Р*, помещают несколько капель полученного раствора на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен соответствовать спектру *СО ГФ РК поливинилхлорида*.

B. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка C, полученного при испытании «Добавки 01, 04 и 05 к пластмассе», должен соответствовать спектру *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе*.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 5.0 г испытуемого образца помещают в колбу для сжигания, добавляют 30 мл *кислоты серной Р* и нагревают до получения черной сиропообразной массы. Охлаждают и осторожно добавляют 10 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р*. Осторожно нагревают. Охлаждают и добавляют 1 мл *раствора водорода пероксида концентрированного Р*; повторяют, чередуя нагревание и добавление 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 помещают в колбу из боросиликатного стекла. Добавляют 500 мл *воды для инъекций Р*, закрывают горлышко колбы алюминиевой фольгой или лабораторной склянкой из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре 121 ± 2 °С в течение 20 мин, охлаждают и декантируют раствор. Доводят объем раствора *водой для инъекций Р* до 500 мл.

Прозрачность раствора S2 *(2.2.1)*. Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S2 *(2.2.2, метод II)*. Раствор S2 должен быть бесцветным

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S2 добавляют 0.15 мл *раствора БКФ 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 S2 добавляют 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 кислоты хлороводородной*.

Оптическая плотность *(2.2.25)*. 100.0 мл раствора S2 выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5.0 мл *гексана Р*. Оптическая плотность полученного раствора в области 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 добавляют 1 мл *кислоты серной 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 *раствора крахмала Р*. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл *воды для инъекций Р*. Разница между объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Первичные ароматические амины. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 $млн^{-1}$). К 2.5 мл раствора A1, полученного при проведении испытания «Идентификация», добавляют 6 мл *воды Р* и 4 мл *0.1 М кислоты хлороводородной*. Интенсивно встряхивают и удаляют верхний слой. К водному слою 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, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из смеси 1 мл раствора 0.01 г/л *нафтиламина Р* в *0.1 М кислоте хлороводородной*, 5 мл *воды Р* и 4 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* вместо водного слоя.

Добавки 01, 04 и 05 к пластмассе. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля* GF_{254} *Р* (толщина 1 мм).

Раствор сравнения. Готовят растворы 0.1 мг/мл *СО ГФ РК добавки 01 к пластмассе, СО ГФ РК добавки 04 к пластмассе* и *СО ГФ РК добавки 05 к пластмассе*, соответственно, в *толуоле Р*.

На линию старта хроматографической пластинки наносят в виде полосы размером 30 мм х 3 мм 0.5 мл раствора A1, полученного при испытании «Идентификация», и по 5 мкл каждого из растворов сравнения. Пластинку помещают в камеру с *толуолом Р*. Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, тщательно сушат на

воздухе, просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм и отмечают положение зоны, которое соответствует добавке 01 к пластмассе (R_f около 0.4). Снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне, и взбалтывают с 40 мл *эфира Р* в течение 1 мин. Фильтруют, промывают двумя порциями *эфира Р* по 10 мл каждая, присоединяют их к фильтрату и упаривают досуха. Масса остатка С не должна превышать 40 мг.

Пластинку выдерживают в парах йода в течение 5 мин. Просматривают хроматограмму и отмечают положение зоны, которое соответствует добавкам 04 и 05 к пластмассе (R_f = 0). Снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне. Аналогичным образом снимают соответствующую полосу силикагеля как холостой образец. Взбалтывают отдельно образцы в течение 15 мин с 40 мл *метанола Р*. Фильтруют, промывают двумя порциями *метанола Р* по 10 мл каждая, присоединяют их к фильтрату и упаривают досуха. Разница масс остатков не должна превышать 10 мг.

Добавка 03 к пластмассе. Осадок В2, полученный при испытании «Идентификация» и, который находится на стеклянном фильтре (40), промывают *этанолом Р*. Фильтр высушивают до постоянной массы над *фосфора(V) оксидом Р* и взвешивают. Масса остатка не должна превышать 20 мг.

Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен соответствовать спектру *СО ГФ РК добавки 03 к пластмассе.*

Барий. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн$^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. 1.0 г испытуемого образца сжигают в кварцевом тигле. Остаток растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной Р* и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 20 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.*

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0.25 млн$^{-1}$ бария, готовят разведением *стандартного раствора бария (50 млн$^{-1}$ Ba^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455.40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455.30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой кислоте хлороводородной.

Кадмий. Не более $6 \cdot 10^{-5}$ % (0.6 млн$^{-1}$). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод II)*.

Испытуемый раствор. 10 мл раствора S1 выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл 1 % *(об/об) кислоты хлороводородной Р*, фильтруют и доводят объем фильтрата тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора кадмия (0.1 % Cd^{2+}) Р 1 % (об/об) кислотой хлороводородной Р.*

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой кислоте хлороводородной.

Кальций. Не более 0.07 %. Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для определения бария.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 50.0 млн$^{-1}$ кальция, готовят разведением *стандартного раствора кальция (400 млн$^{-1}$ Ca^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 315.89 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 315.60 нм.

Проверяют отсутствие кальция в используемой кислоте хлороводородной.

Олово. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн$^{-1}$). Испытание проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод II)*.

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 2 мл *стандартного раствора олова (5 млн$^{-1}$ Sn^{2+}) Р* помещают в колбу вместимостью 50 мл, которая содержит 5 мл 20 % *(об/об)* раствора *кислоты серной Р* и доводят *водой Р* до объема 50 мл непосредственно перед использованием.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 189.99 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 190.10 нм.

Проверяют отсутствие олова в используемой кислоте серной.

Цинк. Не более 0.2 %. Испытание проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод II)*.

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят *0.1 М кислотой хлороводородной* в 100 раз.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора цинка (100 млн$^{-1}$ Zn^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 213.9 нм, используя в качестве источни-

ка излучения лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой кислоте хлороводородной.

Тяжелые металлы *(2.4.8, метод А).* Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн$^{-1}$). К 10 мл раствора S1 добавляют 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р,* затем *раствор натрия гидроксида концентрированный Р* до появления бледно-розовой окраски и доводят *водой Р* до объема 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор (2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*

Вещества, экстрагируемые водой. 50 мл раствора S2 выпаривают на водяной бане досуха и сушат остаток в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50.0 мл *воды для инъекций Р.* Масса сухого остатка не должна превышать 7.5 мг (0.3 %) в сравнении с контрольным опытом.

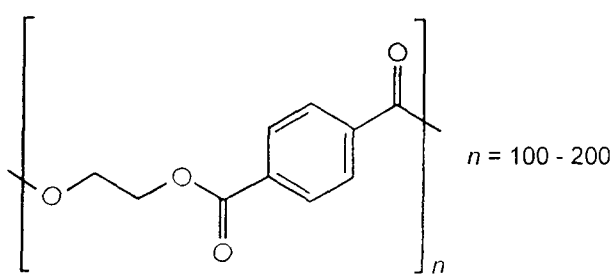
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят методом сжигания в колбе с кислородом *(2.5.10),* используя 50.0 мг испытуемого образца. Продукты сгорания растворяют в 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида.* К полученному раствору добавляют 2.5 мл *кислоты азотной Р,* 10.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата,* 5 мл *раствора железа(III) аммония сульфата Р2 и 1 мл дибутилфталата Р* и титруют *0.05 М раствором аммония тиоцианата* до появления красновато-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* соответствует 6.25 мг поливинилхлорида.

3.1.15. ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полиэтилентерефталат получают полимеризацией кислоты терефталевой или диметилтерефталата с этиленгликолем. Для полимеризации могут быть использованы кислота изофталевая, диметилизофталат, 1,4-бис(гидроксиметил)циклогексан (циклогексан-1,4-диметанол) или диэтиленгликоль. Он может содержать не более 0.5 % кремния диоксида или силикатов и краситель, разрешенный к применению компетентным уполномоченным органом.

ПРОИЗВОДСТВО

Метод получения должен быть валидирован так, чтобы остаточное содержание ацетальдегида в гранулах не превышало 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$).

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачные или мутные гранулы.

Растворимость. Практически не растворимы в воде, 96 % спирте и метиленхлориде. Гидролизуются сильными основаниями.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0.10 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Добавляют 25 мл раствора 200 г/л *калия гидроксида Р* в растворе 50 % *(об/об) этанола 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 *(2.2.25)* полученного раствора в области от 210 нм до 330 нм должен иметь максимум при длине волны 240 нм.

В. 0.05 г испытуемого образца 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 около 15 мм х 15 мм. После выпаривания растворителя пятно собирают, используя поток воды и скребок. Сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 1-2 ч. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* остатка должен иметь максимумы при 1725 см$^{-1}$, 1410 см$^{-1}$, 1265 см$^{-1}$, 1120 см$^{-1}$, 1100 см$^{-1}$, 1020 см$^{-1}$, 875 см$^{-1}$, 725 см$^{-1}$. Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 10.0 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой проб-

кой, добавляют 200 мл *воды Р* и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. *Раствор S1 используют в течение 4 ч после приготовления.*

Раствор S2. 10 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 100 мл *96 % спирта Р* и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. *Раствор S2 используют в течение 4 ч после приготовления.*

Раствор S3. 20 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 50 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. *Раствор S3 используют в течение 4 ч после приготовления.*

Раствор S4. *20 г испытуемого образца помещают в* колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 50 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида* и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. *Раствор S4 используют в течение 4 ч после приготовления.*

Прозрачность раствора S1 *(2.2.1).* Раствор S1 должен быть прозрачным.

Прозрачность раствора S2 *(2.2.1).* Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S2 *(2.2.2, метод III).* Раствор S2 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора S1 добавляют 0.15 мл *раствора БКФ индикатора Р;* раствор окрашивается в желтый цвет. Окраска раствора должна измениться до синей при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида.* К 50 мл раствора S1 добавляют 0.2 мл *раствора метилового оранжевого Р;* раствор окрашивается в желтый цвет. Окраска раствора должна измениться от желтой до оранжевой при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность раствора S1 *(2.2.25).* Оптическая плотность раствора S1 в области 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.

Оптическая плотность раствора S2 *(2.2.25).* Оптическая плотность раствора S2 в области от 400 нм до 800 нм не должна превышать 0.05.

Восстанавливающие вещества. К 20.0 мл раствора S1 добавляют 2 мл *0.5 М раствора кислоты серной Р* 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 *0.01 М раствором натрия тиосульфата.* Параллельно проводят контрольный опыт с 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 материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 20 мл *диоксана Р* и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 2 ч. 10 мл полученного раствора выпаривают на водяной бане досуха и сушат остаток при температуре 100-105 °С. Масса полученного остатка не должна превышать 30 мг.

Экстрагируемый алюминий. Не более 10^{-4} % ($1\ млн^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I).*

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора алюминия (200 млн$^{-1}$ Al^{3+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

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 кислоте хлороводородной.*

Экстрагируемая сурьма. Не более 10^{-4} % ($1\ млн^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I).*

Испытуемый раствор. Используют раствор S4.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора сурьмы (100 млн$^{-1}$ Sb^{+5}) Р 0.01 М раствором натрия гидроксида.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 231.15 нм или 217.58, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 231.05 нм.

Экстрагируемый барий. Не более 10^{-4} % ($1\ млн^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I).*

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора бария (50 млн$^{-1}$ Ba^{2+}) Р 0.1 М кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455.40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455.30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой *0.1 М кислоте хлороводородной.*

Экстрагируемый кобальт. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора кобальта (100* млн$^{-1}$ Co^{2+}*) P 0.1 M кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 228.62 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 228.50 нм.

Проверяют отсутствие кобальта в используемой *0.1 M кислоте хлороводородной.*

Экстрагируемый германий. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S4.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора германия (100* млн$^{-1}$ Ge^{4+}*) P 0.01 M раствором натрия гидроксида.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 206.87 нм или 265.12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 206.75 нм.

Экстрагируемый марганец. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора марганца (100* млн$^{-1}$ Mn^{2+}*) P 0.1 M кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 257.61 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 257.50 нм.

Проверяют отсутствие марганца в используемой *0.1 M кислоте хлороводородной.*

Экстрагируемый титан. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора титана (100* млн$^{-1}$ Ti^{4+}*) P 0.1 M кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии 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 M кислоте хлороводородной.*

Экстрагируемый цинк. Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$).

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии в плазме аргона *(2.2.22, метод I)*.

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением *стандартного раствора цинка (10* млн$^{-1}$ Zn^{2+}*) P 0.1 M кислотой хлороводородной.*

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 213.86 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 213.75 нм.

Проверяют отсутствие цинка в используемой *0.1 M кислоте хлороводородной.*

Сульфатная зола *(2.4.14)*. Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г испытуемого материала.

3.2. КОНТЕЙНЕРЫ

Контейнер для фармацевтического применения представляет собой изделие, содержащее продукцию или предназначенное для хранения продукции и находится или может находиться в непосредственном контакте с продукцией. Укупорочное средство является частью контейнера.

Контейнер, как указано в разделе *«Общие статьи» (1.3)*, сконструирован таким образом, что содержимое может быть изъято из него способом, соответствующим подготовке к использованию лекарственного средства. Он обеспечивает различную степень защиты в зависимости от природы продукции и воздействия вредной окружающей среды и сводит до минимума потери компонентов. Контейнер не должен взаимодействовать физически или химически с содержимым, чтобы не вызывать изменение его качества и несоответствие показателей качества требованиям Фармакопеи.

Одноразовый контейнер – контейнер, содержащий количество лекарственного средства, предназначенное для полного или частичного одноразового введения.

Многоразовый контейнер – контейнер, содержащий такое количество лекарственного средства, которое соответствует двум или более дозам.

Хорошо укупоренный контейнер – контейнер, защищающий содержимое от загрязнения извне твердыми веществами и жидкостями, а также от потерь содержимого при обработке, хранении и транспортировке в обычных условиях.

Воздухонепроницаемый контейнер – контейнер, непроницаемый для твердых веществ, жидкостей и газов при обработке, хранении и транспортировке при обычных условиях. Если контейнер предусматривается открывать более одного раза, он должен быть сконструирован таким образом, чтобы сохранять возду-

хонепроницаемость после повторного укупоривания.

Герметично укупоренный контейнер – контейнер, укупоренный с помощью расплавленного материала контейнера.

Контейнер с контролем первого вскрытия – закрытый контейнер, оснащенный устройством контроля вскрытия контейнера.

Контейнер, защищенный от детей, – закрытый контейнер, оснащенный системой укупоривания, которая предотвращает открытие детьми.

3.2.1. СТЕКЛЯННЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения – изделия из стекла, непосредственно контактирующие с лекарственными средствами.

Бесцветное стекло имеет высокую светопроницаемость 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 или алюминия оксида или оксидов щелочноземельных металлов. Согласно своему составу нейтральное стекло характеризуется высокой термической и очень высокой гидролитической стойкостью.

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 стойкостью.

Гидролитическая стабильность стеклянных контейнеров для фармацевтического применения выражается стойкостью к высвобождению растворимых минеральных веществ в воду в определенных условиях контакта внутренней поверхности контейнера или порошкообразного стекла с водой. Гидролитическую стойкость определяют путем титрования высвобожденной щелочи.

В соответствии с гидролитической стойкостью стеклянные контейнеры классифицируют следующим образом:

– контейнеры из стекла класса I. Изготовлены из нейтрального стекла и имеют высокую гидролитическую стойкость, обусловленную составом самого стекла;
– контейнеры из стекла класса II. Изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют высокую гидролитическую стойкость, обусловленную соответствующей обработкой поверхности;
– контейнеры из стекла класса III. Изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют умеренную гидролитическую стойкость.

Приведенные ниже формулировки, выделенные курсивом, представляют собой общие рекомендации, которые относятся к классу стеклянного контейнера, который может быть использован для различных видов фармацевтических лекарственных средств. Изготовитель фармацевтического лекарственного средства несет ответственность за обеспечение пригодности выбранного контейнера.

Контейнеры из стекла класса I пригодны для большинства лекарственных средств, а также лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения.

Контейнеры из стекла класса II пригодны для кислых и нейтральных водных лекарственных средств, а также лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения.

Контейнеры из стекла класса III пригодны для неводных лекарственных средств парентерального применения, порошков парентерального применения (за исключением лекарственных средств высушенных замораживанием), а также лекарственных средств, не предназначенных для парентерального применения.

Как правило, также могут быть использованы стеклянные контейнеры, имеющие более высокую гидролитическую стойкость, чем рекомендуемые выше для конкретных видов лекарственных средств.

Контейнеры, используемые для данных лекарственных средств, должны быть изготовлены из стекла, не выделяющего вещества в количествах, оказывающих влияние на стабильность или токсичность лекарственных средств. В отдельных случаях необходимо дать подробную информацию относительно состава стекла для возможности оценки потенциальной опасности.

Лекарственные средства для парентерального применения обычно выпускают в контейнерах из бесцветного стекла, однако для светочувствительных субстанций можно использовать окрашенное стекло. Бесцветное или окрашенное стекло используют для других лекарственных средств.

Рекомендуется, чтобы все стеклянные контейнеры для жидких лекарственных средств и порошков для парентерального применения позволяли визуально контролировать содержимое.

Внутренняя поверхность стеклянных контейнеров может быть специально обработана для улучшения гидролитической стойкости, придания влагозащитных свойств и т.п., внешняя поверхность также может быть обработана, например, для снижения трения и улучшения стойкости к истиранию. Обработка внешней поверхности не должна вызывать загрязнение внут-

ренней поверхности контейнера.

Стеклянные контейнеры для лекарственных средств не могут быть использованы повторно, за исключением контейнеров из стекла класса I. Контейнеры для человеческой крови и компонентов крови не должны использоваться повторно.

Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения должны выдерживать необходимое испытание или испытания на гидролитическую стойкость. Если стеклянные контейнеры имеют детали, изготовленные из других материалов, испытания применяются только к стеклянной части контейнера.

Для определения качества стеклянных контейнеров, в соответствии с предусмотренным применением, необходимо проведение одного или большего количества следующих испытаний.

Испытания на гидролитическую стойкость проводятся для определения класса стекла (I, II или III) и для контроля ее гидролитической стойкости.

Кроме того, контейнеры для водных парентеральных лекарственных средств, испытывают на наличие мышьяка и контейнеры из окрашенного стекла проверяют на спектры излучения.

ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ СТОЙКОСТЬ

Таблица 3.2.1.-1.

Классы стекла

Класс контейнера	**Проводимое испытание**
Стеклянные контейнеры класса I и класса II (отличие от стеклянных контейнеров класса III)	Испытание A (испытание поверхности)
Стеклянные контейнеры класса I (отличие от стеклянных контейнеров класса II и класса III)	Испытание B (испытание стеклянных кусочков) или испытание C (испытание обработанной поверхности)
Стеклянные контейнеры класса I и класса II при необходимости проверки высокой гидролитической стойкости, обусловленной химическим составом или обработкой поверхности	Испытания A и B или испытания A и C

Испытание проводится путем титрования испытуемых жидкостей, полученных при условиях, описанных в испытаниях A, B и C.

Оборудование:

– автоклав, способный поддерживать температуру 121 ± 1 °C, оборудованный термометром или калиброванной термопарой, манометром, вентиляционным краном и поддоном, а также имеющий достаточную вместимость для размещения над поверхностью воды такого количества контейнеров, которое необходимо для проведения испытания; *перед использованием очищают автоклав и все вспомогательное оборудование водой P*;
– бюретки подходящей вместимости;
– мерные колбы одной марки вместимостью1000 мл;
– пипетки и стаканы;
– конические колбы вместимостью 100 мл и 250 мл;
– водяная баня;
– металлическая фольга (например: алюминий, нержавеющая сталь).

Для испытания используют колбы и стаканы, которые или ранее использовались при тестировании, или перед испытанием были заполнены *водой P* и выдержаны *в автоклаве* при температуре 121 °C не менее 1 ч перед испытанием.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА НАПОЛНЕНИЯ

Объем наполнения – объем воды, которой следует наполнить контейнер для проведения испытания. Для бутылок и флаконов объем наполнения составляет 90 % от объема до краев контейнера. Для ампул это – объем до высоты плеча.

Бутылки и флаконы. Выбирают, произвольно, 6 контейнеров одной партии, или 3, если их вместимость более 100 мл, удаляют любую грязь или мусор. Взвешивают пустые контейнеры с точностью до 0.1 г. Размещают контейнеры на горизонтальной поверхности и наполняют их *дистиллированной водой P* до краев, избегая переполнения и введения пузырьков воздуха. Уровни жидкости регулируют по крайней черте. Взвешивают заполненные контейнеры, чтобы получить массу воды, выраженную с точностью до двух десятичных знаков для контейнеров, имеющих номинальный объем меньше или равный 30 мл, и выраженную с точностью до одного десятичного знака для контейнеров, имеющих номинальный объем более 30 мл. Рассчитывают среднее значение полной вместимости в миллилитрах и умножают на 0.9. Этот объем, выраженный с точностью до одного десятичного знака, является объемом наполнения для конкретной партии контейнера.

Ампулы. Помещают не менее 6 сухих ампул на плоскую горизонтальную поверхность и наполняют их *дистиллированной водой P* из бюретки, пока вода не достигнет точки A, где тело ампулы переходит в плечо (см. Рисунок 3.2.1.-1). Определяют вместимости (с

точностью до двух десятичных знаков) и вычисляют среднее значение. Этот объем, выраженный с точностью до одного десятичного знака, является объемом наполнения для конкретной партии ампул. Объем наполнения может также быть определен путем взвешивания.

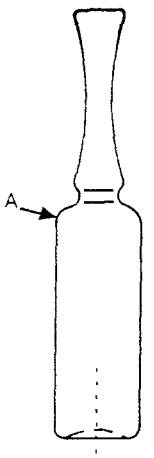


Рисунок 3.2.1.-1.

Объем наполнения ампул (до точки A)

Испытание А. Гидролитическая стойкость внутренних поверхностей стеклянных контейнеров (испытание поверхности)

Определение проводят на контейнерах, которые ранее не использовались. Объемы жидкостей, необходимые для заключительного исследования приведены в Табл. 3.2.1.-2.

Таблица 3.2.1.-2.

Объем испытуемой жидкости и количество титрований

Объем наполнения, мл	Объем испытуемой жидкости для одного 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

Чистка. Удаляют любой мусор или присыпку. Незадолго перед испытанием, каждый контейнер тщательно промывают не менее двух раз *водой Р* и отстаивают. Непосредственно перед испытанием пустой контейнер промывают один раз *водой Р*, затем *водой Р1* и дают возможность воде стечь. После первого ополаскивания процедуру очищения заканчивают не менее чем через 20 мин и не более чем через 25 мин.

Перед вскрытием запаянную ампулу нагревают на водяной бане или в сушильном шкафу при температуре около 50 °С не менее 2 мин; перед испытанием не ополаскивают.

Наполнение и нагревание. Контейнеры заполняют *водой Р1* до соответствующего объема наполнения. Контейнеры в форме картриджей или шприцов закрывают подходящим способом материалом, который не мешает испытанию. Каждый контейнер, включая ампулы, закрывают пробками из нейтрального стекла или алюминиевой фольгой, предварительно промытыми *водой Р*. Контейнеры помещают на поддон автоклава. Загружают в автоклав, содержащий такое количество *воды Р*, чтобы поддон не касался воды.

Закрывают автоклав и выполняют следующие действия:
– нагревают автоклав до температуры 100 °С и выпускают пар через вентиль в течение 10 мин;
– закрывают вентиль и повышают температуру от 100 °С до 121 °С со скоростью 1 °С в мин;
– поддерживают температуру (121 ± 1) °С в течение 60 ± 1 мин;
– снижают температуру от 121 °С до 100 °С со скоростью 0.5 °С в мин, удаляя газы, избегая при этом образования вакуума;
– не открывают автоклав прежде, чем он не остынет до 95 °С;
– контейнеры вынимают из автоклава, соблюдая обычные меры предосторожности, помещают их на водяную баню при температуре 80 °С и охлаждают под холодной проточной водопроводной водой с осторожностью, так чтобы вода не попадала на фольгу, во избежание загрязнения извлекаемой жидкости;
– время охлаждения не должно превышать 30 мин.

Извлеченные жидкости анализируют титрованием в соответствии с методикой, описанной ниже.

Методика. Титрование проводят в течение 1 ч после изъятия контейнеров из автоклава. Жидкости, полученные из контейнеров, объединяют и перемешивают. Необходимый объем жидкости (Табл. 3.2.1.-2) 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 кислотой хлороводородной*. Испытуемую жидкость титруют той же кислотой до окраски контрольного раствора. Разница между объемами титранта выражается в миллилитрах *0.01 М кислоты хлороводородной* 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. Полученные результаты или среднее значение результатов, если проводится больше чем одно титрование, не должны превышать значения, приведенные в Табл. 3.2.1.-3.

Таблица 3.2.1.-3.

Допустимые пределы при испытании на поверхностную гидролитическую стойкость

Объем наполнения, мл	**Максимальный объем 0.01 М HCl в миллилитрах на 100 мл испытуемой жидкости**	
	Контейнеры из стекла	
	Класс I и II	Класс III
До 1	2.0	20.0
От 1 до 2	1.8	17.6
От 2 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 В. Гидролитическая стойкость измельченного в порошок стекла (испытание измельченного в порошок стекла)

Проверьте эти изделия на то, как они были подвергнуты обжигу для получения коммерчески приемлемого качества.

Испытание может проводиться на трубках, используемых для производства стеклянных контейнеров или на контейнерах.

Оборудование:

– ступка, пестик (см. Рис. 3.2.1.-2) и молоток из нержавеющей магнитной стали,
– комплект из трех сит с квадратными отверстиями из нержавеющей стали, установленных на рамках из того же материала и состоящий из:
a) сита номер 710,
b) сита номер 425,
c) сита номер 300;
– постоянный магнит;
– металлическая фольга (например, алюминий, нержавеющая сталь);
– сушильный шкаф, способный поддерживать температуру 140 ± 5 °С;
– весы для взвешивания до 500 г с точностью до 0.005 г;
– эксикатор;
– ультразвуковая баня.

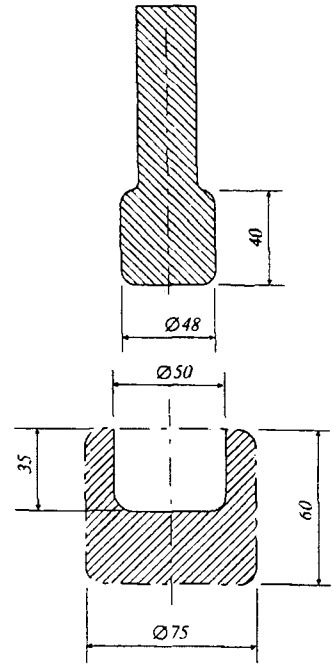


Рисунок 3.2.1.-2.

Прибор для измельчения стекла (размеры указаны в миллиметрах)

Методика. Испытуемые контейнеры промывают *водой Р* и высушивают в сушильном шкафу. В чистую бумагу заворачивают не менее трех контейнеров двух образцов, около 100 г каждого стекла измельчают молотком на осколки таким образом, чтобы размер наибольших осколков не превышал 30 мм. 30-40 г стекла размером 10-30 мм одного из образцов переносят в ступку, вставляют пестик и сильно ударяют один раз молотком. Содержимое ступки переносят на большее сито (a) из комплекта. Операцию повторяют несколько раз, пока все осколки не будут перенесены на сито. Набор сит быстро встряхивают вручную и удаляют стекло, оставшееся на ситах (a) и (b). Затем фракционируют, повторяя операции до тех пор, пока на сите (a) не останется около 10 г стекла. Выбрасывают эту часть и часть, проходящую через сито (c). Встряхивают комплект сит вручную или механически в течение 5 мин. Оставляют в резерве часть стеклянных кусочков, проходящих через сито (b) и оставшихся на сите (c). Повторяют дробление и процедуру просеивания с другим стеклянным образцом и таким образом получают 2 образца стеклянных кусочков, каждого образца должно быть более 10 г. Каждый образец размещают на чистой глянцевой бумаге и из стеклянных кусочков удаляют любые металлические примеси, проводя над ними магнитом. Переносят каждый образец в стакан для чистки. К стеклянным кусоч-

кам в каждом стакане добавляют 30 мл *ацетона Р* и очищают их подходящими средствами, типа стеклянной палочки покрытой резиной или пластмассой. После очистки стеклянных кусочков, ацетон как можно максимально декантируют. Добавляют другие 30 мл *ацетона Р*, очищают, декантируют и снова добавляют новую порцию *ацетона Р*.

Ультразвуковую баню наполняют водой комнатной температуры, затем помещают стакан на стеллаж и погружают так, чтобы уровень воды был на уровне ацетона; подвергают воздействию ультразвука в течение 1 мин. Перемешивают, дают отстояться и декантируют ацетон полностью насколько возможно и затем повторяют операцию ультразвуковой очистки. Если сохраняется небольшая мутность, повторяют ультразвуковую очистку до тех пор, пока ацетон, как моющий раствор, не будет прозрачным. Перемешивают и декантируют ацетон, стеклянные кусочки сушат, сначала, помещая стакан на теплую выпарительную чашку, чтобы удалить избыток ацетона и затем сушат в сушильном шкафу при температуре 140 °С в течение 20 мин. Помещают высушенные стеклянные кусочки из каждого стакана в отдельные колбы для взвешивания, закрывают пробками и охлаждают в эксикаторе. Взвешивают по 10.00 г очищенных и высушенных стеклянных кусочков в двух отдельных конических колбах. В каждую колбу добавляют с помощью пипетки по 50 мл *воды Р1*. В третью коническую колбу отмеривают пипеткой 50 мл *воды Р1*, которая будет служить для проведения контрольного опыта. Стеклянные кусочки равномерно распределяют по плоскому дну колбы нежным колебанием. Колбы закрывают чашками из нейтрального стекла или алюминиевой фольгой, промытыми *водой Р* или стаканами перевернутыми так, чтобы внутренняя поверхность дна стаканов находилась на верхних оправах колб. Все три колбы помещают на поддон автоклава. Загружают в автоклав, содержащий такое количество воды комнатной температуры, чтобы поддон не касался воды. Выполняют процедуру обработки в автоклаве при условиях, описанных в испытании А, только поддерживают температуру (121 ± 1) °С в течение 30 ± 1 мин. Не открывают автоклав прежде, чем он не остынет до 95 °С. Вынимают горячие образцы из автоклава, соблюдая обычные меры предосторожности. Затем осторожно охлаждают колбы под проточной водопроводной водой. В каждую из этих трех колб добавляют по 0.05 мл *раствора метилового красного Р*. Контрольный раствор немедленно титруют *0.02 М кислотой хлороводородной*, затем титруют испытуемые жидкости до окраски контрольного раствора. Объем титранта, пошедший на титрование контрольного раствора, вычитают от объема титранта, пошедшего на титрование испытуемых жидкостей.

ВНИМАНИЕ: при необходимости, чтобы получить прозрачный раствор, он должен быть декантирован в отдельную колбу вместимостью 250 мл. Промывают стеклянные кусочки тремя порциями воды Р1, каждая по 15 мл, образовывая завихрение, и добавляют промывные воды к основному раствору. Добавляют 0.05 мл раствора метилового красного Р, титруют раствор и проводят расчеты как описано ниже. В этом случае к контрольному раствору также добавляют 45 мл воды Р1 и 0.05 мл раствора метилового красного Р.

Рассчитывают среднее значение результатов в миллилитрах *0.02 М кислоты хлороводородной* на грамм образца. Если требуется, рассчитывают его эквивалент в пересчете на извлекающуюся щелочь, рассчитанный в микрограммах оксида натрия на грамм стеклянных кусочков.

1 мл *0.02 М кислоты хлороводородной* соответствует 620 мкг оксида натрия.

Если полученные максимальные и минимальные значения отличаются больше чем на 20 %, испытание повторяют.

Пределы. На титрование испытуемой жидкости контейнеров из стекла класса I должно быть затрачено не более 1.0 мл *0.02 М кислоты хлороводородной* (эквивалентно 62 мкг Na_2O на грамм стекла), на титрование испытуемой жидкости контейнеров из стекла класса II или класса III – не более 8.5 мл *0.02 М кислоты хлороводородной* (эквивалентно 527 мкг Na_2O на грамм стекла).

Испытание С. Гидролитическая стойкость контейнеров с обработанной поверхностью (испытание обработанной поверхности)

Если необходимо определить, была ли емкость с обработанной поверхностью и/или отличить контейнеры из стекла класса I и стекла класса II, дополнительно к испытанию А проводят испытание С. Альтернативно, могут быть использованы испытания А и В. Испытание С может быть проведено или на неиспользованных образцах, или на образцах, предварительно подвергнутых испытанию А.

Бутылки и флаконы. Объемы испытуемой жидкости приведены в Табл. 3.2.1.-2.

Контейнеры дважды промывают *водой Р*, наполняют до краев смесью *кислота фтороводородная Р – кислота хлороводородная Р* (1:9) и выдерживают в течение 10 мин. Затем контейнеры освобождают от содержимого и пять раз тщательно промывают *водой Р*.

Контейнеры, подготовленные таким образом, подвергают процедуре автоклавирования и титрования в

соответствии с указаниями в испытании А на поверхностную гидролитическую стойкость. Если результаты значительно выше чем те, которые получены от флаконов с необработанной поверхностью (примерно в 5-10 раз), следовательно, образцы были с обработанной поверхностью.

Ампулы

ВНИМАНИЕ: ампулы, изготовленные из стеклянных трубок, обычно не подвергаются испытанию внутренней поверхности, так как их высокая стойкость к действию химикатов зависит от химического состава стекла.

Применяют метод испытания, описанный выше для бутылок и флаконов. Для ампул с не обработанной поверхностью, результаты немного ниже чем те, которые получены в предыдущих испытаниях.

Различия между контейнерами из стекла класса I и класса II

Результаты, полученные в испытании С, сравнивают с результатами, полученными в испытании А. Значения приведены в Табл. 3.2.1.-4.

Таблица 3.2.1.-4

Различия между контейнерами из стекла класса I и класса II

Класс I	Класс II
Значения очень близки к величинам, полученным при испытании поверхностной гидролитической стойкости для контейнеров из стекла класса I	Значения значительно превышают величины, полученные при испытании поверхностной гидролитической стойкости и подобны значениям, полученным для контейнеров из стекла класса III, или не превышают их

Мышьяк

Испытание применяется для контейнеров, предназначенных для водных парентеральных лекарственных средств.

Испытание проводится методом атомно-адсорбционной спектрометрии, атомный пар получают гидридным методом (*2.2.23, метод I*).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, полученный из контейнеров стекла класса I и класса II после обработки в автоклаве при температуре 121 °С в течение 1 ч, как описано при испытании А на поверхностную гидролитическую стойкость. Помещают 10.0 мл извлечения в мерную колбу вместимостью 100 мл. Добавляют 10 мл *хлороводородной кислоты Р* и 5 мл раствора 200 г/л *калия йодида Р*. Нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 20 мин, охлаждают и доводят *водой Р* до объема 100.0 мл.

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят, используя *стандартный раствор мышьяка (1 млн$^{-1}$ As^{3+}) Р*. Добавляют 10 мл *кислоты хлороводородной Р* и 5 мл раствора 200 г/л *калия йодида Р*. Нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 20 мин, охлаждают и доводят *водой Р* до объема 100.0 мл. Концентрация мышьяка в полученных растворах от $5 \cdot 10^{-7}$ % (0.005 млн$^{-1}$) до $15 \cdot 10^{-7}$ % (0.015 млн$^{-1}$).

Кислотный резервуар. Кислота хлороводородная Р.

Сокращающий резервуар. Сокращающий раствор натрия тетрагидробората Р.

Используют устройство для получения гидрида мышьяка, который вносят в кювету атомно-абсорбционного спектрометра. Устанавливают и стандартизируют инструментальные эксплуатационные режимы согласно инструкциям изготовителя, оптимизируют норму поглощения гибких трубопроводов перистальтического насоса, затем соединяют гибкие трубопроводы с кислотным резервуаром, резервуаром сокращения и испытуемым раствором.

Источник: лампа с полым катодом.

Длина волны: 193.7 нм.

Метод распыления: воздушно-ацетиленовое пламя.

Предел: максимум 0.1 млн$^{-1}$ As.

ПРОПУСКАНИЕ СВЕТА ДЛЯ ОКРАШЕННЫХ СТЕКЛЯННЫХ КОНТЕЙНЕРОВ

Оборудование. Спектрофотометр в УФ- и видимой областях, снабженный фотодиодным детектором или снабженный фотоэлектронным множителем с сферой интегрирования.

Подготовка образца для испытания. Стеклянный контейнер разбивают или разрезают циркуляционной пилкой 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 не закрытую 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 по отношению к воздуху в области спектра от 290 нм до 450 нм непрерывно или с интервалами в 20 нм.

Пределы. Пропускание света, которое допускается для контейнеров из окрашенного стекла, используемого для лекарственных средств, 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 вместимости стеклянного контейнера. Пропускание света, которое допускается для контейнеров из окрашенного стекла, использующихся для лекарственных средств, предназначенных для парентерального применения, не должно превышать пределы, приведенные в Табл. 3.2.1.-5.

Таблица 3.2.1.-5.

Допустимые пределы пропускания света для контейнеров из окрашенного стекла для лекарственных средств парентерального применения

Номинальный объем, мл	**Максимальное пропускание света (%) при любой длине волны в интервале от 290 нм до 450 нм**	
	Контейнеры, герметизированные запаиванием	**Контейнеры 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 гидролитическую стойкость,

– определение на пламенном атомно-абсорбционном спектрометре (ПААС)

Поверхностная гидролитическая стойкость стекла классов I и II может быть определена анализом щелочных растворов методом ПААС. Установлено, что множество химических элементов при добавлении в виде оксидов к стеклу, вносит вклад в щелочность раствора, что используется для быстрого определения эквивалента щелочности. Спектрометрический метод имеет преимущество в использовании значительно меньшего количества извлечения, что может применяться к малым индивидуальным контейнерам. Это дает возможность при необходимости провести оценку однородности контейнеров в данной серии. Результаты этого измерения не эквивалентны таковым титриметрии и эти два метода не могут рассматриваться как взаимозаменяемые. Корреляция между этими двумя методами зависит от типа стекла, размера и формы контейнера.

Титриметрический метод – стандартный метод Фармакопеи; спектрометрический метод может использоваться в отдельных и уполномоченных случаях.

Методика, подходящая для этого типа анализа, приводится ниже.

Определение проведено на контейнерах, которые ранее не использовались.

Количества испытуемых контейнеров указаны в Табл. 3.2.1.-6.

Таблица 3.2.1.-6.

Количества испытуемых контейнеров для спектрометрического метода

Номинальный объем, мл	**Количество контейнеров для индивидуального измерения**	**Дополнительные контейнеры для предварительных 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

Методики по определению номинального объема, чистка контейнеров, наполнение и нагревание даны выше при испытании на гидролитическую стойкость и при испытании А. Гидролитическая стойкость внутренних поверхностей стеклянных контейнеров.

РАСТВОРЫ

Спектрохимический буферный раствор. 80 г *казеина хлорида Р* помещают в мерную колбу, растворяют в *воде Р* объемом около 300 мл, прибавляют 10 мл *6 М кислоты хлороводородной*, доводят *водой Р* до объема 1000 мл и перемешивают.

Основные растворы:

- оксид натрия, $C(Na_2O)$ = 1 мг/мл,
- оксид калия, $C(K_2O)$ = 1 мг/мл,
- оксид кальция, $C(CaO)$ = 1 мг/мл.

Могут также использоваться коммерчески доступные основные растворы.

Стандартные растворы. Стандартные растворы готовят, разбавляя основные растворы, например, до концентрации 20 мкг/мл оксида натрия, оксида калия и оксида кальция, *водой Р1*, для того, чтобы получить соответствующие растворы сравнения необходимой концентрации. Могут также использоваться коммерчески доступные стандартные растворы.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения для построения калибровочного графика разбавлением соответствующих концентрированных стандартных растворов *водой Р1* так, чтобы были охвачены соответствующие концентрации элементов с учетом рабочего диапазона прибора, используемого для измерения. Типичные диапазоны концентраций растворов сравнения:

– для определения оксида натрия и оксида калия методом атомно-эмиссионной спектрометрии: до 10 мкг/мл,

– для определения оксида натрия и оксида калия методом атомно-эмиссионной спектрометрии: до 3 мкг/мл,

– для определения оксида кальция методом атомно-абсорбционной спектрометрии: до 7 мкг/мл.

Используемые растворы сравнения содержат 5 % *(об/об)* спектрохимического буферного раствора.

Методика. Проводят предварительные измерения концентраций оксида калия и оксида кальция на одном из испытуемых растворов. Если для одного класса контейнеров концентрация оксида калия менее 0.2 мкг/мл и концентрация оксида кальция менее 0.1 мкг/мл, полученные испытуемые растворы из этого класса контейнеров не могут быть проанализированы на эти ионы. Вводят испытуемый раствор от каждого образца непосредственно в пламя атомно-абсорбционного или атомно-эмиссионного спектрометра и определяют приблизительные концентрации оксида натрия (оксида калия и оксида кальция при наличии) по калибровочным графикам, полученным по растворам сравнения известной концентрации.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Если нет необходимости в разбавлении, в каждый контейнер добавляют объем спектрохимического буферного раствора, эквивалентный 5 % от номинального объема, хорошо перемешивают и определяют оксид натрия, оксид кальция и оксид калия при необходимости по калибровочным графикам. Для определения концентрации оксида кальция пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией, должно использоваться пламя ацетилен/оксид азота. Если требуется разбавление, определяют оксид натрия, оксид кальция и оксид калия, при наличии после предварительной подготовки, как описано выше. Измеряемые растворы должны содержать 5 % *(об/об)* спектрохимического буферного раствора. Значения концентраций менее 1.0 мкг/мл, выражаются двумя десятичными знаками после запятой, значения – более или равные 1.0 мкг/мл одним десятичным знаком. В остальных случаях, регулируют результат добавлением буфера и разбавлением.

ВЫЧИСЛЕНИЕ

Вычисляют среднее значение концентрации отдельных оксидов в каждом испытуемом образце, в микрограммах оксида на миллилитр испытуемого раствора и вычисляют сумму индивидуальных оксидов, выраженную в микрограммах оксида натрия на миллилитр извлеченного раствора, используя следующие коэффициенты перерасчета масс:

– 1 мкг оксида калия соответствует 0.658 мкг оксида натрия,

– 1 мкг оксида кальция соответствует 1.105 мкг оксида натрия.

Пределы. Для каждого испытуемого контейнера, результат не должен превышать значение, приведенное в Табл. 3.2.1.-7.

Таблица 3.2.1.-7.

Предельные значения испытаний на поверхностную гидролитическую стойкость методом пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии

	Максимальные значения концентраций оксидов в пересчете на оксид натрия, мкг/мл
Номинальный объем, мл	**Стеклянные контейнеры классов I и II**
до 1	5.00
от 1 до 2	4.50
от 2 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

3.2.2. ПЛАСТМАССОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ И УКУПОРОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Пластмассовый контейнер для фармацевтического применения представляет собой изделие из полимерного материала, которое содержит или может содержать фармацевтическую продукцию и находится или может находиться в непосредственном контакте с продукцией. Укупорочное средство является частью контейнера.

Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения изготовляют из материалов, которые могут содержать некоторые добавки. Такие материалы не должны содержать никаких веществ, которые могли бы извлекаться содержимым контейнера в таком количестве, которое влияло бы на эффективность или стабильность лекарственного средства или могло быть потенциально опасным относительно токсичности.

Чаще всего используются такие полимеры как полиэтилен (с добавками или без), полипропилен, поливинилхлорид, полиэтилентерефталат и сополимеры этилена и винилацетата.

Природа и количество добавок определяются типом полимера, технологией переработки полимера в контейнере и предопределенно целью применения. Добавки могут включать антиоксиданты, стабилизаторы, пластификаторы, смазки, красители и модификаторы ударостойкости. Антистатики и средства, облегчающие изъятие из формы, могут быть использованы только в составе полимеров для изготовления контейнеров, предназначенных для лекарственных средств орального или наружного применения, для которых разрешено их использование. Допустимые добавки указываются в типовых спецификациях на каждый материал, описанный в Фармакопее. Можно применять любые добавки при условии, что они в каждом конкретном случае разрешены компетентным уполномоченным органом.

При выборе соответствующего пластмассового контейнера для того, чтобы оценить потенциальную опасность, необходимо знать полный состав полимерного материала при его производстве, включая все материалы, использующиеся в процессе формирования контейнера. Пластмассовый контейнер, выбранный для любого конкретного лекарственного средства, должен соответствовать следующим требованиям:
– компоненты лекарственного средства, находящиеся в контакте с полимерным материалом, не должны в значительной мере адсорбироваться его поверхностью и мигрировать внутрь полимера или сквозь него,
– полимерный материал не должен выделять в содержимое контейнера никаких веществ в таком количестве, которое оказывало бы воздействие на эффективность или стабильность лекарственного средства или могло быть потенциально опасным относительно токсичности.

Используя материал или материалы, отобранные соответственно этим критериям, изготовляют достаточное количество идентичных образцов контейнеров, используя хорошо апробированный метод и подвергают их практическим испытаниям в условиях, которые воспроизводят условия их предусмотренного использования, включая при необходимости стерилизацию. Для того, чтобы подтвердить совместимость контейнера и его содержимого и гарантировать отсутствие изменений, которые отрицательно влияют на качество лекарственного средства, проводят различные испытания, такие как: контроль отсутствия изменений физических характеристик; оценка любой потери или прироста через проникание; определение изменений pH; оценка изменений, вызванных влиянием света; химические испытания и при необходимости биологические испытания.

Метод производства должен гарантировать возможность его воспроизводства для последующего производства в больших объемах, а условия производства отбираются таким образом, чтобы воспрепятствовать возможности загрязнения другими полимерными материалами или их ингредиентами. Изготовитель продукта должен гарантировать, что контейнеры, которые изготавляются в условиях производства, по всем показателям идентичны типовым образцам.

Для того, чтобы результаты испытаний типовых образцов оставались достоверными, важно чтобы:
– не было изменений в составе материала, указанного для типовых образцов;
– не было изменений в производственном процессе, указанном для типовых образцов, особенно относительно температуры в процессе переработки материала или в ходе последующих процедур, таких как стерилизация;
– не использовался материал из отходов или брака.

Повторная переработка избытка материала, природа и состав которого хорошо известны, может быть разрешена после соответствующей валидации.

После проведения испытания на совместимость с положительными результатами для каждой комбинации контейнера и его содержимого, описанного в Фармакопее, считают их соответствующими для специальных целей, указанных выше.

3.2.2.1. ПЛАСТМАССОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пластмассовые контейнеры для водных растворов парентерального применения производят из одного или нескольких полимеров, которые при необходимости содержат добавки. Контейнеры, описанные в этом разделе, не обязательно подходят для эмульсий. Наиболее часто используемыми полимерами являются полиэтилен, полипропилен и поливинилхлорид. Спецификации, приведенные в данном разделе, следует использовать вместе со статьей «Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения *(3.2.2)*.

Контейнеры могут представлять собой пакеты или баллоны. Они имеют приспособление для присоединения комплекта для вливания, сконструированное таким образом, чтобы обеспечить надежное соединение. Они могут иметь приспособление, которое позволяет делать инъекцию во время использования. Контейнеры обычно снабжены элементом, обеспечивающим возможность подвешивания, стойкость к растяжению, что возникает во время использования. Контейнеры должны выдерживать условия стерилизации. Конструкция контейнера и выбранный метод стерилизации должны быть такими, чтобы обеспечивать возможность стерилизации всех элементов контейнера, которые находятся в контакте с раствором для введения. Контейнеры после укупоривания должны быть непроницаемыми для микроорганизмов и после наполнения должны быть стойкими к повреждению, обусловленному случайным замораживанием, которое может иметь место при транспортировке готового лекарственного средства. Контейнеры должны оставаться достаточно прозрачными для того, чтобы обеспечить возможность визуального исследования содержимого в любой момент, при отсутствии других указаний.

Пустые контейнеры не должны иметь дефектов, которые могли бы привести к утечке, заполненные и закрытые контейнеры не должны проявлять признака утечки.

Для удовлетворительного хранения некоторых лекарственных средств контейнер следует упаковывать в защитную оболочку. В таком случае первичную оценку сохранности проводят, используя контейнер в защитной оболочке.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. *Раствор S используют в течение 4 ч после приготовления.* Контейнер наполняют *водой Р* до номинального объема и закупоривают его, по возможности используя обычные средства закупоривания; можно закрыть контейнер фольгой алюминиевой Нагревают контейнер в автоклаве так, чтобы за 20-30 мин температура достигла 121 ± 2 °С, выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. Если нагревание при температуре 121 °С приводит к повреждению контейнера, нагревание ведут при температуре 100 °С в течение 2 ч.

Холостой раствор. Параллельно с раствором S готовят холостой раствор, используя *воду Р* и колбу из боросиликатного стекла, закрытую фольгой алюминиевой.

Прозрачность раствора *(2.2.1)*. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора *(2.2.2, метод II)*.

Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К объему раствора S, соответствующему 4 % номинального объема контейнера, добавляет 0.1 мл *раствора фенолфталеина 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 кислоты хлороводородной* и 0.1 мл *раствора метилового красного Р.* Окраска раствора должна измениться до оранжево-красной или красной.

Оптическая плотность *(2.2.25)*. Измеряют оптическую плотность раствора S в области от 230 нм до 360 нм, используя в качестве компенсационного раствора холостой раствор (см. раствор S). Оптическая плотность не должна превышать 0.20.

Восстанавливающие вещества. К 20.0 мл раствора S добавляют 1 мл *кислоты серной 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 *раствора крахмала Р.* Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20.0 мл холостого раствора. Разница между объемами титранта не должна превышать 1.5 мл.

Прозрачность. Контейнер, использованный до этого для приготовления раствора S, наполняют первичной суспензией опалесценции *(2.2.1)*, разбавленной в соотношении 1:200 для контейнеров, изготовленных из полиэтилена или полипропилена, и 1:400 для других контейнеров, в количестве, которое равно номинальному объему контейнера. При просматривании через контейнер и в сравнении с контейнером, заполненным *водой Р,* должна быть заметна опалесценция суспензии.

МАРКИРОВКА

Маркировка партии пустых контейнеров включает:
– наименование и адрес изготовителя,
– номер серии, который позволяет проследить историю контейнера и полимерного материала, из которого он изготовлен.

3.2.3. СТЕРИЛЬНЫЕ ПЛАСТМАССОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Пластмассовые контейнеры для забора, хранения, переработки и введения крови и ее компонентов производят из одного или нескольких полимеров, при необходимости с использованием добавок. Состав материала и условия производства контейнеров регистрируются компетентными уполномоченными органами согласно соответствующим национальным законодательствам и международным соглашениям.

Если состав материала различных частей контейнеров соответствует конкретным спецификациям, качество этих материалов контролируется методами, приведенными в этих спецификациях (*3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров* и подразделы).

Материалы, отличающиеся от описанных в Фармакопее, могут быть использованы при условии, что их состав утвержден компетентным уполномоченным органом, а изготовленные из них контейнеры соответствуют требованиям, установленным для стерильных пластмассовых контейнеров для человеческой крови и компонентов крови.

В нормальных условиях использования материалы не должны выделять мономеры или другие вещества в количествах, которые могли бы быть вредными или вызывать аномальные изменения крови.

Контейнеры могут содержать растворы антикоагулянтов в зависимости от предусмотренного их использования и поставляются стерильными.

Каждый контейнер оснащается приспособлением, подходящим для предназначенного использования. Контейнер может быть изготовлен в форме единого приспособления или контейнер для забора крови может присоединяться при помощи одной или нескольких трубок к одному или нескольким вторичным контейнерам, которые обеспечивают возможность разделения компонентов крови в замкнутой системе.

Выходные отверстия должны иметь форму и размеры, которые обеспечивают возможность соответствующего соединения контейнера с приспособлением, которое подает кровь. Защитные покрытия на иглах для взятия крови и на дополнительных элементах должны гарантировать сохранность стерильности. Они должны легко сниматься и иметь контроль первого открытия.

Вместимость контейнеров связана с номинальным объемом, установленным национальными органами, с учетом соответствующего объема раствора антикоагулянта. Номинальный объем - объем крови, который необходимо набрать в контейнер. Контейнеры должны иметь такую форму, чтобы после их наполнения обеспечивалась возможность центрифугирования.

Контейнеры должны быть обеспечены соответствующим приспособлением для подвешивания или фиксации, которое не препятствует забору, хранению, переработке или введению крови.

Контейнеры должны быть упакованы в герметичные защитные оболочки.

СВОЙСТВА

Контейнер должен быть достаточно прозрачным для визуального испытания содержимого до и после взятия крови и достаточно эластичным для того, чтобы обеспечить минимальное сопротивление в процессе наполнения и освобождения от содержимого при нормальных условиях использования. Заполненный контейнер должен содержать не более 5 мл воздуха.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 100 мл стерильного, свободного от пирогенов раствора 9 г/л *натрия хлорида Р*, помещают в контейнер, укупоривают его и нагревают в автоклаве таким образом, чтобы температура жидкости поддерживалась на уровне 110 °С в течение 30 мин.

Если испытуемый контейнер содержит раствор антикоагулянта, его сначала освобождают от содержимого, промывают 250 мл *воды для инъекций Р* с температурой 20 ± 1 °С и сливают промывные воды.

Раствор S2. Контейнер заполняют *водой для инъекций Р* до объема, соответствующего предусмотренному объему раствора антикоагулянта. Укупоривают контейнер и нагревают в автоклаве таким образом, чтобы температура жидкости поддерживалась на уровне 110 °С в течение 30 мин. После охлаждения добавляют *воду для инъекций Р* до номинального объема контейнера.

Если испытуемый контейнер содержит раствор антикоагулянта, его сначала освобождают от содержимого, затем промывают согласно приведенным выше указаниям.

Стойкость к центрифугированию. Контейнер наполняют до номинального объема *водой Р*, подкисленной 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*. Заворачивают контейнер в абсорбирующую

бумагу, пропитанную разбавленным в соотношении 1:5 *раствором бромфенолового синего Р1* или другого подходящего индикатора и высушенную. Центрифугируют со скоростью 5000 g в течение 10 мин. Не должно наблюдаться деформации и протекания заметного на индикаторной бумаге.

Стойкость к растяжению. Контейнер наполняют до номинального объема *водой Р,* подкисленной 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р.* Подвешивают контейнер при помощи приспособления для подвешивания, расположенного со стороны контейнера противоположной трубке для взятия крови, и прикладывают непосредственно вдоль оси этой трубки силу в 20 Н (2.05 кгс). Поддерживают силу растяжения в течение 5 с. Повторяют испытание, прикладывая силу к каждой из частей для наполнения и освобождения от содержимого. Не должны наблюдаться разрывы и повреждения.

Герметичность. Контейнер, прошедший испытание на стойкость к растяжению, помещают между двумя пластинами, покрытыми адсорбирующей бумагой, пропитанной разбавленным в соотношении 1:5 *раствором бромфенолового синего Р1* или другого подходящего индикатора и высушенной. Постепенно прикладывают к пластинам силу для сжатия контейнера таким образом, чтобы его внутреннее давление (то есть различие между приложенным давлением и атмосферным давлением) в течение 1 мин достигло 67 кПа. Поддерживают это давление в течение 10 мин. На индикаторной бумаге или в любой точке присоединения не должно наблюдаться признаков просачивания.

Паропроницаемость. Если контейнер содержит раствор антикоагулянта, его заполняют объемом раствора 9 г/л *натрия хлорида Р,* соответствующим объему крови, для которого предназначен контейнер.

Если контейнер пустой, его заполняют такой же смесью раствора антикоагулянта и раствора натрия хлорида. Укупоривают контейнер, взвешивают и хранят при температуре 5 ± 1 °С в атмосфере с относительной влажностью (50 ± 5) % в течение 21 дня. В конце этого периода времени потеря в массе не должна превышать 1 %.

Освобождение от содержимого под давлением. Контейнер заполняют до номинального объема *водой Р* с температурой 5 ± 1 °С. Присоединяют приспособление для переливания крови без внутривенной канюли к одной из соединительных частей. Сжимают контейнер таким образом, чтобы поддерживать при освобождении от содержимого внутреннее давление (т.е. различие между приложенным давлением и атмосферным давлением) 40 кПа. Контейнер должен освободиться от содержимого в течение 2 мин.

Скорость наполнения. Контейнер присоединяют при помощи трубки для отбора крови (оснащенной иглой) к резервуару, содержащему подходящий раствор, вязкость которого соответствует вязкости крови, например, раствор 335 г/л *сахарозы Р* при температуре 37 °С. Поддерживают внутреннее давление в резервуаре (т.е. разницу между приложенным давлением и атмосферным давлением) на уровне 9.3 кПа; при этом основание резервуара и верхняя часть контейнера находятся на одном уровне. Объем жидкости, поступившей в контейнер в течение 8 мин, должен быть не менее номинального объема контейнера.

Стойкость к колебаниям температуры. Контейнер помещают в камеру с начальной температурой от 20 °С до 23 °С. Быстро охлаждают его глубоким замораживанием до температуры −80 °С и выдерживают при данной температуре в течение 24 ч. Повышают температуру до 50 °С и выдерживают при данной температуре в течение 12 ч. Охлаждают до комнатной температуры.

Контейнер должен выдерживать испытания на стойкость к центрифугированию и к растяжению, герметичность, паропроницаемость, освобождение от содержимого под давлением и скорость наполнения, указанные выше.

Прозрачность. Контейнер наполняют до номинального объема стандартом опалесценции *(2.2.1)*, разбавленным так, чтобы оптическая плотность *(2.2.25)* при длине волны 640 нм была от 0.37 до 0.43 (фактор разбавления - приблизительно 1:16). Опалесценция суспензии должна быть заметна в сравнении с контейнером, наполненным *водой Р.*

Экстрагируемые вещества. Испытания проводят методами, разработанными так, чтобы насколько можно ближе моделировать условия контакта между контейнером и его содержимым, которые возникают в реальных условиях использования контейнера.

Условия контакта и испытаний, которые следует выполнять для элюатов, определены согласно природе компонентов материала в конкретных требованиях для каждого типа контейнера.

Гемолитические эффекты в буферных системах

Основной буферный раствор. 90.0 г *натрия хлорида Р,* 34.6 г *динатрия гидрофосфата Р* и 2.43 г *натрия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Буферный раствор A_G. К 30.0 мл основного буферного раствора добавляют 10.0 мл *воды Р.*

Буферный раствор B_G. К 30.0 мл основного буферного раствора добавляют 20.0 мл *воды Р.*

Буферный раствор C_0. К 15.0 мл основного буферного раствора добавляют 85.0 мл *воды Р*.

1.4 мл раствора S2 помещают в каждую из трех пробирок центрифуги. В пробирку I добавляют 0.1 мл буферного раствора A_0, в пробирку II – 0.1 мл буферного раствора B_0 и в пробирку III – 0.1 мл буферного раствора C_0. В каждую пробирку добавляют 0.02 мл свежей гепаринизированной человеческой крови, тщательно перемешивают и нагревают на водяной бане при температуре 30 ± 1 °С в течение 40 мин. Используют кровь, собранную предварительно менее чем за 3 ч, или кровь, собранную предварительно в раствор антикоагулянта менее чем за 24 ч до проведения испытания. В качестве антикоагулянта используют раствор цитрат-фосфат-декстрозы (ЦФД).

Готовят три раствора, содержащих, соответственно:
3.0 мл буферного раствора A_0 и 12.0 мл *воды Р* (раствор A_1),
4.0 мл буферного раствора B_0 и 11.0 мл *воды Р* (раствор B_1),
4.75 мл буферного раствора C_0 и 10.25 мл *воды Р* раствор C_1).

В пробирки I, II и III, соответственно, добавляют 1.5 мл раствора A_1, 1.5 мл раствора B_1 и 1.5 мл раствора C_1. Параллельно готовят три другие пробирки, заменяя раствор S2 *водой Р*. Центрифугируют одновременно пробирки с испытуемым и контрольным растворами при 2500 g в горизонтальной центрифуге в течение 5 мин. После центрифугирования измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* надосадочной жидкости при длине волны 540 нм, используя в качестве компенсационного раствора основной буферный раствор. Гемолитическое число, в процентах, вычисляют по формуле:

$$\frac{D_{обр}}{D_{100}} \cdot 100,$$

где

D_{100} - оптическая плотность раствора в пробирке III,

$D_{обр}$ - оптическая плотность раствора в пробирке I или II или соответствующих контрольных растворов.

Гемолитическое число раствора в пробирке I должно быть не более 10 %, а гемолитические числа раствора в пробирке II и соответствующей контрольной пробирке не должны отличаться более чем на 10 %.

Стерильность *(2.6.1)*. Контейнеры должны выдерживать испытание на стерильность. В асептических условиях помещают в контейнер 100 мл стерильного раствора 9 г/л натрия хлорида и встряхивают контейнер для обеспечения полного смачивания внутренней поверхности. Фильтруют содержимое контейнера через мембранный фильтр и помещают мембрану в соответствующую питательную среду, подходящую к методу испытания на стерильность.

Пирогены *(2.6.8)*. Раствор S1 должен выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора.

Аномальная токсичность *(2.6.9)*. Раствор S1 должен выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши по 0.5 мл раствора.

УПАКОВКА

Контейнеры упаковывают в защитные оболочки.

В контейнере, при изъятии из защитной оболочки, не должно наблюдаться просачивания и наличия роста микроорганизмов. Защитная оболочка должна быть достаточно мощной для того, чтобы выдерживать обработку в обычных условиях.

Защитная оболочка должна быть изготовлена так, чтобы ее нельзя было раскрыть и повторно герметизировать без видимых признаков нарушения герметизации.

МАРКИРОВКА

Маркировка контейнеров должна соответствовать национальному законодательству и международным соглашениям. На этикетке указывают:
– название и адрес изготовителя,
– номер серии, который позволяет проследить историю контейнера и полимерного материала, из которого он изготовлен.

Часть этикетки оставляют не заполненной для:
– указания группы крови, номера ссылки и другой информации, необходимой согласно национальному законодательству и международным соглашениям, а также обеспечения наличия свободного места для дополнительной маркировки.

На этикетке *защитной оболочки* или *этикетке* контейнера, видимой через оболочку, указывают:

– дату истечения срока годности,
– «при извлечении из защитной оболочки контейнер следует использовать в течение 10 дней».

Чернила или другие вещества, использующиеся для напечатания и написания на этикетках, не должны диффундировать в пластичный материал контейнера и должны быть четно видны до времени использования контейнера.

3.2.4. ПУСТЫЕ СТЕРИЛЬНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ИЗ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

При отсутствии других указаний, согласно разделу *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3)*, природа и состав материалов, из которых изготавливаются контейнеры, должны соответствовать требованиям раздела *«Материалы для контейнеров для человеческой крови и компонентов крови» (3.1.1)*.

ИСПЫТАНИЯ

Контейнеры должны выдерживать испытания, указанные в разделе *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3)*, а также последующие испытания для выявления экстрагируемых веществ.

Раствор сравнения. *Воду для инъекций Р* нагревают в колбе из боросиликатного стекла в автоклаве при температуре 110 °С в течение 30 мин.

Окисляющиеся вещества. Свежеприготовленный раствор S2 *(3.2.3)* помещают в колбу из боросиликатного стекла в количестве, соответствующем 8 % от номинального объема контейнера. Одновременно с испытуемым раствором в другой колбе из боросиликатного стекла готовят холостой раствор, используя такой же объем свежеприготовленного раствора сравнения. К каждому раствору добавляют 20.0 мл *0.002 М раствора калия перманганата* и 1 мл *кислоты серной разбавленной Р*. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. К каждому раствору добавляют 0.1 г *калия йодида Р*. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин и сразу титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала Р*. Разница между объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Кислотность или щелочность. К объему раствора S2, соответствующему 4 % номинального объема контейнера, добавляют 0.1 мл *раствора фенолфталеина Р*. Раствор должен остаться бесцветным. Окрашивание раствора должно измениться до розового при добавлении 0.4 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида*. Добавляют 0.8 мл *0.01 М кислоты хлороводородной* и 0.1 мл *раствора метилового красного Р*. Окрашивание раствора должно измениться до оранжево-красного или красного.

Хлориды *(2.4.4)*. Не более $0.4 \cdot 10^{-4}$ % (0.4 $млн^{-1}$). 15 мл раствора S2 должны выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя 1.2 мл *стандартного раствора хлорида (5 $млн^{-1}$ Cl) Р* и 13.8 мл *воды Р*.

Аммония соли *(2.4.1)*. Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 $млн^{-1}$). 5 мл раствора S2 доводят *водой Р* до объема 14 мл. Раствор должен выдерживать испытание на аммония соли.

Сухой остаток. 100 мл раствора S2, предварительно подогретого до температуры 105 °С, выпаривают досуха в склянках из боросиликатного стекла необходимой вместимости. 100 мл раствора сравнения выпаривают досуха при тех же условиях (контрольный опыт). Сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка от раствора S2 не должна превышать 3 мг, по сравнению с контрольным опытом.

Оптическая плотность *(2.2.25)*. Измеряют оптическую плотность раствора S2 в области от 230 нм до 360 нм, используя раствор сравнения как компенсационный раствор. Оптическая плотность в области от 230 нм до 250 нм не должна превышать 0.30 и в области от 251 нм до 360 нм не должна превышать 0.10.

Экстрагируемый ди(2-этилгексил)фталат. В качестве экстрагента используют *96 % спирт Р*, разбавленный *водой Р* до получения относительной плотности *(2.2.25)* от 0.9389 до 0.9395, измеренной при помощи пикнометра.

Основной раствор. 0.100 г *ди(2-этилгексил)фталата Р* растворяют в экстрагенте и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл

Стандартные растворы

(*a*) 20.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до 100.0 мл.

(*b*) 10.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до 100.0 мл.

(*c*) 5.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до 100.0 мл.

(*d*) 2.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до 100.0 мл.

(*e*) 1.0 мл основного раствора доводят экстрагентом до 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* стандартных растворов в максимуме при длине волны 272 нм, используя в качестве компенсационного раствора экстрагент, и строят кривую зависимости оптической плотности от концентрации ди(2-этилгексил)фталата.

Методика экстракции. Контейнер наполняют экстрагентом, используя донорскую трубку и иглу или адаптер. Объем экстрагента, предварительно подогретого до температуры 37 °С в хорошо укупоренной колбе, равен половине номинального объема контейнера. Полностью удаляют воздух из контейнера и герметично закрывают донорскую трубку. Заполненный

контейнер погружают в горизонтальном положении в водяную баню, в которой поддерживают температуру 37 ± 1 °С в течение 60 ± 1 мин, не встряхивая. Вынимают контейнер из водяной бани, осторожно переворачивают его десять раз, затем переносят содержимое в стеклянную колбу. Тотчас измеряют оптическую плотность в максимуме при длине волны 272 нм, используя в качестве раствора сравнения экстрагент.

Определяют содержание ди(2-этилгексил)фталата в миллиграммах на 100 мл экстракта, используя калибровочную кривую. Содержание не должно превышать:
- 10 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом от 300 мл до 500 мл;
- 13 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом от 150 мл до 300 мл;
- 14 мг на 100 мл для контейнеров с номинальным объемом до 150 мл.

УПАКОВКА

В соответствии с указаниями в разделе *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3).*

МАРКИРОВКА

В соответствии с указаниями в разделе *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3).*

3.2.5. СТЕРИЛЬНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ИЗ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КРОВИ, СОДЕРЖАЩИЕ РАСТВОР АНТИКОАГУЛЯНТА

Стерильные пластмассовые контейнеры, содержащие раствор антикоагулянта, который соответствует требованиям монографии *«Растворы антикоагулянтов и консервантов для человеческой крови»,* используют для забора, хранения и введения крови. Перед наполнением они должны соответствовать описанию и характеристикам, приведенным в разделе *«Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.4).*

При отсутствии других указаний, согласно разделу *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3),* природа и состав материалов, из которых изготовляют контейнеры, должны соответствовать требованиям раздела *«Материалы контейнеров для человеческой крови и компонентов крови» (3.1.1).*

ИСПЫТАНИЯ

Контейнеры должны выдерживать испытания, указанные в разделе *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3),* а также следующие испытания: определение объема раствора антикоагулянта и экстрагирующихся веществ.

Объем раствора антикоагулянта. Раствор антикоагулянта переносят из контейнера в градуированный цилиндр. Объем не должен отличаться от указанного на этикетке более чем на ± 10 %.

Спектрофотометрическое определение *(2.2.25).* Измеряют оптическую плотность раствора антикоагулянта из контейнера в области длин волн от 250 нм до 350 нм, используя в качестве компенсационного раствора раствор антикоагулянта того же состава, который не был в контакте с пластичным материалом. Оптическая плотность в максимуме при длине волны 280 нм не должна превышать 0.5.

Экстрагируемый ди(2-этилгексил)фталат. Раствор антикоагулянта осторожно удаляют из контейнера при помощи гибкой соединительной трубки. Используя воронку, прикрепленную к трубке, наполняют контейнер *водой Р,* оставляют в контакте в течение 1 мин, осторожно сжимают контейнер, затем полностью освобождают от содержимого. Повторяют промывание.

Контейнер, освобожденный от содержимого и промытый указанным образом, должен выдерживать испытание на экстрагируемый ди(2-этилгексил)фталат, указанное в разделе *«Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.4).*

УПАКОВКА И МАРКИРОВКА

В соответствии с указаниями в разделе *«Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови» (3.2.3).*

3.2.6. КОМПЛЕКТЫ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ И КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Комплекты для переливания крови и компонентов крови состоят в основном из пластмассовой трубки, к которой соответствующим образом присоединены детали, необходимые для того, чтобы комплект был пригоден для переливания. Комплекты включают приспособление для прокалывания пробки, фильтр для крови, капельницу, регулятор расхода, соединительный

элемент Luer и, как правило, приспособление для инъекций во время переливания. Если комплекты предусматривается использовать сразу с контейнерами, для которых необходим воздушный фильтр, его можно включить в приспособление для прокалывания пробки или можно использовать отдельное приспособление для введения воздуха. Камера, включающая фильтр для крови, капельница и основная трубка должны быть прозрачными. Материал и конструкцию комплекта выбирают таким образом, чтобы гарантировать отсутствие гемолитических эффектов. Комплекты должны соответствовать действующим в данное время стандартам относительно размеров и эксплуатационных характеристик.

Все части комплекта, которые могут находиться в контакте с кровью и компонентами крови, должны быть стерильными и свободными от пирогенов. Каждый комплект поставляется в индивидуальной упаковке, которая сохраняет стерильность содержимого. Комплекты не подлежат повторной стерилизации или повторному использованию.

Комплекты для переливания крови и компонентов крови должны быть изготовлены в соответствии с правилами надлежащей производственной практики для медицинской продукции и любых соответствующих национальных регламентирующих документов.

ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят на стерильных комплектах.

Раствор S. Готовят замкнутую циркуляционную систему из трех комплектов и сосуда из боросиликатного стекла вместимостью 300 мл. К сосуду присоединяют термостат, который поддерживает температуру жидкости в сосуде 37 ± 1 °С. Через систему пропускают 250 мл *воды для инъекций Р* в направлении, используемом для переливания, в течение 2 ч со скоростью 1 л/ч (например, используя перистальтический насос, присоединенный к настолько малому отрезку соответствующей силиконовой трубки, насколько это возможно). Собирают весь раствор и охлаждают.

Прозрачность раствора *(2.2.1).* Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора *(2.2.2., метод II).* Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 25 мл раствора S добавляют 0.15 мл *раствора БКФ индикатора Р.* Окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида.* К 25 мл раствора S добавляют 0.2 мл *раствора метилового оранжевого Р.* Окраска индикатора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл *0.01 М кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность *(2.2.25).* Оптическая плотность раствора S в области от 230 нм до 250 нм не должна превышать 0.30, в области от 251 нм до 360 нм – не должна превышать 0.15.

Этиленоксид. Не более 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$), если на этикетке указано, что для стерилизации использован этиленоксид. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28).*

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– колонка из нержавеющей стали размером 1.5 м х 6.4 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р* с нанесенным слоем *макрогола 1500 Р* (3 г на 10 г);
– газ-носитель *гелий для хроматографии Р;*
– скорость газа-носителя 20 мл/мин;
– температура колонки 40 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С.

Проверяют отсутствие пиков, которые мешают определению этиленоксида, используя для испытания нестерилизованный комплект или другую хроматографическую систему, например:
– колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3.2 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р,* с нанесенным слоем *трисцианоэтоксипропана Р* (2 г на 10 г);
– газ-носитель *гелий для хроматографии Р;*
– скорость газа-носителя 20 мл/мин;
– температура колонки 60 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С;
– пламенно-ионизационный детектор.

Раствор этиленоксида. Готовят в вытяжном шкафу. 50.0 мл *диметилацетамида Р* помещают во флакон вместимостью 50 мл, закрывают пробкой, закрепляют пробку и взвешивают с точностью до 0.1 мг. Шприц из полиэтилена или полипропилена вместимостью 50 мл наполняют газообразным *этиленоксидом Р, оставляют газ в контакте со стенками шприца около* 3 мин, освобождают шприц от содержимого и снова наполняют 50 мл газообразного *этиленоксида Р.* Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу и снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят эти 25 мл этиленоксида во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта между жидкостью и иглой, и снова взвешивают флакон. Увеличение массы должно быть от 45 мг до 60 мг; эта величина используется для расчета точной концентрации раствора (около 1 г/л).

Испытание. Комплект после удаления упаковки взвешивают. Разрезают комплект на части с максимальным размером сторон 1 см и помещают их во флакон вместимостью от 250 мл до 500 мл, который содержит 150 мл *диметилацетамида Р.*

Закрывают флакон пробкой и закрепляют ее. Флакон выдерживают в сушильном шкафу при температуре 70 ± 1 °С в течение 16 ч. Отбирают из флакона 1 мл горячего газа и вводят его в колонку. Рассчитывают содержание этиленоксида во флаконе, используя калибровочную кривую и высоту полученного пика.

Калибровочная кривая. В семь флаконов (того же типа, что используют для испытания), содержащих по 150 мл *диметилацетамида Р,* вводят 0 мл, 0.05 мл, 0.10 мл, 0.20 мл, 0.50 мл, 1.00 мл и 2.00 мл раствора этиленоксида, соответственно. Полученные таким образом растворы содержат около 0 мкг, 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 500 мкг, 1000 мкг и 2000 мкг этиленоксида, соответственно. Флаконы закрывают пробками, закрепляют пробки и выдерживают флаконы в сушильном шкафу при температуре 70 ± 1 °С в течение 16 ч. Хроматографируют 1 мл паровой фазы из каждого флакона и рассчитывают содержание этиленоксида.

Восстанавливающие вещества. *Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления раствора S.* К 20.0 мл раствора S добавляют 1 мл *кислоты серной разбавленной Р* и 20.0 мл *0.002 М раствора калия перманганата.* Кипятят в течение 3 мин и тотчас охлаждают. Добавляют 1 г *калия йодида Р* и титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата,* используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала Р.* Параллельно проводят контрольный опыт с 20.0 мл *воды для инъекций Р.* Разница между объемами титранта не должна превышать 2.0 мл.

Посторонние частицы. Комплект наполняют через входное отверстие раствором 0.1 г/л *натрия лаурилсульфата Р,* предварительно профильтрованного через стеклянный фильтр (16), и нагревают до температуры 37 °С. Отбирают жидкость через выходное отверстие. При исследовании в соответствующих условиях видимости, жидкость должна быть прозрачной и практически свободной от видимых частиц и волокон (предусматривается, что частицы и волокна, которые имеют диаметр 50 мкм и более, видимы невооруженным глазом).

Скорость потока. Через полный комплект с полностью открытым регулятором потока пропускают 50 мл раствора с вязкостью 3 мПа·с (3 сП) (например, 33 г/л *макрогола 4000 Р* при температуре 20 °С) под гидростатическим напором, который равен 1 м. Время, необходимое для протекания 50 мл раствора, не должно превышать 90 с.

Стойкость к давлению. Герметизируют концы комплекта и любое приспособление для входа воздуха. Присоединяют комплект к выходному отверстию для сжатого воздуха, оснащенного регулятором давления. Погружают комплект в резервуар с водой при температуре от 20 °С до 23 °С. Постепенно прилагают избыточное давление 100 кПа и выдерживают в течение 1 мин. Из комплекта не должны выделяться пузырьки воздуха.

Прозрачность. В качестве суспензии сравнения используют стандарт опалесценции *(2.2.1),* разбавленный в соотношении 1:8 для комплектов, имеющих трубки с наружным диаметром менее 5 мм и 1:16 для комплектов, имеющих трубки с наружным диаметром 5 мм или более. Пропускают суспензию сравнения через комплект и сравнивают с заполненным *водой Р* комплектом из той же партии. Могут наблюдаться опалесценция и наличие пузырьков воздуха.

Сухой остаток. 50.0 мл раствора S выпаривают досуха на водяной бане и сушат до постоянной массы в сушильном шкафу с температурой от 100 °С до 105 °С. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50.0 мл *воды для инъекций Р.* Разница между массами остатков не должна превышать 1.5 мг.

Стерильность *(2.6.1).* Комплекты должны выдерживать испытание на стерильность. Если указано, что комплекты должны быть стерильными только внутри, пропускают через комплект 50 мл буферного раствора из натрия хлорида и пептона pH 7.0 *(2.6.12)* и используют его для проведения испытания методом мембранной фильтрации.

Если указано, что комплекты должны быть стерильными как внутри, так и снаружи, раскрывают упаковку с необходимыми асептическими предосторожностями и:
– при использовании метода прямого посева в питательную среду помещают комплект или его компоненты в соответствующий контейнер, содержащий достаточное количество питательной среды для обеспечения полного погружения;
– при использовании метода мембранной фильтрации помещают комплект или его компоненты в соответствующий контейнер, содержащий достаточное количество буферного раствора из натрия хлорида и пептона pH 7.0 *(2.6.12),* для обеспечения общего промывания в течение 10 мин.

Пирогены *(2.6.8).* Пять комплектов соединяют вместе и пропускают через полученную установку 250 мл стерильного, свободного от пирогенов, раствора 9 г/л *натрия хлорида Р* (скорость потока не должна превышать 10 мл/мин). В асептических условиях набирают раствор в контейнер, свободный от пирогенов. Полученный раствор должен выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора.

МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке должно быть указано, что комплект, стерилизованный с использованием этиленоксида.

3.2.8. СТЕРИЛЬНЫЕ ОДНОРАЗОВЫЕ ПЛАСТМАССОВЫЕ ШПРИЦЫ

Стерильные одноразовые пластмассовые шприцы - медицинские устройства, предназначенные для непосредственного введения инъекционных лекарственных средств. Они поставляются стерильными и апирогенными и не подлежат повторной стерилизации или повторному использованию. Они состоят из цилиндра и поршня, который может быть оснащен эластомерным герметизирующим кольцом; могут быть оснащены иглой, которая может не сниматься. Каждый шприц должен иметь индивидуальную упаковку для сохранения стерильности.

Цилиндр шприца должен быть достаточно прозрачным для того, чтобы без затруднений определять дозировку и различать наличие пузырьков воздуха и посторонних частиц.

Пластмассовые и эластомерные материалы, из которых изготовляются цилиндр и поршень, должны соответствовать определенной спецификации или требованиям компетентного уполномоченного органа. Чаще всего используются материалы –+ полипропилен и полиэтилен. Шприцы должны соответствовать действующим на данный момент стандартам относительно размеров и эксплуатационных характеристик.

На внутреннюю стенку цилиндра может быть нанесено силиконовое масло *(3.1.8)* для обеспечения плавной работы шприца, но не в избытке, который мог бы загрязнять содержимое во время использования.

Чернила, красители и клеи для маркировки шприца или нанесения надписей на упаковке и при необходимости на комплекте шприц/упаковка не должны проникать через стенки шприца.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Раствор готовят таким образом, чтобы избежать загрязнения посторонними частицами. Используя достаточное количество шприцов для получения 50 мл раствора, наполняют шприцы до их номинального объема *водой для инъекций Р* и выдерживают при температуре 37 °С в течение 24 ч. Объединяют содержимое шприцов в контейнере из боросиликатного стекла.

Прозрачность раствора *(2.2.1)*. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора *(2.2.2, метод II)*. Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 20 мл раствора S добавляют 0.1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. Окрашивание раствора должно измениться при добавлении не более 0.3 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида* или *0.01 М кислоты хлороводородной*.

Оптическая плотность *(2.2.25)*. Оптическая плотность раствора S в области от 220 нм до 360 нм не должна превышать 0.40.

Этиленоксид. Не более 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$), если на этикетке указано, что для стерилизации использован этиленоксид. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)*.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
– колонка из нержавеющей стали размером 1.5 м х 6.4 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р* с нанесенным слоем *макрогола 1500 Р* (3 г на 10 г);
– газ-носитель *гелий для хроматографии Р;*
– скорость газа-носителя 20 мл/мин;
– температура колонки 40 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С.

Проверяют отсутствие пиков, которые мешают определению этиленоксида, используя для испытания нестерилизованный комплект или другую хроматографическую систему, например:
– колонка из нержавеющей стали размером 3 м х 3.2 мм, заполненная *диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р*, с нанесенным слоем *трисцианоэтоксипропана Р* (2 г на 10 г);
– газ-носитель *гелий для хроматографии Р;*
– скорость газа-носителя 20 мл/мин;
– температура колонки 60 °С;
– температура блока ввода проб 100 °С;
– температура детектора 150 °С;
– пламенно-ионизационный детектор.

Раствор этиленоксида. Готовят в вытяжном шкафу. 50.0 мл *диметилацетамида Р* помещают во флакон вместимостью 50 мл, закрывают пробкой, закрепляют пробку и взвешивают с точностью до 0.1 мг. Шприц из полиэтилена или полипропилена вместимостью 50 мл наполняют газообразным *этиленоксидом Р*, оставляют газ в контакте со стенками шприца приблизительно 3 мин, освобождают шприц от содержимого и снова наполняют 50 мл газообразного *этиленоксида Р*. Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу и снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят эти 25 мл этиленоксида во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта между жидкостью и иглой, и снова взвешивают флакон. Увеличение массы должно быть от 45 мг до 60 мг; эта величина используется для расчета точной концентрации раствора (около 1 г/л).

Калибровочная кривая. В серию из семи флаконов

того же типа, что используют для испытания, каждый из которых содержит по 150 мл *диметилацетамида Р,* вводят 0 мл, 0.05 мл, 0.10 мл, 0.20 мл, 0.50 мл, 1.00 мл и 2.00 мл раствора этиленоксида, соответственно. Полученные таким образом растворы содержат около 0 мкг, 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 500 мкг, 1000 мкг и 2000 мкг этиленоксида, соответственно. Флаконы закрывают пробками, закрепляют пробки и выдерживают флаконы в сушильном шкафу при температуре 70 ± 1 °С в течение 16 ч. Хроматографируют 1 мл паровой фазы каждого флакона и рассчитывают содержание этиленоксида.

Испытание. Комплект шприца после удаления упаковки взвешивают, разрезают на части с максимальным размером сторон 1 см и помещают во флакон вместимостью от 250 мл до 500 мл, который содержит 150 мл *диметилацетамида Р.*

Закрывают флакон пробкой и закрепляют ее. Флакон выдерживают в сушильном шкафу при температуре 70 ± 1 °С в течение 16 ч. Отбирают из флакона 1 мл горячего газа и вводят его в колонку. Рассчитывают содержание этиленоксида во флаконе, используя калибровочную кривую и высоту полученного пика.

Силиконовое масло. Площадь внутренней поверхности шприца в квадратных сантиметрах вычисляют по формуле:

$$2\sqrt{V \cdot \pi \cdot h},$$

где

V - номинальный объем шприца в кубических сантиметрах;

h - высота градуирования в сантиметрах.

Берут достаточное количество шприцов для получения площади внутренней поверхности от 100 $см^2$ до 200 $см^2$. В каждый шприц вводят объем *метиленхлорида Р, равный половине номинального объема шприца,* и доводят до номинального объема с помощью воздуха. Закрывают пальцем соединительный элемент для иглы, покрытый пластмассовой пленкой инертной к метиленхлориду. Промывают растворителем, соответствующим номинальному объему, внутреннюю поверхность шприца, переворачивая его десять раз. Сливают извлечения в высушенную до постоянной массы взвешенную кювету и повторяют операцию. Объединенные извлечения выпаривают досуха на водяной бане. Высушивают остаток при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса остатка не должна превышать 0.25 мг на 1 $см^2$ площади внутренней поверхности.

Инфракрасный спектр *(2.2.24)* полученного остатка должен иметь полосы поглощения, типичные для силиконового масла, при 805 $см^{-1}$, 1020 $см^{-1}$, 1095 $см^{-1}$, 1260 $см^{-1}$ и 2960 $см^{-1}$.

Восстанавливающие вещества. К 20.0 мл раствора S добавляют 2 мл *кислоты серной Р* и 20.0 мл *0.002 М раствора калия перманганата.* Кипятят в течение 3 мин и сразу охлаждают. Добавляют 1 г *калия йодида Р* и титруют *0.01 М раствором натрия тиосульфата,* используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала Р.* Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20.0 мл *воды для инъекций Р.* Разница между объемами титранта не должна превышать 3.0 мл.

Прозрачность. Шприц наполняют *водой Р* (контрольный образец), другой шприц наполняют стандартом опалесценции *(2.2.1),* разбавленным в соотношении 1:10. Используют стандарт опалесценции, который перед этим выдерживают при температуре 20 ± 2 °С в течение 24 ч. При сравнении невооруженным глазом в рассеянном свете на темном фоне должна быть заметна опалесценция суспензии.

Стерильность *(2.6.1). Шприцы, заявленные как стерильные, должны выдерживать испытание на стерильность, которое проводят следующим образом.* В асептических условиях раскрывают упаковку, вынимают шприц, разбирают его на детали и помещают каждую деталь в контейнер, который содержит достаточное количество питательной среды для того, чтобы деталь была полностью закрыта. Используют обе рекомендованные среды *(2.6.1).*

Шприцы, заявленные как стерильные только внутри, должны соответствовать испытаниям на стерильность, которые проводятся следующим образом. Для каждого испытуемого шприца используют 50 мл питательной среды. В асептических условиях снимают защитное приспособление иглы и погружают иглу в питательную среду. Шприц промывают пять раз при помощи вставленного поршня, что обеспечивает максимально возможное наполнение.

Пирогены *(2.6.8).* Шприцы с номинальным объемом, равным или превышающим 15 мл, должны выдерживать испытание на пирогены. Наполняют не менее трех шприцов до их номинального объема апирогенным раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* и выдерживают при температуре 37 °С в течение 2 ч. Объединяют растворы в асептических условиях в апирогенном контейнере, и тотчас проводят испытание, используя на 1 кг массы кролика 10 мл полученного раствора.

МАРКИРОВКА

На этикетке *упаковки* должно быть указано:
- номер серии;
- описание шприца;
- «только для одноразового использования».

На этикетке *вторичной упаковки* указывают:
- метод стерилизации;

– «стерильно» или «стерильно только внутри»;
– информацию, что идентифицирует изготовителя;
– «шприц не подлежит использованию, если упаковка повреждена или ослаблен предохранитель стерильности».

3.2.9. РЕЗИНОВЫЕ УКУПОРОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОНТЕЙНЕРОВ ВОДНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЛЯ ПОРОШКОВ И ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ

Резиновые укупорочные средства для контейнеров с водными лекарственными средствами для парентерального применения, для порошков и лиофилизированных порошков изготавливают из материалов, полученных вулканизацией (поперечной сшивкой) макромолекулярных органических веществ (эластомеров) с соответствующими добавками. Требования данного раздела распространяются также на укупорочные средства для контейнеров, предназначенных для лиофилизированных порошков и продуктов, которые растворяют в воде непосредственно перед использованием. Требования раздела не распространяются на укупорочные средства, изготовленные из силиконового эластомера (которые соответствуют требованиям раздела «*Силиконовый эластомер для укупорочных средств и трубок*» *(3.1.9)*, к ламинированным или лакированным укупорочным средствам. Эластомеры получают из природного или синтетического сырья при помощи полимеризации, аддитивной полимеризации или поликонденсации. Природа основных компонентов и различных добавок (например, вулканизаторов, катализаторов, стабилизаторов, пигментов) зависит от требуемых свойств готового изделия.

Резиновые укупорочные средства классифицируют по двум типам:
– пробки типа I – пробки, удовлетворяющие самым строгим требованиям и являющиеся предпочтительными;
– пробки 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 средства, предъявляются следующие требования:
– компоненты лекарственного средства, находящиеся в контакте с пробкой, не должны адсорбироваться на поверхности пробки и мигрировать внутрь нее или сквозь пробку в такой степени, чтобы отрицательно влиять на лекарственное средство,
– пробки не должны выделять в лекарственное средство какие-либо вещества в таких количествах, чтобы воздействовать на стабильность лекарственного средства или быть потенциально опасными в отношении токсичности.

Пробки должны быть совместимыми с лекарственным средством, для которого они используются, в течение всего утвержденного периода хранения и использования.

Производитель лекарственного средства должен получить от поставщика 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, испытание на совместимость необходимо повторить в полном объеме или частично, в зависимости от характера изменений.

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, в котором, однако, может наблюдаться значительное обратимое набухание. Пробки однородны и практически не имеют неровностей и посторонних включений (например, волокон, механических частиц, отходов резины).

Идентификация типа резины, использованной для изготовления укупорочных средств, выходит за рамки данного раздела. Идентификационное испытание, приведенное ниже, разграничивает эластомерные и не эластомерные пробки, но не дифференцирует различные типы резины. Могут быть выполнены другие идентификационные испытания с целью выявления изменений в сериях загрузки с пробками, которые использовались для проведения испытаний на совместимость. Для этого могут быть использованы один или более таких аналитических методов: определение относительной плотности, определение сульфатной золы, определение содержания серы, тонкослойная хроматография извлечения, ультрафиолетовая абсорбционная спектрофотометрия извлечения, инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия продуктов пиролиза.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Эластичность материала должна быть такой, чтобы полосу с поперечным сечением от 1 мм^2 до 5 мм^2 можно было растянуть вручную примерно в два раза от первоначальной длины. Будучи растянутой вдвое за 1 мин, она должна сократиться менее чем в 1.2 раза от первоначальной длины в течение 30 с.

B. От 1 г до 2 г испытуемого образца нагревают в термостойкой пробирке над открытым пламенем до высушивания образца и продолжают нагревание до конденсации паров продуктов пиролиза возле верхнего края пробирки. Переносят несколько капель продуктов пиролиза на диск с калия бромидом. Инфракрасный спектр *(2.2.24)* полученного образца должен соответствовать спектру типового образца.

C. Содержание общей золы *(2.4.16)* должно находиться в пределах ± 10 % от результата, полученного для типового образца.

ИСПЫТАНИЯ

Испытуемые образцы перед испытанием следует вымыть и простерилизовать.

Раствор S. Неразрезанные пробки в количестве, соответствующем площади поверхности приблизительно 100 см^2, помещают в соответствующую стеклянную посуду, заливают *водой для инъекций P,* кипятят в течение 5 мин и промывают пять раз холодной *водой для инъекций P.* Промытые пробки помещают в колбу с широким горлышком (стекло класса I, *3.2.1*), добавляют 200 мл *воды для инъекций P* и взвешивают. Закрывают отверстие колбы лабораторной склянкой из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве таким образом, чтобы в течение 20-30 мин была достигнута температура 121 ± 2 °C, и выдерживают при данной температуре около 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры в течение 30 мин и доводят до исходной массы *водой для инъекций P.* Взбалтывают и сразу отделяют раствор от пробок декантацией. Раствор S взбалтывают перед началом каждого испытания.

Холостой раствор. Готовят аналогично раствору S, используя 200 мл *воды для инъекций P.*

Прозрачность раствора *(2.2.1).* Раствор S по степени опалесценции не должен превышать суспензию сравнения II для пробок типа I и суспензию сравнения III для пробок типа II.

Цветность раствора *(2.2.2, метод II).* Окраска раствора S должно быть не интенсивнее окраски раствора сравнения GY_5.

Кислотность или щелочность. К 20 мл раствора S добавляют 0.1 мл *раствора бромтимолового синего P1.* Окраска индикатора должна измениться до синей или желтой при добавлении не более 0.3 мл *0.01 M раствора натрия гидроксида* или 0.8 мл *0.01 M кислоты хлороводородной.*

Оптическая плотность. *Испытание проводят в течение 5 ч после приготовления раствора S.* Раствор S фильтруют с помощью мембранного фильтра, имеющего размер пор около 0.45 мкм, отбрасывая первые несколько миллилитров фильтрата. Измеряют оптическую плотность *(2.2.25)* фильтрата в области от 220 нм до 360 нм, используя в качестве компенсационного раствора холостой раствор (в соответствии с указаниями при приготовлении раствора 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 *кислоты серной разбавленной P* и 20.0 мл *0.002 M раствора калия перманганата.* Кипятят в течение 3 мин и охлаждают. Добавляют 1 г *калия йодида P* и сразу титруют *0.01 M раствором натрия тиосульфата,* используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора крахмала P.* Проводят контрольный опыт, используя 20.0 мл холостого 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 *(2.4.1, метод A).* Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн$^{-1}$). 5 мл раствора S доводят *водой P* до объема 14 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на аммония соли.

Экстрагируемый цинк. Не более 5 мкг в 1 мл раствора S.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод I).*

Испытуемый раствор. 10.0 мл раствора S доводят *0.1 M кислотой хлороводородной* до 100 мл.

Раствор сравнения. Готовят разбавлением *стандартного раствора цинка (10* млн$^{-1}$ Zn^{2+}*) P 0.1 M кислотой хлороводородной.*

Источник излучения: лампа с полым цинковым катодом.

Длина волны: 213.9 нм.

Пламя: воздушно-ацетиленовое.

Экстрагируемые тяжелые металлы *(2.4.8, метод A).* Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн$^{-1}$). Раствор S должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (2* млн$^{-1}$ Pb^{2+}*) P.*

Сухой остаток. 50.0 мл раствора S выпаривают досуха на водяной бане и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °C до 105 °C. Масса остатка не должна превышать 2.0 мг для резины типа I и 4.0 мг для резины типа II.

Летучие сульфиды. Пробки при необходимости разрезают на части, общей площадью поверхности 20 ± 2 $см^2$, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и добавляют 50 мл раствора 20 г/л *кислоты лимонной Р*. Над отверстием колбы помещают кусочек *свинцово-ацетатной бумаги Р* и выдерживают бумагу в этом положении, поместив сверху перевернутую склянку для взвешивания. Нагревают в автоклаве при температуре 121 ± 2 °C в течение 30 мин. Любое темное пятно на бумаге не должно быть интенсивнее пятна раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из 0.154 мг *натрия сульфида Р* и 50 мл раствора 20 г/л *лимонной кислоты Р*.

Для испытаний на проницаемость, фрагментацию и самогерметизацию используют пробки, обработанные в соответствии с указаниями при приготовлении раствора S и высушенные.

Проницаемость. Для пробок, которые предусматривается прокалывать гиподермальной иглой, выполняют следующее испытание. 10 соответствующих флаконов наполняют до номинального объема *водой Р*, закрывают испытуемыми пробками и закрепляют колпачками. Прокалывают пробки иглой перпендикулярно поверхности пробок, используя для каждой пробки новую смазанную гиподермальную иглу с длиной среза[1] (угол среза 12 ± 2 °) и внешним диаметром 0.8 мм. Необходимая для прокалывания сила, определена с точностью до ± 0.25 Н (25 гс), не должна превышать 10 Н (1 кгс) для каждой пробки.

Фрагментация. Для пробок, которые предусматривается прокалывать гиподермальной иглой, выполняют следующее испытание. Если пробки предназначены для водных лекарственных средств, в 12 чистых флаконов 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 средств, закрывают испытуемыми пробками 12 чистых флаконов. К чистому шприцу присоединяют смазанную гиподермальную иглу с длиной среза[1] (угол среза 12 ± 2 °) и внешним диаметром 0.8 мм, используя для каждой пробки новую, вводят во флакон 1 мл *воды Р* и удаляют 1 мл воздуха. Для каждой пробки проводят эту операцию четыре 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. Рассчитывают количество фрагментов резины, видимых невооруженным глазом. Общее количество фрагментов не должно превышать 5. Этот предел основывается на условии, что невооруженным глазом видны фрагменты диаметром, равным или большим 50 мкм; в сомнительных случаях фрагменты просматривают под микроскопом для проверки их природы и размера.

Самогермитизация. Для пробок, предназначенных для использования в многоразовых контейнерах, проводят следующее испытание. 10 соответствующих флаконов заполняют до номинального объема *водой Р*, закрывают испытуемыми пробками и закрепляют колпачками. Используя для каждой пробки новую гиподермальную иглу с внешним диаметром 0.8 мм, прокалывают каждую пробку десять раз, каждый раз в другом месте. Погружают флаконы вертикально в раствор 1 г/л *метиленого синего Р* и снижают внешнее давление до 27 кПа в течение 10 мин. повышают давление до атмосферного и оставляют флаконы в растворе в течение 30 мин. Промывают флаконы снаружи. Ни один флакон не должен содержать никаких следов окрашенного раствора.

[1] *См. ISO «Стерильные гиподермальные иглы для одноразового использования».*

4. РЕАКТИВЫ

4.1. РЕАКТИВЫ, СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ, БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

В тех случаях, когда наименование реактива или раствора реактива сопровождается буквой Р и выделено курсивом, это указывает на то, что реактив включен в нижеприведенный перечень. Спецификации, приведенные для реактивов, не гарантируют возможность их применения в качестве лекарственных средств.

В описании каждого реактива имеется семизначный код, выделенный курсивом (например, 1002501). Этот номер остаётся неизменным для каждого реактива при всех последующих пересмотрах перечня. Он может быть использован для идентификации реактива и, например, при учете и складировании реактивов. Описание может также включать номер Chemical Abstract Service Registry (CAS), легко 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.

Водные растворы реактивов готовят с использованием воды Р. Если раствор реактива описывают выражением типа «раствор 10 г/л кислоты хлороводородной», раствор готовят соответствующим разведением водой Р более концентрированного раствора реактива, приведенного в этом же разделе. Растворы реактивов, используемые для испытаний на предельное содержание бария, кальция и сульфатов, готовят с использованием воды дистиллированной Р. Если растворитель не указан, то подразумевают водный раствор.

Реактивы и растворы реактивов должны храниться в плотно укупоренных контейнерах.

4.1.1. РЕАКТИВЫ

Агароза для хроматографии. *1001800.* [9012-36-6].
4 % суспензия в *воде Р* набухших гранул диаметром от 60 мкм до 140 мкм. Используют в гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 6 x 10^4 до 20 x 10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 3 x 10^3 до 5 x 10^6.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии. *1001900.* [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 гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 6 x 10^4 до 20 x 10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 3 x 10^3 до 5 x 10^6.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии Р1. *1001901.* [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 гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 7 x 10^4 до 40 x 10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 1 x 10^5 до 2 x 10^7.

Агароза для электрофореза. *1002000.* [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. *1002100.* [57407-08-6].
Поперечно-сшитая агароза, содержащая замещенные диэтиламиноэтильные группы, и имеющая вид шарообразных гранул.

Агароза/поперечно-сшитый полиакриламид. *1002200.*
Агароза в поперечно-сшитой полиакриламидной матрице. Используют для разделения глобулярных белков с молекулярными массами от 2 x 10^4 до 35 x 10^4.

Аденозин. $C_{10}H_{13}N_5O_4$. (M_r 267.2). *1001600.* [58-61-7].
6-Амино-9-β-D-рибофуранозил-9*H*-пурин.
Кристаллический порошок белого цвета. Мало растворим в воде, практически не растворим в ацетоне, 96 % спирте. Растворяется в разбавленных растворах кислот.
Температура плавления: около 234 °С.

Адипиновая кислота. $C_6H_{10}O_4$. (M_r 146.1). *1095600.* [124-04-9].
Кристаллы в виде призм. Легко растворима в метаноле, растворима в ацетоне, практически не растворима в петролейном эфире.
Температура плавления: около 152 °С.

Азометин Н. $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$ (M_r 445.4). *1008700.* [5941-07-1]. Натрия 4-гидрокси-5-(2-гидроксибензилиденамино)-2,7-нафталиндисульфонат кислый.

Азометина Н раствор. *1008701.*
0.45 г *азометина Н Р* и 1 г *кислоты аскорбиновой Р* растворяют в *воде Р* при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Азот. N_2. (*M*, 28.01). *1059300.* [7727-37-9].
Азот промытый и высушенный.

Азот Р1. *1059400.*
Содержит не менее 99.99 % (об/об) N_2.
Углерода монооксид: не более 5 $млн^{-1}$.
Кислород: не более 5 $млн^{-1}$.

Азот для хроматографии. *1059500.*
Содержит не менее 99.95 % (об/об) N_2.

Азот, свободный от кислорода. *1059600.*
Азот Р очищают от кислорода пропусканием через *раствор пирогаллола щелочной Р.*

Азота(I) оксид. N_2O. (*M*, 44.01). *1108500.*
Содержит не менее 99.99 % *(об/об)* N_2O.
Азота(II) оксид: не более 1 $млн^{-1}$.
Углерода(II) оксид: не более 1 $млн^{-1}$.

Азота(II) оксид. NO. (*M*, 30.01). *1108300.*
Содержит не менее 98.0 % *(об/об)* NO.

Азотная кислота. HNO_3. (*M*, 63.0). *1058400.* [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 даёт реакцию на нитраты *(2.3.1).*
Прозрачность (2.2.1). Кислота азотная должна быть прозрачной.
Цветность (2.2.2, метод II). Окраска кислоты азотной должна быть не интенсивнее раствора сравнения Y_6.
Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-5}$ % (0.5 $млн^{-1}$). К 5 г кислоты азотной прибавляют 10 мл *воды Р* и 0.3 мл *раствора серебра нитрата Р2,* выдерживают в течение 2 мин в защищённом от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя смесь 13 мл *воды Р,* 0.5 мл *кислоты азотной Р,* 0.5 мл *стандартного раствора хлорида (5 $млн^{-1}$ Cl^-) Р* и 0.3 мл *раствора серебра нитрата Р2.*
Сульфаты (2.4.13). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 $млн^{-1}$). К 10 г кислоты азотной прибавляют 0.2 г *натрия карбоната Р* и выпаривают досуха; остаток растворяют в 15 мл *воды дистиллированной Р.* Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл *стандартного раствора сульфата (10 $млн^{-1}$ SO_4^{2-}) Р* и 13 мл *воды дистиллированной Р.*
Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-6}$ % (0.02 $млн^{-1}$).
К 50 г кислоты азотной прибавляют 0.5 мл *кислоты серной Р* и осторожно нагревают до появления белых паров; к остатку прибавляют 1 мл раствора 100 г/л *гидроксиламина гидрохлорида Р* и доводят *водой Р* до объёма 2 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Раствор сравнения готовят используя 1.0 мл *стандартного раствора мышьяка (1 $млн^{-1}$ As^{3+}) Р.*
Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 $млн^{-1}$). 10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят *водой Р* до объёма 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (2 $млн^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*
Железо (2.4.9). Не более 10^{-4} % (1 $млн^{-1}$). Осадок, полученный при испытании на сульфатную золу, растворяют в 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.
Сульфатная зола. Не более 10^{-3} %. 100 г кислоты азотной осторожно выпаривают досуха; остаток смачивают несколькими каплями *кислоты серной Р* и нагревают до бледно-красного цвета.
Количественное определение. К 1.50 г кислоты азотной 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 HNO_3.
Хранят в защищённом от света месте.

Азотная кислота, свободная от свинца. *1058403.*
Кислота азотная Р должна выдерживать следующее дополнительное испытание.
К 100 г *кислоты азотной Р* прибавляют 0.1 г *натрия карбоната безводного Р* и выпаривают досуха; остаток растворяют в *воде Р* при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Содержание свинца определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод II).* 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. Не более 10^{-5} % (0.1 $млн^{-1}$ Pb^{2+}).

Азотная кислота, свободная от свинца и кадмия. *1058401.*
Кислота азотная Р должна выдерживать следующие дополнительные испытания.
Испытуемый раствор. К 100 г *кислоты азотной Р* прибавляют 0.1 г *натрия карбоната безвод-*

ного Р, выпаривают досуха; остаток растворяют в *воде Р* при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 50.0 мл.
Кадмий. Не более 10^{-5} % (0.1 млн$^{-1}$). Содержание кадмия определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод III)*. 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 10^{-5} % (0.1 млн$^{-1}$). Содержание свинца определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии *(2.2.23, метод III)*. 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 разбавленная. *1058402.*
Содержит около 125 г/л HNO_3 (M_r 63.0).
20 г *кислоты азотной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Азотная кислота дымящая. *1058500.*
[52583-42-3].
Прозрачная жидкость, слегка желтоватого цвета, дымящая на воздухе.

d_{20}^{20}: около 1.5.

Акриламид. C_3H_5NO. (M_r 71.1). *1001500.* [79-06-1].
Пропенамид.
Бесцветные или белого цвета хлопья или кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в этаноле.
Температура плавления: около 84 °С.

Акриламида-бисакриламида (29:1) 30 % раствор. *1001501.*
290 г *акриламида Р* и 10 г *метиленбисакриламида Р* растворяют в 1 л *воды Р* и фильтруют.

Акриламида-бисакриламида (36.5:1) 30 % раствор. *1001502.*
292 г *акриламида Р* и 8 г *метиленбисакриламида Р* растворяют в 1 л *воды Р* и фильтруют.

Акриловая кислота. $C_3H_4O_2$. (M_r 72.1). *1133700.* [79-10-7]. Пропеновая 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 % спиртом. Легко полимеризуется в присутствии кислорода.

d_{20}^{20}: около 1.05.

n_D^{20}: около 1.421.

Температура кипения: около 141 °С.
Температура плавления: от 12 °С до 15 °С.

Аланин. *1102900.* [56-41-7]. См. статью *Аланин (0752)*.

β-Аланин. *1004500.* [107-95-9].
См. *3-Аминопропановая кислота Р*.

Алеуриновая кислота. $C_{16}H_{32}O_5$. (M_r 304.4). *1095700.* [533-87-9].
(9*RS*,10*SR*)-9,10,16-Тригидроксигексадекановая кислота.
Порошок белого цвета, жирный на ощупь. Растворима в метаноле.
Температура плавления: около 101 °С.

Ализарин S. $C_{14}H_7NaO_7S,H_2O$. (M_r 360.3). *1002600.* [130-22-3].
Показатель Шульца № 1145.
Цветной индекс № 58005. Натрия 1,2-дигидроксиантрахинон-3-сульфоната моногидрат. Натрия 3,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната моногидрат.
Порошок оранжево-жёлтого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Ализарина S раствор. *1002601.*
Раствор 1 г/л.
Испытание на чувствительность. Реактив изменяет окраску от жёлтой до оранжево-красной при установлении титра *0.05 М раствора бария перхлората (4.2.2)*.
Изменение окраски. От жёлтой до фиолетовой в интервале pH 3.7-5.2.

Альбумин бычий. *1002300.* [9048-46-8].
Альбумин бычий сывороточный содержит около 96 % белка.
Порошок от белого до светлого жёлтовато-коричневого цвета.
Вода (2.5.12). Не более 3.0 %. Определение проводят из 0.800 г альбумина бычьего.
Альбумин бычий, используемый при количественном определении Тетракозактида, должен быть апирогенным и не должен проявлять протеолитическую активность при определении соответствующими методами, например, при использовании хромогенного субстрата, и не должен обладать кортикостероидной активностью, определяемой измерением флуоресценции, в соответствии с указаниями в статье Тетракозактид в

количественном определении биологической активности.

Альбумина человеческого раствор. *1002400.* [9048-46-8].
См. статью *Альбумина человеческого раствор.*

Альбумина человеческого раствор Р1. *1002401.*
Альбумина человеческого раствор Р разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до концентрации белка 1 г/л. Доводят pH раствора до 3.5-4.5 *кислотой уксусной ледяной Р.*

Альдегиддегидрогеназа. *1103000.*
Фермент, полученный из хлебопекарских дрожжей, окисляет ацетальдегид в кислоту уксусную в присутствии никотинамид-аденина динуклеотида, солей калия и тиолов при pH 8.0.

Альдегиддегидрогеназы раствор. *1103001.*
Количество *альдегиддегидрогеназы Р*, соответствующее 70 единицам, растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор стабилен в течение 8 ч при температуре 4 °С.

Алюминий. Al. (*A*$_r$ 26.98). *1118200.* [7429-90-5].
Мягкий, ковкий металл белого с голубоватым оттенком цвета в виде брусков, листов, порошка, ленты или проволоки. На воздухе образуется оксидная плёнка, защищающая металл от коррозии.
Аналитической чистоты.

Алюминия-калия сульфат. *1003000.* [7784-24-9].
См. статью *Квасцы.*

Алюминия нитрат. $Al(NO_3)_3,9H_2O$. (*M*$_r$ 375.1). *1002800.* [7784-27-2]. Алюминия нитрата нонагидрат.
Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте, очень мало растворим в ацетоне.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Алюминия оксид безводный. *1002900.* [1344-28-1].
Алюминия оксид, состоящий из γ-Al_2O_3, обезвоженный и активированный нагревом. Размер частиц от 75 мкм до 150 мкм.

Алюминия оксид основный. *1118300.*
Алюминия оксид безводный Р основной формы, пригоден для хроматографических колонок.
pH (2.2.3). От 9 до 10. Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г алюминия оксида основного с 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*$_8$ в течение 5 мин.

Алюминия оксид нейтральный. Al_2O_3. (*M*$_r$ 102.0). *1118400.*
Гранулированный порошок белого цвета.
Обменная ёмкость. 1.00 г *прокаина гидрохлорида Р* растворяют в *спирте (90 %, об/об) Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. 20.0 мл полученного раствора и 5.0 г испытуемого реактива помещают в колбу вместимостью 100 мл с притёртой стеклянной пробкой, отстаивают в течение 15 мин, периодически встряхивая, и фильтруют. К 10.0 мл фильтрата прибавляют 10 мл *воды Р*, 0.05 мл *раствора бромфенолового синего Р1* и титруют *0.1 М кислотой хлороводородной* до получения зелёного окрашивания раствора. Окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 1.4 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.*
Водорастворимые вещества. Не более 0.2 %. Используют хроматографическую колонку с внутренним диаметром 1 см, длиной 40 см, нижний конец которой сужен до диаметра от 2 мм до 3 мм и снабжён пористым стеклянным фильтром (100) или хлопковым тампоном выше суженой части. Колонку заполняют 10.0 г испытуемого реактива и 25 мл *воды Р*, элюируют *водой Р* до получения 20 мл прозрачного элюата, который выпаривают и сушат при температуре 150 °С; масса остатка не должна превышать 20 мг.
Раствор S. Остаток, полученный в испытании «Водорастворимые вещества», растворяют при нагревании в *воде Р*, фильтруют и доводят объём фильтрата *водой Р* до 100 мл.
Хлориды (2.4.4). Не более 0.05 %. 1 мл раствора S доводят *водой Р* до объёма 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.
Сульфаты (2.4.13). Не более 0.1 %. 1 мл раствора S доводят *водой Р* до объёма 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят с использованием 10 мл *стандартного раствора сульфата (10 млн*$^{-1}$ SO_4^{2-}*) Р.*
Хроматографическая разделяющая способность. Хроматографическую колонку, описанную в испытании «Водорастворимые вещества», заполняют испытуемым реактивом до высоты 5 см. Через колонку пропускают 5 мл *раствора азобензола Р* и 5 мл *метоксиазобензола Р*, затем промывают 20 мл смеси растворителей *бензол Р – петролейный эфир Р* (1:4). В верхней части колонки образуется слой ярко-жёлтого цвета метоксиазобензола толщиной от 3 мм до 5 мм, а ниже его наблюдается слой азобензола бледно-жёлтого цвета толщиной 2 см.

Алюминия хлорид. $AlCl_3,6H_2O$. (*M*$_r$ 241.4). *1002700.* [7784-13-6]. Алюминия хлорида гексагидрат.
Содержит не менее 98.0 % $AlCl_3,6H_2O$.

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде, 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Алюминия хлорида раствор. *1002701.*
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 pH около 1.5.

Алюминия хлорида реактив. *1002702.*
2.0 г *алюминия хлорида Р* растворяют в 100 мл 5 % (об/об) раствора *кислоты уксусной ледяной Р* в *метаноле Р*.

Амидо-чёрный 10В. $C_{22}H_{14}N_6Na_2O_9S_2$. (*M*, 617). *1003100.* [1064-48-8].
Показатель Шульца № 299. Цветной индекс № 20470. Динатрия 5-амино-4-гидрокси-6-[(4-нитрофенил)азо]-3-(фенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.
Порошок от темно-коричневого до чёрного цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Амидо-чёрного 10В раствор. *1003101.*
Раствор 5 г/л *амидо-чёрного 10В Р* в смеси растворителей *кислота уксусная Р – метанол Р* (10:90).

α-Амилаза. *1100800.* 1,4-α-D-глюкан-глюканогидролаза. (EC *3.2.1.1*).
Порошок от белого до светло-коричневого цвета.

α-Амилазы раствор. *1100801.*
Раствор *α-амилазы Р* с активностью 800 ФАЕ (франко-американских единиц)/г.

Аминоазобензол. $C_{12}H_{11}N_3$. (*M*, 197.2). *1003200.* [60-09-3].
Цветной индекс № 11000. 4-(фенилазо)анилин.
Игольчатые кристаллы коричневато-жёлтого с голубоватым оттенком цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 128 °С.

4-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (*M*, 137.1). *1003300.* [150-13-0].
Кристаллический порошок белого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте, практически не растворима в петролейном эфире.
Температура плавления: около 187 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Прокаина гидрохлорид*; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Хранят в защищённом от света месте.

4-Аминобензойной кислоты раствор. *1003301.*
1 г *кислоты 4-аминобензойной Р* растворяют в смеси 18 мл *кислоты уксусной безводной Р*, 20 мл *воды Р* и 1 мл *кислоты фосфорной Р*.
Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с *ацетоном Р* (2:3).

2-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (*M*, 137.1). *1003400.* [118-92-3]. Антраниловая кислота.
Кристаллический порошок от белого до бледно-жёлтого цвета. Умеренно растворима в холодной воде, легко растворима в горячей воде, 96 % спирте и глицерине. Растворы в 96 % спирте или эфире и особенно в глицерине обнаруживают фиолетовую флуоресценцию.
Температура плавления: около 145 °С.

Аминобутанол. $C_4H_{11}NO$. (*M*, 89.1). *1003500.* [5856-63-3]. 2-Аминобутанол.
Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в 96 % спирте.

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*, 131.2). *1103100.* [60-32-2].
Бесцветные кристаллы. Легко растворима в воде, умеренно растворима в метаноле, практически не растворима в этаноле.
Температура плавления: около 205 °С.

Аминогидроксинафталинсульфоновая кислота. $C_{10}H_9NO_4S$. (*M*, 239.3). *1112400.* [116-63-2].
4-Амино-3-гидроксинафталин-1-сульфоновая кислота.
Игольчатые кристаллы белого или серого цвета, под действием света становятся розового цвета особенно, когда влажные. Практически не растворима в воде, 96 % спирте, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов и горячих растворах натрия метабисульфита.
Хранят в защищённом от света месте.

Аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты раствор. *1112401.*
Смешивают 5.0 г *натрия сульфита безводного Р*, 94.3 г *натрия гидросульфита Р* и 0.7 г *кисло-*

ты аминогидроксин-фталинсульфоновой Р. 1.5 г полученной смеси растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Срок хранения раствора 1 сут.

Аминогиппуровая кислота. $C_9H_{10}N_2O_3$. (*M*, 194.2). *1003700.* [61-78-9]. (4-Аминобензамидо)уксусная кислота.

Порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 200 °С.

Аминогиппуровой кислоты реактив. *1003701.*

3 г *кислоты фталевой Р* и 0.3 г *кислоты аминогиппуровой Р* растворяют в *96 % спирте Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Аминометилализариндиуксусная кислота. $C_{19}H_{15}NO_8,2H_2O$. (*M*, 421.4). *1003900.* [3952-78-1]. 2,2'-[(3,4-дигидроксиантрахинон-3-ил)метиленнитрил]диуксусной кислоты дигидрат. Ализарина комплексона дигидрат.

Мелкокристаллический порошок от светлого коричневато-жёлтого до оранжево-коричневого цвета. Практически не растворима в воде, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 185 °С.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. Определение проводят из 1.000 г.

Аминометилализариндиуксусной кислоты раствор. *1003902.*

0.192 г *кислоты аминометилализариндиуксусной Р* растворяют в 6 мл свежеприготовленного *1 М раствора натрия гидроксида,* прибавляют 750 мл *воды Р,* 25 мл *сукцинатного буферного раствора с pH 4.6 Р* и по каплям *0.5 М кислоты хлороводородной* до изменения окраски раствора от фиолетово-красной до жёлтой (pH от 4.5 до 5), затем прибавляют 100 мл *ацетона Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 1000 мл.

Аминометилализариндиуксусной кислоты реактив. *1003901.*

Раствор I. 0.36 г *церия(IIII) нитрата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор II. 0.7 г *кислоты аминометилализариндиуксусной Р* суспендируют в 50 мл *воды Р,* прибавляют до растворения около 0.25 мл *раствора аммиака концентрированного Р,* затем прибавляют 0.25 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100 мл.

Раствор III. 6 г *натрия ацетата Р* растворяют в 50 мл *воды Р,* прибавляют 11.5 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100 мл.

К 33 мл *ацетона Р* прибавляют 6.8 мл раствора III, 1.0 мл раствора II, 1.0 мл раствора I и доводят объем полученного раствора *водой Р* до 50 мл.

Испытание на чувствительность. К 1.0 мл *стандартного раствора фторида (10 млн$^{-1}$ F^-) Р* прибавляют 19.0 мл *воды Р* и 5.0 мл реактива аминометилализариндиуксусной кислоты. Через 20 мин должно появиться голубое окрашивание.

Срок хранения раствора 5 сут.

Аминонитробензофенон. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. (*M*, 242.2). *1004000.* [1775-95-7]. 2-Амино-5-нитробензофенон.

Кристаллический порошок жёлтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в тетрагидрофуране, мало растворим в метаноле.

Температура плавления: около 160 °С.

$E^{1\%}_{1см}$: 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*, 203.2). *1004600.* [83-07-8]. 4-Амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-он.

Игольчатые кристаллы или порошок светло-жёлтого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 108 °С.

Аминопиразолона раствор. *1004601.*

Раствор 1 г/л в *буферном растворе с pH 9.0 Р.*

Аминополиэфир. $C_{18}H_{36}N_2O_6$. (*M*, 376.5). *1112500.* [23978-09-8]. 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло[8,8,8]гексакозан.

Температура плавления: от 70 °С до 73 °С.

3-Аминопропанол. C_3H_9NO. (*M*, 75.1). *1004400.* [156-87-6]. 3-Аминопропан-1-ол. Пропаноламин.

Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость.

d^{20}_{20}: около 0.99.

n^{20}_{D}: около 1.461.

Температура плавления: около 11 °С.

3-Аминопропановая кислота. $C_3H_7NO_2$. (*M*, 89.1). *1004500.* [107-95-9]. β-Аланин.

Содержит не менее 99 % $C_3H_7NO_2$.

Кристаллический порошок белого цвета. Легко раство-

рима в воде, мало растворима в 96 % спирте, практически не растворима в ацетоне.
Температура плавления: около 200 °С, с разложением.

4-Аминофенол. C_6H_7NO. (M_r 109.1). *1004300.* [123-30-8].
Кристаллический порошок белого цвета или слегка окрашенный, под действием воздуха и света приобретает окраску. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле.
Температура плавления: около 186 °С, с разложением.
Хранят в защищённом от света месте.

Аминохлорбензофенон. $C_{13}H_{10}ClNO$. (M_r 231.7). *1003600.* [719-59-5]. 2-Амино-5- хлорбензофенон.
Кристаллический порошок желтого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 97 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Хлордиазэпоксида гидрохлорид*, используя 5 мкл раствора 0.5 г/л в *метаноле Р*, на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно с R_f около 0.9.
Хранят в защищённом от света месте.

Аммиака раствор концентрированный. *1004700.*
См. статью *Аммиака раствор концентрированный.*

Аммиака раствор. *1004701.*
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 объёма 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 *кислоты лимонной Р*, 0.1 мл *кислоты тиогликолевой Р* и *раствора аммиака Р* до щелочной реакции, доводят объём полученного раствора *водой Р* до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.
Хранят при температуре ниже 20 °С, защищая от углерода диоксида.

Аммиака раствор разбавленный Р1. *1004702.*
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 объёма 100 мл.

Аммиака раствор разбавленный Р2. *1004703.*
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 объёма 100 мл.

Аммиака раствор разбавленный Р3. *1004704.*
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 объёма 100 мл.

Аммиака раствор концентрированный Р1. *1004800.*
Содержит не менее 32.0 % *(м/м)* NH_3 (M_r 17.03).
Прозрачная, бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: от 0.883 до 0.889.

Количественное определение. 50.0 мл *1 М кислоты хлороводородной* помещают в колбу с притертой пробкой, точно взвешивают, прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного 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 кислоты хлороводородной* соответствует 17.03 мг NH_3.
Хранят при температуре не выше 20 °С, защищая от углерода диоксида.

Аммония ацетат. $C_2H_7NO_2$. (M_r 77.1). *1004900.* [631-61-8].
Бесцветные кристаллы, очень легко расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония ацетата раствор. *1004901.*
150 г *аммония ацетата Р* растворяют в *воде Р*, прибавляют 3 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл.
Срок хранения 7 сут.

Аммония ванадат. NH_4VO_3. (M_r 117.0). *1006800.* [7803-55-6]. Аммония триоксованадат(V).
Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в *растворе аммиака разбавленном Р1.*

Аммония ванадата раствор. *1006801.*
1.2 г *аммония ванадата P* растворяют в 95 мл *воды P* и доводят объём раствора *кислотой серной P* до 100 мл.

Аммония гидрокарбонат. NH_4HCO_3. (M_r 79.1). *1005500.* [1066-33-7].
Содержит не менее 99 % NH_4HCO_3.

Аммония цитрат. $C_6H_{14}N_2O_7$. (M_r 226.2). *1103300.* [3012-65-5]. Диаммония гидроцитрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
pH (2.2.3). Около 4.3. Измеряют pH раствора 22.6 г/л.

Аммония дигидрофосфат. $(NH_4)H_2PO_4$. (M_r 115.0). *1005400.* [7722-76-1]. Аммония фосфат однозамещённый.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.
pH (2.2.3). Около 4.2. Измеряют pH раствора 23 г/л.

(1R)-(-)-Аммония 10-камфоросульфонат. $C_{10}H_{19}NO_4S$. (M_r 249.3). *1103200.*
Содержит не менее 97.0 % (1*R*)-(−)-аммония 10-камфоросульфоната.

$[\alpha]_D^{20}$: -18 ± 2. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в *воде P*.

Аммония карбонат. *1005200.* [506-87-6]. Смесь аммония гидрокарбоната (NH_4HCO_3, M_r 79.1) и аммония карбамата (NH_2COONH_4, M_r 78.1) в различных количественных соотношениях.
Полупрозрачная масса 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 P*, медленно прибавляют 50.0 мл *1 М кислоты хлороводородной* и титруют *1 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора 0.1 мл *раствора метилового оранжевого P*.
1 мл *1 М кислоты хлороводородной* соответствует 17.03 мг NH_3.
Хранят при температуре не выше 20 °С.

Аммония карбоната раствор. *1005201.*
Раствор 158 г/л.

Аммония молибдат. $(NH_4)_6Mo_7O_{24},4H_2O$. (M_r 1236). *1005700.* [12054-85-2].
Бесцветные кристаллы или кристаллы от слегка жёлтоватого до зеленоватого цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Аммония молибдата раствор. *1005702.*
Раствор 100 г/л.

Аммония молибдата раствор P2. *1005703.*
5.0 г *аммония молибдата P* растворяют при нагревании в 30 мл *воды P*, затем охлаждают и доводят pH до 7.0 *раствором аммиака разбавленным P2*, объём полученного раствора доводят *водой P* до 50 мл.

Аммония молибдата раствор P3. *1005704.*
Раствор I. 5 г *аммония молибдата P* растворяют при нагревании в 20 мл *воды P*.
Раствор II. Смешивают 150 мл *96 % спирта P* с 150 мл *воды P*. При охлаждении прибавляют 100 мл *кислоты серной P*.
Непосредственно перед использованием к раствору II прибавляют раствор I в соотношении 80:20.

Аммония молибдата раствор P4. *1005705.*
1.0 г *аммония молибдата P* растворяют в *воде P*, доводят тем же растворителем до объема 40 мл. К полученному раствору прибавляют 3 мл *кислоты хлороводородной P*, 5 мл *кислоты хлорной P* и доводят объем раствора *ацетоном P* до 100 мл.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 1 мес.

Аммония молибдата раствор P5. *1005707.*
1.0 г *аммония молибдата P* растворяют в 40.0 мл 15 % *(об/об)* раствора *кислоты серной P*.
Срок хранения 1 сут.

Аммония молибдата реактив. *1005701.*
Последовательно смешивают по одному объему раствора 25 г/л *аммония молибдата P*, раствора 100 г/л *кислоты аскорбиновой P* и раствора 294.5 г/л *кислоты серной P*, затем прибавляют два объема *воды P*.
Срок хранения 1 сут.

Аммония молибдата реактив P1. *1005706.*
Смешивают 10 мл раствора 60 г/л *динатрия арсената P*, 50 мл *раствора аммония молибдата P*, 90 мл *кислоты серной разбавленной P* и доводят объем раствора *водой P* до 200 мл.
Смесь выдерживают при температуре 37 °С в течение 24 ч.
Хранят во флаконах оранжевого стекла.

Аммония нитрат. NH_4NO_3. (M_r 80.0). *1005800.* [6484-52-2].
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко раство-

рим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония нитрат Р1. *1005801.* [6484-52-2].
Должен выдерживать требования для *аммония нитрата Р* и следующие дополнительные испытания.
Кислотность (2.2.4). Раствор должен иметь слабокислую реакцию.
Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн$^{-1}$). 0.50 г должны выдерживать испытание на хлориды.
Сульфаты (2.4.13). Не более 0.015 % (150 млн$^{-1}$). 1.0 г должен выдерживать испытание на сульфаты.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.05 %. Определение проводят из 1.0 г.

Аммония оксалат. $C_2H_8N_2O_4,H_2O$. (M_r 142.1). *1005900.* [6009-70-7].
Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Аммония оксалата раствор. *1005901.*
Раствор 40 г/л.

Аммония персульфат. $(NH_4)_2S_2O_8$. (M_r 228.2). *1006000.* [7727-54-0].
Кристаллический порошок или кристаллические гранулы белого цвета. Легко растворим в воде.

Аммония пирролидиндитиокарбамат. $C_5H_{12}N_2S_2$. (M_r 164.3). *1006200.* [5108-96-3]. Аммония 1-пирролидинилдитиоформиат.
Кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.
Хранят в контейнере, содержащем небольшое количество аммония карбоната в полотняном мешочке.

Аммония рейнекат. $NH_4[Cr(NCS)_4(NH_3)_2],H_2O$. ($M_r$ 354.4). *1006300.* [13573-16-5]. Аммония диамминтетракис(изотиоцианато)хромата(III) моногидрат.
Порошок или кристаллы красного цвета. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и 96 % спирте.

Аммония рейнеката раствор.
1006301.
Раствор 10 г/л.
Готовят непосредственно перед использованием.

Аммония сульфамат. $NH_2SO_3NH_4$. (M_r 114.1). *1006400.* [7773-06-0].
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 130 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония сульфат. $(NH_4)_2SO_4$. (M_r 132.1). *1006500.* [7783-20-2].
Бесцветные кристаллы или гранулы белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в ацетоне и 96 % спирте.
pH (2.2.3). От 4.5 до 6.0. Измеряют pH раствора 50 г/л в *воде, свободной от углерода диоксида, Р.*
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.

Аммония тиоцианат. NH_4SCN. (M_r 76.1). *1006700.* [1762-95-4].
Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония тиоцианата раствор.
1006701.
Раствор 76 г/л.

Аммония формиат. CH_5NO_2. (M_r 63.1). *1112600.* [540-69-2].
Расплывающиеся кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: от 119 °С до 121 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония хлорид. *1005300.* [12125-02-9]. См. статью *Аммония хлорид.*

Аммония хлорида раствор. *1005301.*
Раствор 107 г/л.

Аммония церия(IV) нитрат. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$. (M_r 548.2). *1005000.* [16774-21-3].
Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета или прозрачные кристаллы оранжевого цвета. Растворим в воде.

Аммония церия(IV) сульфат. $(NH_4)_4Ce(SO_4)_4,2H_2O$. (M_r 633). *1005100.* [10378-47-9].
Кристаллический порошок или кристаллы оранжево-жёлтого цвета. Медленно растворим в воде.

Амоксициллина тригидрат. *1103400.* См. статью *Амоксициллина тригидрат.*

Анетол. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148.2). *1006900.* [4180-23-8]. 1-Метокси-4-(пропенил-1)-бензол.
Кристаллическая масса белого цвета при температуре до 20–21 °С, при температуре выше 23 °С – жидкость. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле, 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло анисовое*, используя анетол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика, соответствующего *транс*-анетолу, с временем удерживания около 41 мин, должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

цис-Анетол. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148.2). *1007000.* (Z)-1-Метокси-4-(пропенил-1)бензол.
Кристаллическая масса белого цвета при температуре до 20–21 °С, при температуре выше 23 °С - жидкость. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле, растворим в этилацетате и петролейном эфире.

n_D^{25}: около 1.56.

Температура кипения: около 230 °С.
цис-Анетол, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло анисовое,* используя *цис*-анетол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 92.0 % суммы площадей всех пиков.

п-Анизидин. C_7H_9NO. (M_r 123.2). *1103500.* [104-94-9]. 4-Метоксианилин.
Кристаллы белого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле.
Содержит не менее 97.0 % C_7H_9NO.
Вызывает раздражение кожи; сенсибилизатор.
Хранят в защищённом от света месте при температуре от 0 °С до 4 °С.
При хранении *п*-анизидин темнеет вследствие окисления. Окисленный *п*-анизидин может быть восстановлен и обесцвечен следующим образом: 20 г *п-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 93.1). *1007100.* [62-53-3]. Бензоламин.
Бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

d_{20}^{20}: около 1.02.

Температура кипения: от 183 °С до 186 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Анионообменная смола. *1007200.*
Смола в хлоридной форме, содержащая четвертичные аммониевые группы [$CH_2N^+(CH_3)_3$], присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого 2 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых должен быть указан в частных статьях.
Смолу промывают на стеклянном фильтре (40) *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 углерода диоксида.

Анионообменная смола сильноосновная. *1026600.*
Гелеобразная смола в ОН-форме, содержащая четвертичные аммониевые группы [$CH_2N^+(CH_3)_3$, тип 1], присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола.
Прозрачные шарики коричневого цвета.
Размер частиц: от 0.2 мм до 1.0 мм.
Содержание влаги: около 50 %.
Полная обменная ёмкость: не менее 1.2 мэкв/мл.

Анионообменная смола сильноосновная для хроматографии. *1112700.*
Смола с четвертичными аммониевыми группами, присоединёнными к решётке латекса, поперечно-сшитого дивинилбензолом.

Анисовый альдегид. $C_8H_8O_2$. (M_r 136.1). *1007300.* [123-11-5]. 4-Метоксибензальдегид.
Маслянистая жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура кипения: около 248 °С.
Анисовый альдегид, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в условиях, указанных в статье *Масло анисовое*, используя анисовый альдегид в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Анисового альдегида раствор. *1007301.* Последовательно смешивают 0.5 мл *анисового альдегида P*, 10 мл *кислоты уксусной ледяной P*, 85 мл *метанола P* и 5 мл *кислоты серной P*.

Анисового альдегида раствор P1. *1007302.* 10 мл *анисового альдегида P* смешивают с 90 мл *96 % спирта P*, прибавляют 10 мл *кислоты серной P* и перемешивают.

Анолит для изоэлектрофокусировки с pH от 3 до 5. *1112800.* (0.1 М раствор кислоты глутаминовой и 0.5 М раствор кислоты фосфорной).
14.71 г *кислоты глутаминовой P* растворяют в *воде P*, прибавляют 33 мл *кислоты фосфорной P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000 мл.

Антимонила калия тартрат. $C_4H_4KO_7Sb, {}^1/_2 H_2O$. ($M_r$ 333.9). *1007600.* Калия аква[тартрато(4-)-O^1, O^2, O^3]-антимониата(III) полугидрат.
Гранулированный порошок белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы. Растворим в воде и глицерине, легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96 % спирте. Водный раствор имеет слабокислую реакцию.

Антитромбин III. *1007800.* [90170-80-2].
Антитромбин III выделяют из человеческой плазмы хроматографически, используя гепарин-агарозную колонку.
Удельная активность должна быть не менее 6 МЕ/мг.

Антитромбина III раствор P1. *1007801.* *Антитромбин III P* обрабатывают в соответствии с указаниями производителя, и разбавляют *буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7.4 P* до активности 1 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор P2. *1007802.* *Антитромбин III P* обрабатывают в соответствии с указаниями производителя, и разбавляют *буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7.4 P* до активности 0.5 МЕ/мл.

Антрацен. $C_{14}H_{10}$. (M_r 178.2). *1007400.* [120-12-7].
Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в хлороформе.
Температура плавления: около 218 °С.

Антрон. $C_{14}H_{10}O$. (M_r 194.2). *1007500.* [90-44-8].
9-(10*H*)-Антраценон.
Кристаллический порошок светло-жёлтого цвета.
Температура плавления: около 155 °С.

Апигенин. $C_{15}H_{10}O_5$. (M_r 270.2). *1095800.* [520-36-5]. 4',5,7-Тригидроксифлавон.
Лёгкий порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 310 °С, с разложением.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Цветки римской ромашки*, используя 10 мкл раствора 0.25 г/л в *метаноле P*. На верхней трети хроматограммы должно обнаруживаться основное пятно с жёлтовато-зелёной флуоресценцией.

Апигенин-7-глюкозид. $C_{21}H_{20}O_{10}$. (M_r 432.6). *1095900.* [578-74-5]. Апигетрин. 7-(β-D-глюкопиранозилокси)5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-Н-1-бензопиран-4-он.
Лёгкий порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: от 198 °С до 201 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Цветки римской ромашки*, используя 10 мкл раствора 0.25 г/л в *метаноле P*. На средней трети хроматограммы должно обнаруживаться основное пятно с жёлтоватой флуоресценцией.
Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии *(2.2.29)* в соответствии с указаниями в статье *Цветки ромашки*.
Испытуемый раствор. Растворяют 10.0 мг в *метаноле P* и доводят до объема 100.0 мл тем же растворителем. Содержание апигенин-7-глюкозида должно быть не менее 95 %.

Апротинин. *1007900.* [9087-70-1]. См. статью *Апротинин*.

Арабиноза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150.1). *1008000.* [87-72-9]. L-(+)-Арабиноза.
Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$: от +103 до +105. Определение проводят, используя раствор 50 г/л *арабиноза* в *воде P*, содержащей около 0.05 % NH_3.

Арбутин. $C_{12}H_{16}O_7$. (M_r 272.3). *1008100.* [497-76-7]. Арбутозид. 4-Гидроксифенил-β-D-глюкопиранозид.
Мелкие блестящие игольчатые кристаллы белого цвета. Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, растворим в 96 % спирте.
$[\alpha]_D^{20}$: около −64. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.
Температура плавления: около 200 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)* в соответствии с указаниями в статье *Листья толокнянки.* На хроматограмме должно быть только одно основное пятно.
Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии *(2.2.29)* в соответствии с указаниями статьи *Листья толокнянки (1054).* Содержание *арбутина* должно быть не менее 95 %.

Аргинин. *1103600.* [74-79-3]. См. статью *Аргинин.*

Аргон. Ar. (A_r 39.95). *1008200.* [7440-37-1].
Содержит не менее 99.995 % *(об/об)* Ar.

Аскорбиновая кислота. *1008400.* [50-81-7]. См. статью *Кислота аскорбиновая.*

Аскорбиновой кислоты раствор. *1008401.*
50 мг *кислоты аскорбиновой P* растворяют в 0.5 мл *воды P* и доводят объём раствора *диметилформамидом P* до 50 мл.

L-Аспартил-L-фенилаланин. $C_{13}H_{16}N_2O_5$. (M_r 280.3). *1008500.* [13433-09-5]. (*S*)-3-Амино-*N*-[(*S*)-1-карбокси-2-фенилэтил]янтарная кислота.
Порошок белого цвета.
Температура плавления: около 210 °С, с разложением.

Ацеталь. $C_6H_{14}O_2$. (M_r 118.2). *1112300.* [105-57-7]. Ацетальдегида диэтилацеталь. 1,1-Диэтоксиэтан.
Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.824.

n_D^{20}: около 1.382.

Температура кипения: около 103 °С.

Ацетальдегид. C_2H_4O. (M_r 44.1). *1000200.* [75-07-0]. Этаналь.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

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). *1102600.* [5977-14-0]. 3-Оксобутанамид.
Температура плавления: от 53 °С до 56 °С.

Ацетилацетон. $C_5H_8O_2$. (M_r 100.1). *1000900.* [123-54-6]. 2,4-Пентандион.
Бесцветная или слегка желтоватого цвета, легко воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом и кислотой уксусной ледяной.

n_D^{20}: от 1.452 до 1.453.

Температура кипения: от 138 °С до 140 °С.

Ацетилацетона реактив Р1. *1000901.*
К 100 мл *раствора аммония ацетата P* прибавляют 0.2 мл *ацетилацетона P.*

N-Ацетил-ε-капролактам. $C_8H_{13}NO_2$. (M_r 155.2). *1102700.* [1888-91-1]. *N*-Ацетилгексан-6-лактам.
Бесцветная жидкость. Смешивается с этанолом.

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 309.3). *1001100.* [131-48-6]. о-Сиаловая кислота.
Игольчатые кристаллы белого цвета. Растворима в воде и метаноле, мало растворима в 96 % спирте, 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. $C_{13}H_{17}NO_4,H_2O$. (M_r 269.3). *1001200.* [36546-50-6]. *N*-Ацетил-L-тирозина этилового эфира моногидрат. Этил-(*S*)-2-ацетамидо-3-(4-гидроксифенил)пропаната моногидрат.
Кристаллический порошок белого цвета; пригоден для количественного определения химотрипсина.

$[\alpha]_D^{20}$: от +21 до +25. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в 96 % *спирте P.*

$E_{1cm}^{1\%}$: от 60 до 68. Определение проводят при длине волны 278 нм, в *96 % спирте P.*

Ацетилтирозина этилового эфира 0.2 М раствор. *1001201.*
0.54 г *ацетилтирозина этилового эфира P* растворяют в *96 % спирте P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

N-Ацетилтриптофан. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. (M_r 246.3). *1102800.* [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. 10.0 мг растворяют в смеси растворителей *ацетонитрил Р - вода Р* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Триптофан* в испытании «1,1'-Этилиденбис-(триптофан) и другие родственные примеси».
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Ацетилхлорид. C_2H_3ClO. (M_r 78.5). *1000800.* [75-36-5].
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Разлагается в воде и 96 % спирте, смешивается с этиленхлоридом.

d_{20}^{20}: около 1.10

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 49 °С до 53 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Ацетилхолина хлорид. $C_7H_{16}ClNO_2$. (M_r 181.7). *1001000.* [60-31-1].
Кристаллический порошок. Очень легко растворим в холодной воде и 96 % спирте, разлагается в горячей воде и растворах щелочей.
Хранят при температуре −20 °С.

Ацетилэвгенол. $C_{12}H_{14}O_3$. (M_r 206.2). *1100700.* [93-28-7]. 2-Метокси-4-(2-пропенил)фенилацетат.
Маслянистая жидкость жёлтого цвета. Легко растворим в 96 % спирте, 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло гвоздичное*, используя ацетилэвгенол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Ацетон. *1000600.* [67-64-1]. См. статью *Ацетон.*

Ацетонитрил. C_2H_3N. (M_r 41.05). *1000700.* [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 (2.2.11). От 80 °С до 82 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Ацетонитрил, используемый для спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное требование.
Минимальное пропускание (2.2.25) 98 %. Определение проводят в области длин волн от 255 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

Ацетонитрил для хроматографии. *1000701.* См. *Ацетонитрил Р.*
Ацетонитрил, используемый в хроматографии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.
Минимальное пропускание (2.2.25) 98 %. Определение проводят при длине волны 240 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*
Минимальная чистота (2.2.28) 99.8 %.

Ацетонитрил для хроматографии Р1. *1000702.*
Должен выдерживать требования для *ацетонитрила Р* и следующие дополнительные требования.
Количественное содержание: не менее 99.9 % C_2H_3N.
Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0.10. Измеряют при длине волны 200 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

Барбалоин. $C_{21}H_{22}O_9,H_2O$. (M_r 436.4). *1008800.* [1415-73-2]. Алоин. 1,8-Дигидрокси-3-гидроксиметил-10-β-D-глюкопиранозил-10*H*-антрацен-9-он.
Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы от жёлтого до темно-жёлтого цвета. Под действием воздуха и света темнеет. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, растворим в ацетоне, растворах аммиака и гидроксидов щелочных металлов, очень мало растворим в эфире.

$E_{1cm}^{1\%}$: 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 в соответствии с указаниями в статье *Кора крушины;* на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Барбитал. *1008900.* [57-44-3]. См. статью *Барбитал.*

Барбитал-натрий. $C_8H_{11}N_2NaO_3$. (*M*, 206.2). *1009000.* [144-02-5].
Содержит не менее 98.0 % натрия-5,5-диэтил-1*H*,3*H*,5*H*-пиримидин-2,4,6-триона.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Барбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_3$. (*M*, 128.1). *1009100.* [67-52-7]. 1*H*,3*H*,5*H*-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 гидроксид. $Ba(OH)_2,8H_2O$. (*M*, 315.5). *1009400.* [12230-71-6].
Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Бария гидроксида раствор. *1009401.*
Раствор 47.3 г/л.

Бария карбонат. $BaCO_3$. (*M*, 197.3). *1009200.* [513-77-9].
Порошок белого цвета или рыхлая масса. Практически не растворим в воде.

Бария сульфат. *1009500.* [7727-43-7]. См. статью *Бария сульфат.*

Бария хлорид. $BaCl_2,2H_2O$. (*M*, 244.3). *1009300.* [10326-27-9]. Бария дихлорид.
Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Бария хлорида раствор Р1. *1009301.*
Раствор 61 г/л.

Бария хлорида раствор Р2. *1009302.*
Раствор 36.5 г/л.

Бензальдегид. C_7H_6O. (*M*, 106.1). *1009600.* [100-52-7].
Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

d_{20}^{20}: около 1.05.

n_D^{20}: около 1.545.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 177 °С до 180 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Хранят в защищённом от света месте.

Бензил. $C_{14}H_{10}O_2$. (*M*, 210.2). *1117800.* [134-81-6]. Дифенилэтандион.
Кристаллический порошок желтоватого цвета. Не растворим в воде, растворим в 96 % спирте, этилацетате и толуоле.
Температура плавления: 95 °С.

Бензилбензоат. *1010800.* [120-51-4]. См. статью *Бензилбензоат.*
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в 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.

Бензилкоричный эфир. $C_{16}H_{14}O_2$. (*M*, 238.3). *1010900.* [103-41-3]. Бензил-3-фенилпропенат. Бензилциннамат.
Бесцветные или жёлтоватого цвета кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 39 °С.

Бензиловый спирт. *1010700.* [100-51-6]. См. статью *Спирт бензиловый.*

Бензилпенициллина натриевая соль. *1011000* [69-57-8]. См. статью *Бензилпенициллина натриевая соль.*

2-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (*M*, 169.2). *1112900.* [101-82-6].
Содержит не менее 98.0 % $C_{12}H_{11}N$.
Жидкость жёлтого цвета.
Температура плавления: от 13 °С до 16 °С.

Бензоиларгинина этилового эфира гидрохлорид. $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$. (*M*, 342.8). *1010500.* [2645-08-1]. *N*-Бензоил-L-аргинин этилового эфира гидрохлорид. Этил(*S*)-2-бензамидо-5-гуанидиновалерата гидрохлорид.
Кристаллический порошок белого цвета. Очень легко растворим в воде и этаноле.

$[\alpha]_D^{20}$: от −15 до −18. Определение проводят, используя раствор 10 г/л
Температура плавления: около 129 °С.

$E^{1\%}_{1см}$: 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*, 703). *1010600.*

Бензоилхлорид. C_7H_5ClO. (*M*, 140.6). *1010400.* [98-88-4].
Бесцветная, слезоточивая жидкость. Разлагается в воде и 96 % спирте.

d^{20}_{20}: около 1.21.

Температура кипения: около 197 °С.

Бензол. C_6H_6. (*M*, 78.1). *1009800.* [71-43-2].
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура кипения: около 80 °С.

Бензоин. $C_{14}H_{12}O_2$. (*M*, 212.3). *1010200.* [579-44-2].
2-Гидрокси-1,2-дифенилэтанон.
Кристаллы слегка желтоватого цвета. Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в горячем 96 % спирте.
Температура плавления: около 137 °С.

Бензойная кислота. *1010100.* [65-85-0]. См. статью *Кислота бензойная.*

Бензофенон. $C_{13}H_{10}O$. (*M*, 182.2). *1010300.* [119-61-9]. Дифенилметанон.
Кристаллы в виде призм. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 48 °С.

1,4-Бензохинон. $C_6H_4O_2$. (*M*, 108.1). *1118500.* [106-51-4]. Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион.
Содержит не менее 98.0 % $C_6H_4O_2$.

Бензэтония хлорид. $C_{27}H_{42}ClNO_2,H_2O$. (*M*, 466.1). *1009900.* [121-54-0]. Бензилдиметил[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиЈэтоксиЈэтилЈаммония хлорида моногидрат.
Мелкий порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 163 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Бергаптен. $C_{12}H_8O_4$. (*M*, 216.2). *1103700.* [484-20-8]. 5-Метоксипсорален.
Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте и мало растворим в кислоте уксусной ледяной.
Температура плавления: около 188 °С.

Бетулин. $C_{30}H_{50}O_2$. (*M*, 442.7). *1011100.* [473-98-3]. Луп-20(39)-эн-3β,28-диол.
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления: от 248 °С до 251 °С.

Бисбензимид. $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O,5H_2O$. (*M*, 624). *1103800.* [23491-44-3]. 4-[5-[5-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил]фенола тригидрохлорида пентагидрат.

Бисбензимида исходный раствор. *1103801.*
5 мг *бисбензимида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Хранят в темном месте.

Бисбензимида рабочий раствор. *1103802.*
Непосредственно перед использованием 100 мкл *исходного раствора бисбензимида Р* доводят *фосфатным забуференным физиологическим раствором с pH 7.4 Р* до объёма 100 мл.

Биурет. $C_2H_5N_3O_2$. (*M*, 103.1). *1011600.* [108-19-0].
Кристаллы белого цвета, гигроскопичны. Растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: от 188 °С до 190 °С, с разложением.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Биуретовый реактив. *1011601.*
1.5 г *меди(II) сульфата 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 объём раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

Бифенил-4-ол. $C_{12}H_{10}O$. (*M*, 170.2). *011300.* [90-43-7]. 4-Фенилфенол.
Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде.
Температура плавления: от 164 °С до 167 °С.

Бора фторид. BF_3. (*M*, 67.8). *1012100.* [7637-07-2]. Бора трифторид.
Бесцветный газ.

Бора фторида раствор в метаноле. *1012101.*
Раствор 140 г/л в *метаноле Р.*

Бора хлорид. BCl_3. (*M*, 117.2). *1112000.* [10294-34-5]. Бора трихлорид.
Бесцветный газ. Бурно реагирует с водой. Используют

в виде растворов в подходящих растворителях (2-хлорэтанол, метиленхлорид, гексан, гептан, метанол).

n_D^{20}: около 1.420.

Температура кипения: около 12.6 °С.
Токсичен, вызывает коррозию.

Бора хлорида раствор в метаноле. *1112001.*
Раствор 120 г/л BCl_3 в *метаноле Р.*
Хранят в защищённом от света месте при температуре -20 °С преимущественно в тубах.

Борная кислота. *1011800.* [10043-35-3]. См. статью *Кислота борная.*

Борнеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154.3). *1011900.* [507-70-0]. *эндо*-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол.
Бесцветные кристаллы, легко возгоняются. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.
Температура плавления: около 208 °С.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (*2.2.27*), 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,* расходуя 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. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196.3). *1012000.* [5655-61-8]. *эндо*-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ила ацетат.
Бесцветные кристаллы или бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 28 °С.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (*2.2.27*), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G Р.* На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл раствора 2 г/л в *толуоле Р.* Хроматографируют в *хлороформе Р.* Когда фронт растворителя пройдет 10 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают *раствором анисового альдегида Р,* расходуя 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. *1012200.* [6104-59-2]. См. *Кислотный синий 83 Р.*

Бром. Br_2. (M_r 159.8). *1012400.* [7726-95-6].
Дымящая жидкость коричневато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 3.1.

Брома раствор. *1012401.*
30 г *брома Р* и 30 г *калия бромида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Бромная вода. *1012402.*
3 мл *брома Р* встряхивают со 100 мл *воды Р* до насыщения.
Хранят над избытком *брома Р* в защищённом от света месте.

Бромная вода Р1. *1012403.*
0.5 мл *брома Р* встряхивают со 100 мл *воды Р.*
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 7 сут.

5-Бром-2'-деоксиуридин. $C_9H_{11}BrN_2O_5$. (M_r 307.1). *1012500.* [59-14-3]. 5-Бром-1-(2-деокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.
Температура плавления: около 194 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Йодоксиуридин;* наносят 5 мкл раствора 0.25 г/л; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Бромелайны. *1012300.* [37189-34-7].
Концентрат протеолитических ферментов, полученный из *Ananas comosus* Merr.
Порошок тускло-жёлтого 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 pH 4.5.

Бромелайнов раствор. *1012301.*
Раствор 10 г/л *бромелайнов Р* в смеси растворителей *фосфатный буферный раствор с pH 5.5 Р* - раствор 9 г/л *натрия хлорида Р* (1:9).

Бромоводородная кислота 30 %. *1098700.* [10035-10-6].
30 % кислота бромоводородная в *кислоте уксусной ледяной Р.*
Перед вскрытием содержимое осторожно дегазируют.

Бромоводородная кислота разбавленная. *1098701.*
5.0 мл *30 % кислоты бромоводородной Р* помещают во флаконы из тёмного стекла, укупо-

ривают в атмосфере *аргона Р* полиэтиленовыми пробками и хранят в защищённом от света месте.

Непосредственно перед использованием прибавляют 5.0 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и перемешивают.

Хранят в темном месте.

Бромоводородная кислота 47 %. *1118900.*
47 % *(м/м)* кислота бромоводородная в *воде Р.*

Бромоводородная кислота разбавленная Р1. *1118901.*
Содержит 7.9 г/л HBr.
16.81 г *47 % кислоты бромоводородной Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Бромкрезоловый зелёный. $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$. (M_r 698). *1012600.* [76-60-8]. 3',3'',5',5''-Тетрабром-*м*-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-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 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового зелёного раствор. *1012601.*
50 мг *бромкрезолового зелёного Р* растворяют в 0.72 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* прибавляют 0.2 мл раствора бромкрезолового зелёного; появляется синее окрашивание, которое должно перейти в жёлтое при прибавлении не более 0.2 мл *0.02 М кислоты хлороводородной.*
Изменение окраски. От жёлтой до синей в интервале pH 3.6–5.2.

Бромкрезолового зелёного и метилового красного раствор. *1012602.*
0.15 г *бромкрезолового зелёного Р* и 0.1 г *метилового красного Р* растворяют в 180 мл *этанола Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 200 мл.

Бромкрезоловый пурпуровый. $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$. (M_r 540.2). *1012700.* [115-40-2]. 3',3''-Дибром-*о*-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден) бис-(2-бром-6-метилфенол)-*S,S*-диоксид.
Порошок розоватого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового пурпурового раствор. *1012701.*
50 мг *бромкрезолового пурпурового Р* растворяют в 0.92 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* прибавляют 0.2 мл раствора бромкрезолового пурпурового и 0.05 мл *0.02 М раствора натрия гидроксида;* появляется синевато-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в жёлтое при прибавлении не более 0.2 мл *0.02 М кислоты хлороводородной.*
Изменение окраски. От жёлтой до синевато-фиолетовой в интервале pH 5.2–6.8.

Бромтимоловый синий. $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$. (M_r 624). *1012900.* [76-59-5]. 3',3''-Дибромтимолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-изопропил-3-метилфенол)*S,S*-диоксид.
Порошок красновато-розового или коричневатого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромтимолового синего раствор Р1. *1012901.*
50 мг *бромтимолового синего Р* растворяют в смеси 4 мл *0.02 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта Р*, доводят объём 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; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в синее при прибавлении не более 0.1 мл *0.02 М раствора натрия гидроксида.*
Изменение окраски. От жёлтой до синей в интервале pH 5.8–7.4.

Бромтимолового синего раствор Р2. *1012902.*
Раствор 10 г/л в *диметилформамиде Р.*

Бромтимолового синего раствор Р3. *1012903.*
К 0.1 г *бромтимолового синего Р* прибавляют 3.2 мл *0.05 М раствора натрия гидроксида* и 5 мл *спирта (90 %, об/об) Р*, нагревают до растворения. Полученный раствор охлаждают и доводят *спиртом (90 %, об/об) Р* до объёма 250 мл.

БКФ (BRP) индикатора раствор. *1013000.*
0.1 г *бромтимолового синего Р*, 20 мг *метилового крас-*

ного Р и 0.2 г *фенолфталеина Р* растворяют в *96 % спирте Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл и фильтруют.

Бромфеноловый синий. $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$. (M_r 670). *1012800.* [115-39-9]. 3',3'',5',5''-Тетрабромфенолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибромфенол)-*S,S*-диоксид.
Порошок светлого оранжево-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, легко растворим в растворах гидросидов щелочных металлов.

Бромфенолового синего раствор. *1012801.*
0.1 г *бромфенолового синего Р* растворяют в смеси 1.5 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта Р*, доводят объём 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 кислоты хлороводородной*; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в синевато-фиолетовое при прибавлении не более 0.1 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида.*
Изменение окраски. От жёлтой до синевато-фиолетовой в интервале pH 2.8–4.4.

Бромфенолового синего раствор Р1. *1012802.*
50 мг *бромфенолового синего Р* растворяют при осторожном нагревании в 3.73 мл *0.02 М раствора натрия гидроксида* и доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Бромфенолового синего раствор Р2. *1012803.*
0.2 г *бромфенолового синего Р* растворяют при нагревании в 3 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 10 мл *96 % спирта Р*. Полученный раствор охлаждают и доводят *96 % спиртом Р* до объёма 100 мл.

Бруцин. $C_{23}H_{26}N_2O_4,2H_2O$. (M_r 430.5). *1013100.* [357-57-3]. 10,11-Диметоксистрихнин.
Бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 178 °С.

Бутанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74.1). *1013200.* [71-36-3]. *н*-Бутанол. 1-Бутанол.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.81.

Температура кипения: от 116 °С до 119 °С.

2-Бутанол Р1. $C_4H_{10}O$. (M_r 74.1). *1013301.* [78-92-2]. *втор*-Бутиловый спирт.
Содержит не менее 99.0 % $C_4H_{10}O$.
Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d : около 0.81.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 99 °С до 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии в соответствии с указаниями в статье *Спирт изопропиловый.*

Бутиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73.1). *1013600.* [109-73-9]. 1-Бутанамин.
Перегоняют и используют в течение 1 мес.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом.

n : около 1.401.

Температура кипения: около 78 °С.

трет-Бутиламин. *1100900.* [75-64-9]. См. *1,1-Диметилэтиламин Р.*

Бутилацетат. $C_6H_{12}O_2$. (M_r 116.2). *1013400.* [123-86-4].
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.88.

n_D^{20}: около 1.395.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 123 °С до 126 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Бутилацетат Р1. *1013401.*
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

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-Бутилпропанат. Не более 0.1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Вода. Не более 0.1 %.
Количественное определение. Не менее 99.5 % $C_6H_{12}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Бутилборная кислота. $C_4H_{11}BO_2$. (M_r 101.9). *1013700.* [4426-47-5].
Содержит не менее 98 % $C_4H_{11}BO_2$.
Температура плавления: от 90 °С до 92 °С.

трет-Бутилгидроксипероксид. $C_4H_{10}O_2$. (M_r 90.1). *1118000.* [75-91-2].
1,1-Диметилэтилгидроксипероксид.
Воспламеняющаяся жидкость. Растворим в органических растворителях.

d_{20}^{20}: 0.898.

n_D^{20}: 1.401.

Температура плавления: 35 °С.

Бутилгидрокситолуол. *1013800.* [128-37-0]. См. статью *Бутилгидрокситолуол.*

Бутилированный гидрокситолуол. *1013800.* [128-37-0]. См. *Бутилгидрокситолуол Р.*

трет-Бутилметиловый эфир. *1013900.* [1634-04-4]. См. *1,1-Диметилэтилметиловый эфир Р.*

Бутиловый эфир параоксибензойной кислоты. *1103900.* [94-26-8]. См. статью *Бутиловый эфир параоксибензойной кислоты.*

Бутиролактон. $C_4H_6O_2$. (M_r 86.1). *1104000.* [96-48-0]. Дигидро-2(3*H*)-фуранон. γ-бутиролактон.
Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в метаноле.

n_D^{25}: около 1.435.

Температура кипения: около 204 °С.

Вазелин. *1062100.*
Полужидкая смесь углеводородов, полученная из нефти и обесцвеченная. Практически не растворим в воде и 96 % спирте, растворим в эфире и *петролейном эфире Р1*; раствор иногда обнаруживает слабую опалесценцию.

Вазелиновое масло. *1062000.* [8042-47-5]. См. статью *Масло вазелиновое.*

Валериановая кислота. $C_5H_{10}O_2$. (M_r 102.1). *1095200.* [109-52-4]. Пентановая кислота.
Бесцветная жидкость. Растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.94.

n_D^{20}: около 1.409.

Температура кипения: около 186 °С.

Ванадия(V) оксид. V_2O_5. (M_r 181.9). *1034000.* [1314-62-1]. Ванадиевый ангидрид. Диванадия пентоксид.
Содержит не менее 98.5 % V_2O_5.
Порошок от жёлто-коричневого до оранжевато-коричневого цвета. Мало растворим в воде, растворим в концентрированных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием солей.
Прозрачность (2.2.1). 1 г ванадия(V) оксида нагревают с 10 мл *кислоты серной Р* в течение 30 мин, охлаждают и доводят объём раствора той же кислотой до 10 мл. Раствор должен быть прозрачным.
Чувствительность к водорода пероксиду. 1.0 мл раствора, приготовленного для испытания на прозрачность, осторожно доводят *водой Р* до объёма 50.0 мл (испытуемый раствор). К 0.5 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл раствора 0.1 г/л (H_2O_2) *водорода пероксида Р.* Полученный раствор должен иметь чётко выраженную оранжевую окраску в сравнении с окраской контрольного раствора, приготовленного из 0.5 мл испытуемого раствора и 0.1 мл *воды Р.* Оранжевое окрашивание испытуемого раствора должно перейти в оранжево-жёлтое после прибавления 0.4 мл раствора 0.1 г/л (H_2O_2) водорода пероксида.
Потеря в массе после прокаливания. Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.00 г при температуре 700 °С.
Количественное определение. 0.200 г ванадия(V) оксида растворяют при нагревании в 20 мл 70 % *(м/м)* раствора *кислоты серной Р*, прибавляют 100 мл *воды Р* и *0.02 М раствора калия перманганата* до появления красноватой окраски. Избыток калия перманганата обесцвечивают прибавлением раствора 30 г/л *натрия нитрита Р*, затем прибавляют 5 г *мочевины Р* и 80 мл 70 % *(м/м)* раствора *кислоты серной Р*, охлаждают и немедленно титруют *0.1 М раствором железа(III) сульфата* до появления зеленовато-красного окрашивания, используя в качестве индикатора 0.1 мл *ферроина Р.*
1 мл *0.1 М раствора железа(III) сульфата* соответствует 9.095 мг V_2O_5.

Ванадия(V) оксида раствор в кислоте серной. *1034001.*
0.2 г *ванадия(V) оксида Р* растворяют в 4 мл *кислоты серной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Ванилин. *1095300.* [121-35-5]. См. статью *Ванилин.*

Ванилина реактив. *1095301.*
К 100 мл раствора 10 г/л *ванилина Р* в *96 % спирте Р* осторожно по каплям прибавляют 2 мл *кислоты серной Р.*
Срок хранения 2 сут.

Ванилина раствор в кислоте фосфорной. *1095302.*
1.0 г *ванилина Р* растворяют в 25 мл *96 % спирта Р,* прибавляют 25 мл *воды Р* и 35 мл *кислоты фосфорной Р.*

Винная кислота. *1087200.* [87-69-4]. См. статью *Кислота винная.*

Винилацетат. $C_4H_6O_2$. (*M*, 86.10). *1111800.* [108-05-4].
d_{20}^{20}: около 0.930.
Температура кипения: около 72 °С.

2-Винилпиридин. C_7H_7N. (*M*, 105.1). *1102200.* [100-69-6].
Жидкость жёлтого цвета. Смешивается с водой.

d_{20}^{20}: около 0.97.

n_D^{20}: около 1.549.

1-Винилпирролидин-2-он. C_6H_9NO. (*M*, 111.1). *1111900.* [88-12-0].
Содержит не менее 99.0 % C_6H_9NO.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Вода (2.5.12, полумикрометод). 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28).*
Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:
-колонка кварцевая капиллярная размером 30 м х 0.5 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 Р* толщиной 1.0 мкм.
-газ–носитель *гелий для хроматографии Р;*
-температура блока ввода пробы 190 °С;
-температуру колонки программируют следующим образом: выдерживают температуру 80 °С в течение 1 мин, затем поднимают до 190 °С со скоростью 10 °С в мин и выдерживают температуру 190 °С в течение 15 мин.
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. Содержание C_6H_9NO определяют методом внутренней нормализации.

Винилполимер октадецилсилильный для хроматографии. *1121600.*
Сферические частицы (5 мкм) сополимера винилового спирта с октадецилсиланом.
Содержит 17 % углерода.

Винилхлорид. C_2H_3Cl. (*M*, 62.5). *1095400.* [75-01-4].
Бесцветный газ. Мало растворим в органических растворителях.

Висмута нитрат основной.
$[4BiNO_3(OH)_2,BiO(OH)]$. (*M*, 1462). *1011500.* [1304-85-4].
Порошок белого цвета. Практически не растворим в воде.

Висмута нитрат основной Р1. *1011501.*
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(V) оксид (N_2O_5).

Висмута нитрата основного раствор. *1011502.*
5 г *висмута нитрата основного Р1* растворяют в смеси 8.4 мл *кислоты азотной Р* и 50 мл *воды Р,* доводят объём 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. *1095500.* [7732-18-5]. См. статью *Вода очищенная.*

Вода, свободная от аммиака. *1095501.* [7732-18-5].
К 100 мл *воды Р* прибавляют 0.1 мл *кислоты серной Р,* перегоняют, используя прибор для определения *Температурных пределов перегонки (2.2.11),* отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

Вода, свободная от нитратов. *1095506.* [7732-18-5].
К 100 мл *воды P* прибавляют несколько миллиграммов *калия перманганата P* и *бария гидроксида P*; перегоняют, используя прибор для определения *Температурных пределов перегонки (2.2.11)*, отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

Вода, свободная от углерода диоксида. *1095502.* [7732-18-5].
Воду P кипятят в течение нескольких минут, охлаждают.
Хранят, защищая от атмосферного воздействия.

Вода, свободная от частиц. *1095507.* [7732-18-5].
Воду P фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм.

Вода дистиллированная. *1095504.* [7732-18-5].
Вода P, полученная путём перегонки.

Вода для инъекций. *1095505.* [7732-18-5].
См. статью *Вода для инъекций.*

Вода для хроматографии. *1095503.* [7732-18-5].
Деионизированная *вода P*, имеющая сопротивление не менее 0.18 МОм·м.

Водород для хроматографии. H_2. (M_r 2.016). *1043700.* [1333-74-0].
Содержит не менее 99.95 % *(об/об)* H_2.

Водорода пероксида раствор концентрированный. *1043900.* [7722-84-1]. См. статью *Раствор водорода пероксида (30 %).*

Водорода пероксида раствор разбавленный. *1043800.* [7722-84-1].
См. статью *Раствор водорода пероксида (3 %).*

Восстанавливающая смесь. *1074700.*
Для получения однородной смеси последовательно смешивают предварительно измельчённые реактивы: 20 мг *калия бромида P*, 0.5 г *гидразина сульфата P* и 5 г *натрия хлорида P.*

Галактоза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180.2). *1039700.* [59-23-4].
D-(+)-Галактоза.
Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$: от +79 до +81. Определение проводят, используя раствор 100 г/л в *воде P*, содержащей около 0.05 % NH_3.

Галловая кислота. $C_7H_6O_5,H_2O$. (M_r 188.1). *1039800.* [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 % спирте и глицерине.
Галловая кислота теряет кристаллизационную воду при температуре 120 °С и плавится при температуре около 260 °С с разложением.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Листья толокнянки*; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гарпагозид. $C_{24}H_{30}O_{11}$. (M_r 494.5). *1098600.*
Кристаллический порошок белого цвета, очень гигроскопичен. Растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: от 117 °С до 121 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гваязулен. $C_{15}H_{18}$. (M_r 198.3). *1041500.* [489-84-9].
1,4-Диметил-7-изопропилазулен.
Кристаллы тёмно-синего цвета или жидкость синего цвета. Очень мало растворим в воде, смешивается с жирными и эфирными маслами и вазелиновым маслом, умеренно растворим в 96 % спирте, растворим в растворе 500 г/л кислоты серной и 80 % *(м/м)* кислоте фосфорной с образованием бесцветного раствора.
Температура плавления: около 30 °С.
Хранят в защищённом от света и воздуха месте.

Гваяковая смола. *1041400.*
Смола, полученная из сердцевины дерева *Guaiacum officinale L.* и *Guaiacum sanctum L.*
Твёрдые, гладкие фрагменты красновато-коричневого или зеленовато-коричневатого цвета, блестят на изломе.

Гексадиметрина бромид. $(C_{13}H_{30}Br_2N_2)_n$. *1042300.* [28728-55-4]. 1,5-Диметил-1,5-диазаундекаметилен полиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азониаундекаметилен дибромид).
Аморфный порошок белого цвета, гигроскопичен. Растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гексакозан. $C_{26}H_{54}$. (M_r 366.7). *1042200.* [630-01-3].
Бесцветные или 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-бензонитрил)трисметилен]трифенол. $C_{54}H_{78}O_3$. (M_r 775). *1042100.*

2,2',2'',6,6',6''-Гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензонитрил)трисметилен]трифенол.
Кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 244 °С.

Гексаметилдисилазан. $C_6H_{19}NSi_2$. (M_r 161.4). *1042400.* [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. $C_6H_{12}N_4$. (M_r 140.2). *1042500.* [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. C_6H_{14}. (M_r 86.2). *1042600.* [110-54-3].
Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом.

d_{20}^{20}: от 0.659 до 0.663.

n_D^{20}: от 1.375 до 1.376.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 67 °С до 69 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Гексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее испытание.
Минимальное пропускание (2.2.25): 97 %. Определение проводят в области длин волн от 260 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

Гексиламин. $C_6H_{15}N$. (M_r 101.2). *1042700.* [111-26-2]. Гексанамин.
Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.766.

n_D^{20}: около 1.418.

Температура кипения: от 127 °С до 131 °С.

Гелий для хроматографии. He. (A_r 4.003). *1041800.* [7440-59-7].
Содержит не менее 99.995 % *(об/об)* He.

Гемоглобин. *1041700.* [9008-02-0].
Азот. От 15 % до 16 %.
Железо. От 0.2 % до 0.3 %.
Потеря в массе при высушивании (2.2.32).
Не более 2 %.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.5 %.

Гемоглобина раствор. *1041701.*
2 г *гемоглобина Р* помещают в стакан вместимостью 250 мл, прибавляют 75 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р2* и перемешивают до полного растворения. Доводят pH *(2.2.3)* *1 М кислоты хлороводородной* до 1.6 ± 0.1. Полученный раствор переносят в колбу вместимостью 100 мл с помощью *кислоты хлороводородной разбавленной Р2* и прибавляют 25 мг *тиомерсаля Р.*
Срок хранения 1 сут при температуре 5 ± 3 °С; перед использованием снова доводят pH до 1.6.
Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Гепарин. *1041900.* [9041-08-1]. См. статью *Гепарин натрия.*

Гептан. C_7H_{16}. (M_r 100.2). *1042000.* [142-82-5].
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом.

d_{20}^{20}: от 0.683 до 0.686.

n_D^{20}: от 1.387 до 1.388.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 97 °С до 98 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Геранила ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196.3). *1106500.* [105-87-3]. (*E*)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил ацетат.
Бесцветная или слабо жёлтого цвета жидкость, со слабым запахом розы и лаванды.

d_{25}^{25}: от 0.896 до 0.913.

n_D^{15}: около 1.463.

Температура кипения$_{25}$: около 138 °С.
Геранила ацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя геранила ацетат в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Гиалуронидазы разбавитель. *1043300.*
0.140 г *желатина гидролизованного P* растворяют при температуре 37 °С в 200 мл смеси равных объёмов *фосфатного буферного раствора с pH 6.4 P* и *воды P*. Срок хранения 2 ч.

Гидразина сульфат. $H_6N_2O_4S$. (M_r 130.1). *1043400.* [10034-93-2].
Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде (50 °С) и легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). 1.0 г должен выдерживать испытание на мышьяк.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.

Гидрокортизона ацетат. *1098800.* [50-03-3]. См. статью *Гидрокортизона ацетат.*

Гидроксиламина гидрохлорид. NH_4ClO. (M_r 69.5). *1044300.* [5470-11-1].
Кристаллический порошок белого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Гидроксиламина раствор спиртовый. *1044301.*
3.5 г *гидроксиламина гидрохлорида P* растворяют в 95 мл *спирта (60 %, об/об) P*, прибавляют 0.5 мл раствора 2 г/л *метилового оранжевого P* в *спирте (60 %, об/об) P* и достаточное количество *0.5 М раствора калия гидроксида в спирте (60 %, об/об)* до получения чёткого жёлтого окрашивания раствора, доводят *спиртом (60 %, об/об) P* до объёма 100 мл.

Гидроксиламина раствор щелочной. *1044302.*
Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы раствора 139 г/л *гидроксиламина гидрохлорида P* и раствора 150 г/л *натрия гидроксида P*.

Гидроксиламина раствор щелочной Р1. *1044303.*
Раствор А. 12.5 г *гидроксиламина гидрохлорида P* растворяют в *метаноле P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Раствор В. 12.5 г *натрия гидроксида P* растворяют в *метаноле P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и В.

Гидроксиламина гидрохлорида раствор Р2. *1044304.*
2.5 г *гидроксиламина гидрохлорида P* растворяют в 4.5 мл горячей *воды P*, прибавляют 40 мл *96 % спирта P*, 0.4 мл *раствора бромфенолового синего P2* и достаточное количество *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового* до получения зеленовато-жёлтого окрашивания, доводят объём раствора *96 % спиртом P* до 50.0 мл.

4-Гидроксибензойная кислота. $C_7H_6O_3$. (M_r 138.1). *1106700.* [99-96-7].
Кристаллический порошок. Очень мало растворима в воде, очень легко растворима в 96 % спирте, растворима в ацетоне.
Температура плавления: от 214 °С до 215 °С.

4-Гидроксиизофталевая кислота. $C_8H_6O_5$. (M_r 182.1). *1106900.* [636-46-4]. 4-Гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота.
Игольчатые или в виде пластинок кристаллы. Очень мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: около 314 °С, с разложением.

Гидроксиметилфурфурол. $C_6H_6O_3$. (M_r 126.1). *1044400.* [67-47-0]. 5-Гидроксиметилфурфурол.
Игольчатые кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: около 32 °С.

Гидроксинафтолового синего натриевая соль. $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$. ($M_r$ 620). *1044500.* [63451-35-4]. Тринатрия 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфонат.

12-Гидроксистеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_3$. (M_r 300.5). *1099000.* [106-14-9]. 12-Гидроксиоктадекановая кислота.
Порошок белого цвета.
Температура плавления: от 71 °С до 74 °С.

5-Гидроксиурацил. $C_4H_4N_2O_3$. (M_r 128.1). *1044700.* [496-76-4]. Изобарбитуровая кислота. Пиримидин-2,4,5-триол.
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления: около 310 °С, с разложением.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в 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 145.2). *1044600.* [148-24-3]. 8-Гидроксихинолин. Хинолин-8-ол.
Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в

ацетоне, 96 % спирте и разведенных минеральных кислотах.
Температура плавления: около 75 °С.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.05 %.

Гидрохинон. $C_6H_6O_2$. (*M*, 110.1). *1044100.* [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 защищённом от света и воздуха месте.

Гиосциамина сульфат. *1044900.* [620-61-1]. См. статью *Гиосциамина сульфат.*

Гиосцина гидробромид. *1044800.* [6533-68-2]. См. статью *Гиосцина гидробромид.*

Гиперозид. $C_{21}H_{20}O_{12}$. (*M*, 464.4). *1045000.* 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-β-D-галактопиранозилокси-5,7-дигидроксихромен-4-он.
Игольчатые кристаллы светло-жёлтого цвета. Растворим в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$: -8.3. Определение проводят, используя раствор 2 г/л в *пиридине Р.*

Температура плавления: около 240 °С, с разложением.
Раствор в *метаноле Р* имеет два максимума поглощения *(2.2.25)* при длинах волн 259 нм и 364 нм.

Гипоксантин. $C_5H_4N_4O$. (*M*, 136.1). *1045300.* [68-94-0]. 1*H*-Пурин-6-он.
Кристаллический порошок 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 в соответствии с указаниями в статье *Меркаптопурин;* на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гипофосфита реактив. *1045200.*
10 г *натрия гипофосфита Р* растворяют при слабом нагревании в 20 мл *воды Р* и доводят объём раствора *кислотой хлороводородной Р* до 100 мл, отстаивают и декантируют или фильтруют через стекловату.

Гистамина дигидрохлорид. *1042800.* [56-92-8]. См. статью *Гистамина дигидрохлорид.*

Гистамина фосфат. *1042900.* [23297-93-0]. См. статью *Гистамина фосфат.*

Гистамина раствор. *1042901.*
Раствор 9 г/л *натрия хлорида Р,* содержащий 0.1 мкг/мл гистамина фосфата или гистамина дигидрохлорида в пересчете на гистамин-основание.

Гистидина гидрохлорида моногидрат. $C_6H_{10}ClN_3O_2,H_2O$. (*M*, 209.6). *1043000.* [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 в соответствии с указаниями в статье *Гистамина дигидрохлорид;* на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гитоксин. $C_{41}H_{64}O_{14}$. (*M*, 781). *1040200.* [4562-36-1]. Гликозид *Digitalis purpurea L.* 3β-(*O*-2,6-Дидеокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси-β-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-D-*рибо*-гексопиранозилокси)-14,16β-дигидрокси-5β,14β-кард-20(22)-енолид.
Кристаллический порошок 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 *хлороформа Р* и *метанола Р* (50:50).
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Листья наперстянки;* на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гликолевая кислота. $C_2H_4O_3$. (*M*, 76.0). *1040800.* [79-14-1]. 2-Гидроксиуксусная кислота.
Кристаллы. Растворима в воде, ацетоне, 96 % спирте и метаноле.
Температура плавления: около 80 °С.

Глиоксальгидроксианил. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (*M*, 240.3). *1041000.* [1149-16-2]. Глиоксальбис(2-гидроксианил).
Кристаллы белого цвета. Растворим в горячем 96 % спирте.
Температура плавления: около 200 °С.

Глиоксаля раствор. *1098400.* [107-22-2].
Содержит около 40 % *(м/м)* глиоксаля.
Количественное определение. 1.000 г раствора глиоксаля помещают в колбу с притёртой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл раствора 70 г/л *гидроксиламина гидрохлорида Р* и 50 мл *воды Р,* выдержи-

вают в течение 30 мин и титруют *1 М раствором натрия гидроксида* до перехода окраски раствора от красной до зелёной, 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. *1040500.* [56-81-5]. См. статью *Глицерин.*

Глицерин (85 %). *1040600.* См. статью *Глицерин (85 %).*

Глицин. *1040700.* [56-40-6]. См. статью *Глицин.*

Глицирретовая кислота. $C_{30}H_{46}O_4$. (M_r 470.7). *1040900.* [471-53-4]. Глицирретовая кислота. 12,13-Дидегидро-3β-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 и кислоте уксусной ледяной.

$[\alpha]_D^{20}$: от +145 до +155. Определение проводят, используя раствор 10.0 г/л в *этаноле Р*.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27),* используя в качестве тонкого слоя *силикагель* GF_{254} *Р*, суспензию которого готовят, используя 0.25 % (об/об) раствор *кислоты фосфорной 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 пройдёт 10 см, хроматограмму просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться тёмное 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. *1040400.* [56-86-0]. См. статью *Кислота глутаминовая.*

Глутаровый альдегид. $C_5H_8O_2$. (M_r 100.1). *1098300.* [111-30-8].
Маслянистая жидкость. Растворим в воде.

n_D^{25}: около 1.434.
Температура кипения: около 188 °С.

Глюкоза. *1025700.* [50-99-7]. См. статью *Глюкоза безводная.*

Глюкозамина гидрохлорид. $C_6H_{14}ClNO_5$. (M_r 215.6). *1040300.* [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 194.1). *1119700.* [6556-12-3].
Содержит не менее 96.0 % $C_6H_{10}O_7$ в пересчёте на сухое вещество, высушенное *в вакууме (2.2.32).*
Растворима в воде и 96 % спирте.
Обнаруживает мутаротацию:

$[\alpha]_D^{24}$: +11.7 → +36.3.

Количественное определение. 0.150 г растворяют при перемешивании в *метаноле безводном Р* и титруют *0.1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида* потенциометрически *(2.2.20),* защищая раствор от воздействия углерода диоксида воздуха 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 377.9). *1043100.* [12055-62-8]. Дигольмия триоксид.
Порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде.

Гольмия перхлората раствор. *1043101.*
Раствор 40 г/л *гольмия(III) оксида Р* в растворе 141 г/л ($HClO_4$) *кислоты хлорной Р*.

Гуанидина гидрохлорид. CH_5N_3HCl. (M_r 95.5). *1098500.* [50-01-1].
Кристаллический порошок. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Гуанин. $C_5H_5N_5O$. (M_r 151.1). *1041600.* [73-40-5]. 2-Амино-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он.
Аморфный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в растворах аммиака и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Гуммиарабик. *1000100.* См. статью *Гуммиарабик.*

Гуммиарабика раствор *1000101.*
100 г *гуммиарабика Р* растворяют в 1000 мл

воды Р при перемешивании механической мешалкой в течение 2 ч. Центрифугируют с ускорением около 2000 g 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*, 240.2). *1024500.* [117-10-2]. 1,8-Дигидроксиантрахинон. 1,8-Дигидроксиантацен-9,10-дион.
Кристаллический порошок оранжевого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в растворах щелочных металлов.
Температура плавления: около 195 °С.
Дантрон, используемый для количественного определения сесквитерпеновых кислот, в соответствии с указаниями в статье *Валерианы корни*, должен выдерживать следующие испытания:

$d_{1\alpha}^{1\%}$: от 355 до 375. Определение проводят при длине волны 500 нм используя 1 М раствора калия гидроксида.

Количественное определение. Проводят методом жидкостной хроматографии *(2.2.29)* в соответствии с указаниями в статье *Валерианы корни*, используя дантрон в качестве испытуемого раствора. Содержание дантрона должно быть не менее 95 %.

Дейтерия оксид. ^2H_2O. (*M*, 20.03). *1025300.* [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 кислота уксусная. $C_2{}^2H_4O_2$. (*M*, 64.1). *1101100.* [1186-52-3]. Тетрадейтероуксусная кислота. Уксусная-d_3 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*, 64.1). *1024900.* [666-52-4]. Ацетон-d_6. ($^2H_6$)-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 диметисульфоксид. $C_2{}^2H_6OS$. (*M*, 84.2). *1025100.* [2206-27-1]. ($^2H_6$)-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид-d_6.
Степень дейтерирования не менее 99.8 %.
Вязкая, практически бесцветная, сильно гигроскопичная жидкость. Растворим в воде, ацетоне, этаноле и эфире.

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*, 36.1). *1025200.* [811-98-3]. ($^2H_4$)-Метанол. Метанол-*d*.
Степень дейтерирования не менее 99.8 %.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом и метиленхлоридом.

d_{20}^{20}: около 0.888.

n_D^{20}: около 1.326.

Температура кипения: 65.4 °С.

Дейтерированный хлороформ. C^2HCl_3. (*M*, 120.4). *1025000.* [865-49-6]. (^2H)-Хлороформ. Хлороформ-*d*.
Степень дейтерирования не менее 99.7 %.
Прозрачная бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом. 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*, 142.3). *1024600.* [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 158.3). *1024700.* [112-30-1]. *н*-Децило́вый спирт.
Вязкая жидкость, затвердевающая при температуре 6 °С. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и эфире.

n_D^{20}: около 1.436.

Температура кипения: около 230 °С.

Декстран 2000 синий. *1011700.* [9049-32-5].
Готовят из декстрана, имеющего среднюю молекулярную массу 2×10^6, 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 декстрана 2000 синего в *фосфатном буферном растворе с pH 7.0 Р* имеет максимум поглощения *(2.2.25)* при длине волны 280 нм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии Р2. *1025500.*
Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от 15×10^2 до 30×10^3. Сухие гранулы имеют диаметр от 20 мкм до 80 мкм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии Р3. *1025600.*
Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от 4×10^3 до 15×10^4. Сухие гранулы имеют диаметр от 40 мкм до 120 мкм.

Декстроза. *1025700.* [50-99-7]. См. *Глюкоза Р.*

2'-Деоксиуридин. $C_9H_{12}N_2O_5$. (M_r 228.2). *1024800.* [951-78-0]. 1-(2-Деокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.
Температура плавления: около 165 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Йодоксиуридин*; наносят 5 мкл раствора 0.25 г/л; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Диазобензолсульфоновой кислоты раствор Р1. *10265000.*
0.9 г *кислоты сульфаниловой Р* растворяют в смеси 30 мл *кислоты хлороводородной 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 объёма 100 мл. Реактив помещают в ледяную баню. Готовят непосредственно перед использованием, выдерживая в ледяной бане в течение 15 мин.

3,3'-Диаминобензидина тетрагидрохлорид. $C_{12}H_{18}Cl_4N_4,2H_2O$. ($M_r$ 396.1). *1098000.* [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 132.1). *1006100.* [7783-28-0]. Диаммония гидрофосфат.
Кристаллы или гранулы белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
pH (2.2.3). Около 8. Измеряют pH раствора 200 г/л.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диатомит. *1025900.* [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 % спирте. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении х 500.

Диатомит для газовой хроматографии. *1026000.*
Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96 % спирте и эфире. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении х 500; очищают посредством обработки *кислотой хлороводородной Р* и промыванием *водой Р*. *Размер частиц.* Не более 5 % должно оставаться на сите № 180 и не более 10 % должно проходить через сито № 125.

Диатомит для газовой хроматографии Р1. *1026100.*
Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96 % спирте и эфире. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении х 500; очищают посредством обработки *кислотой хлороводородной Р* и промыванием *водой Р*. *Размер частиц.* Не более 5 % должно оставаться на сите № 250 и не более 10 % должно проходить через сито № 180.

Диатомит для газовой хроматографии Р2 *1026200.*
Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, с удельной площадью поверхности около 0.5 $м^2/г$, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96 % спирте. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении х 500; очищают посредством обработки *кислотой хлороводородной Р* и промыванием *водой Р*.
Размер частиц. Не более 5 % должно оставаться на сите № 180. Не более 10 % должно проходить через сито № 125.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии. *1026300.*
Диатомит для газовой хроматографии Р, силанизированный диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии Р1. *1026400.*
Получают из раздробленного красного огнеупорного кирпича и силанизируют диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами. Очищают посредством обработки *кислотой хлороводородной Р* и промыванием *водой Р*.

Дибензил. $C_{14}H_{14}$. (M_r 182.3). *1011200.* [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 % спирте.
Температура плавления: от 50 °С до 53 °С.

Дибутиловый эфир. $C_8H_{18}O$. (M_r 130.2). *1026700.* [142-96-1].
Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом.

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 притёртой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1.5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в тёмном 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 278.3). *1026800.* [84-74-2]. Дибутилбензол-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 238.3). *1028900.* [3564-73-6]. 10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*b*,*f*]азепин-5-карбоксамид.
Температура плавления: от 205 °С до 210 °С.

Дигидроксинафталин. *1029000.* [132-86-5]. См. *1,3-Дигидроксинафталин Р.*

1,3-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160.2). *1029000.* [132-86-5]. Нафталин-1,3-диол.
Кристаллический порошок обычно коричневато-фиолетового цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 125 °С.

2,7-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160.2). *1029100.* [582-17-2]. Нафталин-2,7-диол.
Игольчатые кристаллы. Растворим в воде, 96 % спирте.
Температура плавления: около 190 °С.

2,7-Дигидроксинафталина раствор. *1029101.*
10 мг *2,7-дигидроксинафталина Р* растворяют в 100 мл *кислоты серной Р* и выдерживают до обесцвечивания.
Срок хранения 2 сут.

Дигитоксин. *1028800.* [71-63-6]. См. статью *Дигитоксин.*

Дигитонин. $C_{56}H_{92}O_{29}$. (M_r 1229). *1028700.* [11024-24-1]. 3β-[*O*-β-D-Глюкопиранозил-(1→3)-*O*-β-D-галактопиранозил-(1→2)-*O*-[β-D-ксилопиранозил-(1→3)]-*O*-β-D-галактопиранозил-(1→4)-*O*-β-D-галактопиранозилокси]-(25*R*)-5α-спиростан-2α,15β-диол.
Кристаллы. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в 96 % спирте.

Дидодецил-3,3'-тиодипропанат. $C_{30}H_{58}O_4S$. (M_r 514.8). *1027700.* [123-28-4].
Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне и петролейном эфире, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 39 °С.

Диизобутилкетон. $C_9H_{18}O$. (M_r 142.2). *1029200.* [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 102.2). *1029300.* [108-20-3].
Прозрачная, бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{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 притёртой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1.5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.
Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.
Хранят в защищённом от света месте.

Дикарбоксидина гидрохлорид. $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_6$. (M_r 461.3). *1026900.* [56455-90-4]. 4,4'-[(4,4'-Диаминодифенил-3,3'-диил) диокси]дибутановой кислоты дигидрохлорид.

Диметикон. *1105400.* [9006-65-9]. См. статью *Диметикон.*

Диметиламинобензальдегид. $C_9H_{11}NO$. (M_r 149.2). *1029800.* [100-10-7]. 4-Диметиламинобензальдегид.
Кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Растворим в 96 % спирте и разбавленных кислотах.
Температура плавления: около 74 °С.

Диметиламинобензальдегида раствор Р1. *1029801.*
0.2 г *диметиламинобензальдегида Р* растворяют в 20 мл *96 % спирта Р*, прибавляют 0.5 мл *кислоты хлороводородной 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. *1029802.*
0.2 г *диметиламинобензальдегида Р* растворяют без нагревания в смеси 4.5 мл *воды Р* и 5.5 мл *кислоты хлороводородной Р.*
Готовят непосредственно перед использованием.

Диметиламинобензальдегида раствор Р6. *1029803.*
0.125 г *диметиламинобензальдегида Р* растворяют в охлажденной смеси 35 мл *воды Р* и 65 мл *кислоты серной Р*, прибавляют 0.1 мл раствора 50 г/л *железа(III) хлорида Р.* Перед использованием выдерживают 24 ч в защищённом от света месте.
Хранят при комнатной температуре 7 сут; в холодильнике - в течение нескольких месяцев.

Диметиламинобензальдегида раствор Р7. *1029804.*
1.0 г *диметиламинобензальдегида Р* растворяют в 50 мл *кислоты хлороводородной Р* и прибавляют 50 мл *96 % спирта Р.*
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 1 мес.

Диметиламинобензальдегида раствор Р8. *1029805.*
0.25 г *диметиламинобензальдегида Р* растворяют в смеси 5 г *кислоты фосфорной Р*, 45 г *воды Р* и 50 г *кислоты уксусной безводной Р.*
Готовят непосредственно перед использованием.

4-Диметиламинокоричный альдегид. $C_{11}H_{13}NO$. (M_r 175.2). *1029900.* [6203-18-5]. 3-(4-Диметиламинофенил)пропеналь. 4-Диметиламиноциннамальдегид.
Кристаллы или порошок от оранжевого до оранжево-коричневого цвета. Чувствителен к свету.
Температура плавления: около 138 °С.

4-Диметиламинокоричного альдегида раствор. *1029901.*
2 г *4-диметиламинокоричного альдегида Р* растворяют в смеси 100 мл *кислоты хлороводородной Р1* и 100 мл *этанола Р.* Непосредственно перед использованием раствор разводят *этанолом Р* в 4 раза.

Диметиламинонафталинсульфонилхлорид. $C_{12}H_{12}ClNO_2S$. (M_r 269.8). *1030000.* [605-65-2]. 5-Диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид.
Кристаллический порошок жёлтого цвета. Мало растворим в воде, растворим в метаноле.
Температура плавления: около 70 °С.
Хранят в прохладном месте.

Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121.2). *1030100.* [121-69-7]. *N,N*-Диметиланилин.
Прозрачная маслянистая жидкость. Свежеперегнанный - почти бесцветный, при хранении темнеет до красновато-коричневого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и эфире.

n_D^{20}: около 1.558.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 192 °С до 194 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

N,N-Диметиланилин. *1030100.* [121-69-7]. См. *Диметиланилин Р.*

2,6-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121.2). *1030200.* [87-62-7]. 2,6-Ксилидин.
Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.98.

2,3-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121.2). *1105300.* [87-59-2]. 2,3-Ксилидин.
Жидкость желтоватого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

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 87.1). *1029700.* [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 116.1). *1030400.* [95-45-4]. 2,3-Бутандиондиоксим.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически не растворим в холодной воде, очень мало растворим в кипящей воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 240 °С, с разложением.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.05 %.

Диметилдециламин. $C_{12}H_{27}N$. (M_r 185.4). *1113500.* [1120-24-7]. *N,N*-Диметилдециламин.
Содержит не менее 98.0 % *(м/м)* $C_{12}H_{27}N$.
Температура кипения: около 234 °С.

Диметиловый жёлтый. $C_{14}H_{15}N_3$. (M_r 225.3). *1029600.* [60-11-7].
Показатель Шульца № 28.
Индекс цветности № 11020.
4-(Диметиламино)азобензол. Метиловый жёлтый.
Мелкие кристаллы жёлтого цвета или хлопья жёлтого или оранжевого цвета. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель G Р.* На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0.1 г/л в *метиленхлориде Р* 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 жёлтого и орацетового синего раствор. *1118700.*
10 мг *диметилового жёлтого Р* и 10 мг *орацетового синего В Р* растворяют в 300 мл *метиленхлорида Р.*

N,N-Диметилоктиламин. $C_{10}H_{23}N$. (M_r 157.3). *1030500.* [7378-99-6]. Октилдиметиламин.
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.765.

n_D^{20}: около 1.424.

Температура кипения: около 195 °С.

1,3-Диметил-2-имидозолидинон. $C_5H_{10}N_2O$. (M_r 114.2). *1135400.* [80-73-9]. *N,N'*-Диметилэтиленмочевина.

n_D^{20}: около 1.4720.

Температура кипения: около 224 °С.

Диметилкарбонат. $C_3H_6O_3$. (M_r 90.1). *1119300.* [616-38-6]. Диметиловый эфир угольной кислоты.
Жидкость: Не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_4^{17}: около 1.065.

n_D^{20}: около 1.368.

Температура кипения: около 90 °С.

Диметилпиперазин. $C_6H_{14}N_2$. (M_r 114.2). *1030700.* [106-58-1]. 1,4-Диметилпиперазин.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.85.

n_D^{20}: около 1.446.

Температура кипения: около 131 °С.

Диметилстеарамид. $C_{20}H_{41}NO$. (M_r 311.6). *1030800.* *N,N*-Диметилстеарамид.
Твердая масса белого или почти белого цвета. Растворим в большинстве органических растворителей, включая ацетон.
Температура плавления: около 51 °С.

Диметилсульфоксид. *1029500.* [67-68-5]. См. статью *Диметилсульфоксид.*

Диметилсульфоксид, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

10 % при длине волны 262 нм,
35 % при длине волны 270 нм,
70 % при длине волны 290 нм,
98 % при длине волны 340 нм и более.

Диметилсульфон. $C_2H_6O_2S$. (M_r 94.1). *1030900.* [67-71-0].
Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: от 108 °С до 110 °С.

Диметилтетрадециламин. $C_{16}H_{35}N$. (M_r 241.5). *1031000. 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 % спиртом и метанолом.

d_{20}^{20}: около 0.80.

Температура кипения: около 260 °С.
Вода (2.5.12). Не более 0.3 % *(м/м).*
Количественное определение. 0.200 г растворяют в 10 мл *96 % спирта Р* и титруют *0.1 М кислоты хлороводородной* до появления красного окрашивания раствора, используя в качестве индикатора 0.1 мл *раствора метилового красного Р.*
1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* соответствует 24.15 мг $C_{16}H_{35}N$.

2,6-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122.2). *1030600.* [576-26-1].
Бесцветные игольчатые кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура кипения: около 203 °С.
Температура плавления: от 46 °С до 48 °С.

3,4-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122.2). *1098100.* [95-65-8].
Кристаллы белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура кипения: около 226 °С.
Температура плавления: от 25 °С до 27 °С.

Диметилформамид. C_3H_7NO. (M_r 73.1). *1030300.* [68-12-2].
Прозрачная, бесцветная, жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 0.949 до 0.952.

Температура кипения: около 153 °С.
Вода (2.5.12). Не более 0.1 %.

Диметилформамида диэтилацеталь. $C_7H_{17}NO_2$. (M_r 147.2). *1113600.* [1188-33-6]. *N,N*-диметилформамида диацеталь.

n_D^{20}: около 1.40.

Температура кипения: от 128 °С до 130 °С.

1,1-Диметилэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73.1). *1100900.* [75-64-9]. 2-Амино-2-метилпропан. *трет*-Бутиламин.
Жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.
d_{20}^{20}: около 0.694.
n_D^{20}: около 1.378.

Температура кипения: около 46 °С.

1,1-Диметилэтилметиловый эфир. $C_5H_{12}O$. (M_r 88.1). *1013900.* [1634-04-4]. *2-Метокси-2-метилпропан. трет*-Бутилметиловый эфир.
Бесцветная, прозрачная, воспламеняющаяся жидкость.

n_D^{20}: около 1.376.

Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*
не менее 50 % при длине волны 240 нм,
не менее 80 % при длине волны 255 нм,
не менее 98 % при длине волны 280 нм.

Диметоксипропан. $C_5H_{12}O_2$. (M_r 104.1). *1105200*. [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 380.3). *1031100*. [518-67-2]. 3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантридиния бромид.
Кристаллы тёмно-красного цвета. Мало растворим в воде при температуре 20 °С, умеренно растворим в воде при температуре 60 °С и 96 % спирте.

Димидия бромида и сульфанового синего смешанный раствор. *1031101*.
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 объём раствора той же смесью растворителей до 250 мл. 20 мл полученного раствора смешивают с 20 мл 14.0 % *(об/об)* раствора *кислоты серной Р*, предварительно разбавленной примерно 250 мл *воды Р*, доводят *водой Р* до объёма 500 мл.
Хранят в защищённом от света месте.

Динатрия арсенат. $Na_2HAsO_4,7H_2O$. (M_r 312.0). *1102500*. [10048-95-0]. Динатрия гидроарсената 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. *1033300*. [10039-32-4]. См. статью *динатрия гидрофосфата додекагидрат*.

Динатрия гидрофосфата раствор. *1033301*.
Раствор 90 г/л.

Динатрия гидрофосфата безводный. Na_2HPO_4. (M_r 142.0). *1033400*. [7558-79-4].

Динатрия гидрофосфата дигидрат. *1033500*. [10028-24-7]. См. статью *Динатрия гидрофосфата дигидрат*.

Динатрия гидроцитрат. $C_6H_6Na_2O_7,1\,^1/_2\,H_2O$. ($M_r$ 263.1). *1033200*. [144-33-2]. Натрия цитрат кислый. Динатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата кислого секвигидрат.
Порошок белого цвета. Растворим менее, чем в 2 частях воды, практически не растворим в 96 % спирте.

Динатрия тетраборат. *1033600*. [1330-43-4]. См. статью *Бура*.

Буры раствор. *1033601*.
9.55 г *динатрия тетрабората Р* растворяют в *кислоте серной Р* при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора той же кислотой до 1000 мл.

Динитробензоилхлорид. $C_7H_3ClN_2O_5$. (M_r 230.6). *1031400*. [99-33-2]. 3,5-Динитробензоилхлорид.
Полупрозрачный порошок жёлтого или зелено-желтого цвета или желтоватые кристаллы. Растворим в ацетоне и толуоле.
Испытание на пригодность. К 1 мл *этанола Р* прибавляют 0.1 г *динитробензоилхлорида Р*, 0.05 мл *кислоты серной разбавленной Р* и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем выпаривают на водяной бане, прибавляют 5 мл гептана к полученному остатку, нагревают до кипения и фильтруют горячий раствор. Охлаждают полученный раствор до комнатной температуры и образовавшиеся кристаллы промывают небольшими порциями *гептана Р* и сушат в сушильном шкафу.
Температура плавления *(2.2.14)* должна быть от 94 °С до 95 °С.

Динитробензойная кислота. $C_7H_4N_2O_6$. (M_r 212.1). *1031300*. [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. *1031301*.
Раствор 20 г/л в *96 % спирте Р*.

Динитробензол. $C_6H_4N_2O_4$. (M_r 168.1). *1031200*. [528-29-0]. 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. *1031201.*
Раствор 10 г/л в *96 % спирте Р.*

Динитрофенилгидразин. $C_6H_6N_4O_4$. (M_r 198.1). *1031500.* [119-26-6].
2,4-Динитрофенилгидразин.
Кристаллы красновато-оранжевого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 203 °С (метод мгновенного плавления).

Динитрофенилгидразина уксусно-хлороводородный раствор. *1031501.*
0.2 г *динитрофенилгидразина Р* растворяют в 20 мл *метанола Р*, прибавляют 80 мл смеси равных объемов *кислоты уксусной Р* и *кислоты хлороводородной Р1* и перемешивают.
Готовят непосредственно перед использованием.

Динитрофенилгидразина хлороводородный раствор. *1031502.*
0.50 г *динитрофенилгидразина Р* растворяют при нагревании в *кислоте хлороводородной разбавленной Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл, охлаждают и фильтруют. Готовят непосредственно перед использованием.

Динонилфталат. $C_{26}H_{42}O_4$. (M_r 418.6). *1031600.* [28553-12-0].
Бесцветная или светло-жёлтого 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 *динонилфталата Р* встряхивают с 25 мл *воды Р* в течение 1 мин. После разделения слоёв 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 пересчёте на кислоту фталевую).
Вода (2.5.12). Не более 0.1 %.

Диоксан. $C_4H_8O_2$. (M_r 88.1). *1032000.* [123-91-1].
1,4-Диоксан.
Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20}: около 1.03.

Температура затвердевания (2.2.18). От 9 °С до 11 °С.
Вода (2.5.12). 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 притёртой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1.5 см, заполняют полностью диоксаном и перемешивают. Выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно обнаруживаться окрашивание.
Диоксан, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Диоксана исходный раствор. *1032001.*
1.00 г *диоксана Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 50.0 мл (1.0 мг/мл).

Диоксана раствор. *1032002.*
50.0 мл *исходного раствора диоксана Р* доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл (0.5 мг/мл диоксана).

Диоксана раствор Р1. *1032003.*
10.0 мл *раствора диоксана Р* доводят *водой Р* до объёма 50.0 мл (0.1 мг/мл диоксана).

Ди(октадецил)-3,3'-тиодипропанат. $C_{42}H_{82}O_4S$. (M_r 683). *1031900.* [693-36-7].
Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, 96 % спирте 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). *1031800.*
Твердое воскообразное вещество 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). *1031700.* [1844-09-3].
Порошок белого цвета. Практически не растворим в воде.
Температура плавления: от 53 °С до 58 °С.

Дитизон. $C_{13}H_{12}N_4S$. (M_r 256.3). *1033900.* [60-10-6].
1,5-Дифенилтиокарбазон.
Порошок синевато-чёрного, или коричневато-чёрного, или чёрного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Хранят в защищённом от света месте.

Дитизона раствор. *1033901.*
Раствор 0.5 г/л в *хлороформе Р.*
Готовят непосредственно перед использованием.

Дитизона раствор Р2. *1033903.*
40.0 мг *дитизона Р* растворяют в *хлороформе Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл. 30.0 мл полученного раствора доводят *хлороформом Р* до объёма 100.0 мл. *Установка титра.* Количество *ртути(II) хлорида Р*, эквивалентное 0.1354 г $HgCl_2$, растворяют в смеси равных объёмов *кислоты серной разбавленной Р* и *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов *кислоты серной разбавленной Р* и *воды Р* до объёма 100.0 мл (раствор содержит 20 млн$^{-1}$ Hg^{2+}). 1.0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл *кислоты серной разбавленной Р*, 140 мл *воды Р* и 10 мл раствора 200 г/л *гидроксиламина гидрохлорида Р*. Титруют приготовленным раствором дитизона; после каждого прибавления титранта смесь встряхивают двадцать раз, к концу титрования смесь оставляют для разделения слоёв, затем отбрасывают хлороформный слой и продолжают титровать до получения синевато-зелёного окрашивания.
Количество ртути (Э) в миллиграммах, эквивалентное содержанию дитизона в одном миллилитре раствора, вычисляют по формуле: $Э = 20/V$, где V - объем раствора дитизона, израсходованный на титрование, в миллилитрах.

Дитизон Р1. $C_{13}H_{12}N_4S$. (M_r 256.3). *1105500.* [60-10-6]. 1,5-Дифенилтиокарбазон.
Содержит не менее 98.0 % $C_{13}H_{12}N_4S$.
Порошок синевато-чёрного, или коричневато-чёрного, или чёрного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Хранят в защищённом от света месте.

5,5'-Дитиобис(2-нитробензойная кислота). $C_{14}H_8N_2O_8S_2$. (M_r 396.4). *1097300.* [69-78-3]. 3-Карбокси-4-нитрофенилдисульфид. Реактив Эльмана. DTNB.
Порошок жёлтого цвета. Умеренно растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: около 242 °С.

Дитиол. $C_7H_8S_2$. (M_r 156.3). *1033800.* [496-74-2]. Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.
Кристаллы белого цвета, гигроскопичны. Растворим в метаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 30 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дитиола реактив. *1033801.*
К 1 г *дитиола Р* прибавляют 2 мл *кислоты тиогликолевой Р* и доводят раствором 20 г/л *натрия гидроксида Р* до объёма 250 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Дитиотреитол. $C_4H_{10}O_2S_2$. (M_r 154.2). *1098200.* [27565-41-9]. *трео*-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.
Игольчатые, слабо гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и этаноле.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дифениламин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169.2). *1032100.* [122-39-4].
Кристаллы белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 55 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Дифениламина раствор. *1032101.*
Раствор 1 г/л в *кислоте серной Р*.
Хранят в защищённом от света месте.

Дифениламина раствор Р1. *1032102.*
Раствор 10 г/л в *кислоте серной Р*.
Раствор должен быть бесцветным.

Дифениламина раствор Р2. *1032103.*
1 г *дифениламина Р* растворяют в 100 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и прибавляют 2.75 мл *кислоты серной Р*.
Раствор используют немедленно.

Дифениламрацен. $C_{26}H_{18}$. (M_r 330.4). *1032200.* [1499-10-1]. 9,10-Дифенилантрацен.
Кристаллический порошок от желтоватого до жёлтого цвета. Практически не растворим в воде.
Температура плавления: около 248 °С.

Дифенилбензидин. $C_{24}H_{20}N_2$. (M_r 336.4). *1032300.* [531-91-9]. *N,N'*-Дифенилбензидин. *N,N'*-Дифенилбифенил-4,4'-диамин.
Кристаллический порошок белого или белого с сероватым оттенком цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: около 248 °С.
Нитраты. 8 мг растворяют в охлаждённой смеси 5 мл *воды Р* и 45 мл *кислоты серной, свободной от азота Р*; полученный раствор должен быть бесцветным или слегка голубоватого цвета.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.
Хранят в защищённом от света месте.

Дифенилборной кислоты аминоэтиловый эфир. $C_{14}H_{16}BNO$. (M_r 225.1). *1032400.* [524-95-8].
Кристаллический порошок белого или слегка желтова-

того цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 193 °С.

Дифенилкарбазид. $C_{13}H_{14}N_4O$. (M_r 242.3). *1032500.* [140-22-7]. 1,5-Дифенилкарбондигидразид.
Кристаллический порошок белого цвета, постепенно розовеет на воздухе. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, 96 % спирте и кислоте уксусной ледяной.
Температура плавления: около 170 °С.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.
Хранят в защищённом от света месте.

Дифенилкарбазида раствор. *1032501.*
0.2 г *дифенилкарбазида Р* растворяют в 10 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и доводят объём раствора *этанолом Р* до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Дифенилкарбазон. $C_{13}H_{12}N_4O$. (M_r 240.3). *1032600.* [538-62-5]. 1,5-Дифенилкарбазон.
Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 157 °С, с разложением.

Дифенилкарбазон-ртутный реактив. *1032601.*
Раствор I. 0.1 г *дифенилкарбазона Р* растворяют в *этаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.
Раствор II. 1 г *ртути(III) хлорида Р* растворяют в *этаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.
Смешивают равные объемы растворов I и II.

Дифенилоксазол. $C_{15}H_{11}NO$. (M_r 221.3). *1032700.* [92-71-7]. 2,5-Дифенилоксазол.
Порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в диоксане и кислоте уксусной ледяной.
Температура плавления: около 70 °С.

$E^{1\%}_{1cm}$: 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. *1032800.* 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 147.0). *1027100.* [95-50-1]. 1,2-Дихлорбензол.
Бесцветная маслянистая жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле.

d^{20}_{20}: около 1.31.

Температура кипения: около 180 °С.

Дихлорофос. $C_4H_7Cl_2O_4P$. (M_r 221). *1101200.* [62-73-7]. 2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.
Жидкость от бесцветного до коричневато-жёлтого цвета. Растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

n^{25}_{D}: около 1.452.

Дихлоруксусная кислота. $C_2H_2Cl_2O_2$. (M_r 128.9). *1027000.* [79-43-6].
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом.

d^{20}_{20}: около 1.566.

n^{20}_{D}: около 1.466.

Температура кипения: около 193 °С.

Дихлоруксусной кислоты раствор. *1027001.*
67 мл *кислоты дихлоруксусной Р* доводят *водой Р* до объёма 300 мл и нейтрализуют *раствором аммиака Р* по *синей лакмусовой бумаге Р.* Охлаждают, прибавляют 33 мл *кислоты дихлоруксусной Р* и доводят *водой Р* до объёма 600 мл.

Дихлорфенолиндофенола натриевая соль. $C_{12}H_6Cl_2NNaO_2$, $2H_2O$. (M_r 326.1). *1027300.* [620-45-1].
Натрия 2,6-дихлор-*N*-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинонмоноимина дигидрат.
Порошок тёмно-зелёного цвета. Легко растворима в воде и этаноле. Водный раствор имеет тёмно-синюю окраску, которая при подкислении раствора переходит в розовую.

Дихлорфенолиндофенола титрованный раствор. *1027301.*
50.0 мг *дихлорфенолиндофенола натриевой соли Р* растворяют в 100.0 мл *воды Р* и фильтруют.
Установка титра. 20.0 мг *кислоты аскорбиновой Р* растворяют в 10 мл свежеприготовленного раствора 200 г/л *кислоты метафосфорной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до

250.0 мл. 5.0 мл полученного раствора быстро титруют приготовленным раствором дихлорфенолиндолфенола, 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 дихлорфенолиндолфенола разбавляют *водой Р* до получения раствора, 1 мл которого соответствует 0.1 мг кислоты аскорбиновой ($C_6H_8O_6$).
Срок хранения 3 сут.
Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Дихлорфлуоресцеин. $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$. (M_r 401.2). *1027200.* [76-54-0]. 2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидрокси-3-оксо-3*H*-ксантен-9-ил)бензойная кислота.
Порошок от желтовато-коричневого до жёлто-оранжевого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием раствора с желтовато-зелёной флуоресценцией.

Дихлорхинонхлоримид. $C_6H_2Cl_3NO$. (M_r 210.4). *1027400.* [101-38-2]. 2,6-Дихлор-*N*-хлор-1,4-бензохинонмоноимин.
Кристаллический порошок от светло-жёлтого до зеленовато-жёлтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 66 °С.

Дициклогексиламин. $C_{12}H_{23}N$. (M_r 181.3). *1027500.* [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 (2.2.18). От 0 °С до 1 °С.

Дициклогексилмочевина. $C_{13}H_{24}N_2O$. (M_r 224.4). *1027600.* [2387-23-7]. 1,3-Дициклогексилмочевина.
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления: около 232 °С.

Диэтаноламин. $C_4H_{11}NO_2$. (M_r 105.1). *1027800.* [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 (2.2.3). От 10.0 до 11.5. Измеряют pH раствора 50 г/л.
Диэтаноламин, используемый в испытании на щелочную фосфатазу, должен выдерживать следующее дополнительное требование.
Этаноламин. Не более 1.0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)*, используя в качестве внутреннего стандарта *3-аминопропанол Р*.
Раствор внутреннего стандарта. 1.00 г *3-аминопропанол Р* растворяют в *ацетоне Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10.0 мл.
Испытуемый раствор (a). 5.00 г *диэтиламина Р* растворяют в *ацетоне Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10.0 мл.
Испытуемый раствор (b). 5.00 г *диэтиламина Р* растворяют в *ацетоне Р*, прибавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до 10.0 мл.
Растворы сравнения. 0.50 г *этаноламина Р* растворяют в *ацетоне Р* и доводят объём 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 объём 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 х 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;
– температуру колонки поддерживают при 125 °С в течение 3 мин; а затем повышают температуру до 300 °С со скоростью 12 °С/мин;
– температура блока ввода проб 250 °С;
– температура детектора 280 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73.1). *1028000.* [109-89-7]. Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Имеет сильно щелочную реакцию, смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.71.

Температура кипения: около 55 °С.

Диэтиламиноэтилдекстран. *1028200.*
Анионообменная смола в форме гидрохлорида.
Порошок, образующий с водой гель.

N,N-Диэтиланилин. $C_{10}H_{15}N$. (M_r 149.2). *1028400.* [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 390.5). *1028100.* 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 (2.2.9). Около 80 мПа·с.

Диэтиленгликоль. $C_4H_{10}O_3$. (M_r 106.1). *1028300.* [111-46-6]. 2,2к-Оксидиэтанол.
Содержит не менее 99.5 % *(м/м)* $C_4H_{10}O_3$.
Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом.

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. $C_{10}H_{18}N_2O_4S$. (M_r 262.3). *1028600.* [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 защищённом от света месте.

Диэтилфенилендиамина сульфата раствор. *1028601.*
К 250 мл *воды Р* прибавляют 2 мл *кислоты серной 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 объёма 1000 мл.
Используют только бесцветный раствор.
Хранят в прохладном защищённом от света месте.
Срок хранения 1 мес.

N,N-Диэтилэтан-1,2-диамин. *1028500.* [100-36-7]. См. *N,N-диэтилэтилендиамин Р.*

N,N-Диэтилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (M_r 116.2). *1028500.* [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}: 0.827.

Температура кипения: от 145 °С до 147 °С.
Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 0.500 г.

Диэтокситетрагидрофуран. $C_8H_{16}O_3$. (M_r 160.2). *1027900.* [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 % спирте и большинстве других органических растворителей.

d_{20}^{20}: около 0.98.

n_D^{20}: около 1.418.

Докузат натрия. *1034100.* [577-11-7]. См. статью *Докузат натрия.*

Дотриаконтан. $C_{32}H_{66}$. (M_r 450.9). *1034200.* [544-85-4]. *н*-Дотриаконтан.
Пластинки белого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в гексане.
Температура плавления: около 69 °С.
Примеси. Не более 0.1 % примесей с временем удерживания, характерным для α-токоферола ацетата; определение проводят методом газовой хроматографии в соответствии с указаниями в статье *α-Токоферола ацетат.*

Желатин. *1040000.* [9000-70-8]. См. статью *Желатин.*

Желатин гидролизованный. *1040100.*
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.

Железа(II) аммония сульфат. $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2,6H_2O$. (M_r 392.2). *1038200.* [7783-85-9]. Железа(II) диаммония дисульфата гексагидрат.
Кристаллы бледного голубовато-зеленоватого цвета или гранулы. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Хранят в защищённом от света месте.

Железа(III) аммония сульфат. $FeNH_4(SO_4)_2, 12H_2O$. (M_r 482.2). *1037700.* [7783-83-7]. Железа(III) аммония дисульфата додекагидрат.
Кристаллы бледно-фиолетового цвета, выцветающие на воздухе. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Железа(III) аммония сульфата раствор Р2. *1037702.*
Раствор 100 г/л.
При необходимости перед использованием фильтруют.

Железа(III) аммония сульфата раствор Р5. *1037704.*
Встряхивают 30.0 г *железа(III) аммония сульфата Р* с 40 мл *кислоты азотной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл. Если раствор мутный, его центрифугируют или фильтруют.
Хранят в защищённом от света месте.

Железа(III) аммония сульфата раствор Р6. *1037705.*
20 г *железа(III) аммония сульфата Р* растворяют в 75 мл *воды Р*, прибавляют 10 мл 2.8 % (об/об) раствора *кислоты серной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Железа(III) нитрат. $Fe(NO_3)_3,9H_2O$. (M_r 404). *1106100.* [7782-61-8]. Железа(III) нитрата нонагидрат.
Содержит не менее 99.0 % *(м/м)* $Fe(NO_3)_3,9H_2O$.
Кристаллы или кристаллическая масса светло-розового цвета. Очень легко растворим в воде.
Свободная кислота: не более 0.3 % (в виде HNO_3).

Железа(III) сульфат. $Fe_2(SO_4)_3\ H_2O$. *1037900.* [10028-22-5]. Железа(III) сульфата моногидрат.
Порошок желтовато-белого цвета, сильно гигроскопичен, разлагается на воздухе. Мало растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищённом от света месте.

Железа(III) хлорид. $FeCl_3,6H_2O$. (M_r 270.3). *1037800.* [10025-77-1]. Железа(III) хлорида гексагидрат.
Кристаллическая масса жёлто-оранжевого или коричневого цвета, расплывающаяся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Под действием света железа(III) хлорид и его растворы частично восстанавливаются.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Железа(III) хлорида раствор Р1. *1037801.*
Раствор 105 г/л.

Железа(III) хлорида раствор Р2. *1037802.*
Раствор 13 г/л.

Железа(III) хлорида раствор Р3. *1037803.*
2.0 г *железа(III) хлорида Р* растворяют в *этаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Железа(III) хлорида и сульфаминовой кислоты реактив. *1037804.*
Раствор содержит 10 г/л *железа(III) хлорида Р* и 16 г/л *кислоты сульфаминовой Р.*

Железа(II) сульфат. *1038300.* [7782-63-0]. См. статью *Железа сульфат.*

Железа(II) сульфата раствор Р2. *1038301.*
0.45 г *железа(III) сульфата Р* растворяют в 50 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Железа салицилата раствор. *1046700.*
0.1 г *железа(III) аммония сульфата Р* растворяют в смеси 2 мл *кислоты серной разбавленной Р* и 48 мл *воды Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл. К полученному раствору прибавляют 50 мл раствора 11.5 г/л *натрия салицилата Р*, 10 мл *кислоты уксусной разбавленной Р*, 80 мл раствора 136 г/л *натрия ацетата Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищённом от света месте.

Железо. Fe. (A_r 55.85). *1046600.* [7439-89-6].
Порошок серого цвета или проволока. Растворимо в разбавленных минеральных кислотах.

Желудочный искусственный сок. *1039900.*
2.0 г *натрия хлорида Р* и 3.2 г *пепсина порошка Р* растворяют в *воде Р*, прибавляют 80 мл *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл.

Заменитель тромбоцитов. *1066400.*
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 °С. Срок хранения 6 нед.

Изатин. $C_8H_5NO_2$. (*M*, 147.1). *1046800.* [91-56-5]. Индолин-2,3-дион.
Мелкие кристаллы желтовато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, 96 % спирте и эфире, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием фиолетового окрашивания, переходящего при стоянии в жёлтое.
Температура плавления: около 200 °С, с частичной сублимацией.
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %.

Изатина реактив. *1046801.*
6 мг *железа(III) сульфата Р* растворяют в 8 мл *воды Р*, прибавляют при перемешивании 50 мл *кислоты серной Р*; к полученному раствору прибавляют 6 мг *изатина Р* и перемешивают до растворения.
Раствор должен быть светло-жёлтого цвета, но не должен иметь оранжевый или красный цвет.

Изоамиловый спирт. $C_5H_{12}O$. (*M*, 88.1). *1046900.* [123-51-3]. 3-Метилбутан-1-ол.
Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура кипения: около 130 °С.

Изоандростерон. $C_{19}H_{30}O_2$. (*M*, 290.4). *1107100.* [481-29-8]. Эпиандростерон.
3β-Гидрокси-5α-андростан-17-он.
Порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях.
Температура плавления: от 172 °С до 174 °С.

$[\alpha]_D^{20}$: +88. Определение проводят, используя раствор 20 г/л в *метаноле Р*.
ΔA (2.2.41): 14.24 x 10^3. Определение проводят при длине волны 304 нм, используя раствор 1.25 г/л.

Изоментол. $C_{10}H_{20}O$. (*M*, 156.3). *1047000.* [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 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: (+)-*Изоментол*: около +24. Определение проводят, используя раствор 100 г/л в *96 % спирте 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*, 154.2). *1047100.* (1*R*)-*цис*-*п*-Ментан-3-он. (1*R*)-*цис*-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.
Содержит различные количества ментона.
Бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствие указаниям в статье *Масло мяты перечной*, с использованием (+)-изоментона, в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 80.0 % суммы площадей всех пиков.

Изопропиламин. C_3H_9N. (*M*, 59.1). *1119800.* [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.

Изопропилмиристат. *1047200.* [110-27-0]. См. статью *Изопропилмиристат.*

4-Изопропилфенол. $C_9H_{12}O$. (*M*, 136.2). *1047300.* [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*, 68.1). *1045400.* [288-32-4].
Кристаллический порошок белого цвета; растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 90 °С.

Иминодибензил. $C_{14}H_{13}N$. (*M*, 195.3). *1045500.* [494-19-9]. 10,11-Дигидродибенз[*b,f*]азепин.

Кристаллический порошок бледно-жёлтого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне.
Температура плавления: около 106 °С.

Индигокармин. $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$. (*M*, 466.3). *1045600.* [860-22-0].
Показатель Шульца №. 1309. Индекс цветности № 73015. Динатрия 3,3'-диоксо-2,2'-бисиндолиден-5,5'-дисульфонат. Е 132.
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 % спирте. Осаждается из водного раствора натрия хлоридом.

Индигокармина раствор. *1045601.*
0.2 г *индигокармина Р* растворяют в смеси 10 мл *кислоты хлороводородной Р* и 990 мл раствора 200 г/л *кислоты серной, 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 *кислоты серной, свободной от азота, Р* и нагревают до кипения. Синее окрашивание раствора должно исчезнуть в течение 1 мин.

Индигокармина раствор Р1. *1045602.*
4 г *индигокармина Р* растворяют в *воде Р*, прибавляя воду отдельными порциями до объема 900 мл, затем прибавляют 2 мл *кислоты серной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл.
Установка титра. 10.0 мл *стандартного раствора нитрата (100 млн$^{-1}$ 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 *кислоты серной Р*. Полученный раствор немедленно титруют приготовленным *раствором индигокармина Р1* до получения стабильной синей окраски.
Объем миллилитра *(n)*, израсходованный на титрование, соответствует 1 мг NO_3.

Индометацин. *1101500.* [53-86-1]. См. статью *Индометацин.*

Индофеноловый синий. $C_{18}H_{16}N_2O$. (*M*, 276.3). *1045700.* [132-31-0]. Показатель Шульца №. 939. Индекс цветности №. 49700. *N*-[4-(Диметиламино)фенил]}-1,4-нафтохинонмоноимин.
Порошок фиолетово-чёрного цвета. Практически не растворим в воде.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель G Р*. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0.1 г/л в *метиленхлориде Р* 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. *1085400.*
Смола в протонированной форме с группами кислоты сульфоновой, присоединенными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно сшитого 8 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул шарообразной 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 находится 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.* В качестве индикатора используют 0.1 мл *раствора метилового оранжевого Р.* Если смола находится в натриевой форме или нуждается в регенерации, через колонку медленно пропускают около 100 мл смеси равных объемов *кислоты хлороводородной Р1* и *воды Р*, а затем промывают *водой Р*, как описано выше.

Йод. *1045800.* [7553-56-2]. См. статью *Йод.*

Йода раствор Р1. *1045801.*
К 10.0 мл *0.05 М раствора йода* прибавляют 0.6 г *калия йодида Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор Р2. *1045802.*
К 10.0 мл *0.05 М раствора йода* прибавляют 0.6 г *калия йодида Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор Р3. *1045803.*
2.0 мл *раствора йода Р1* доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор Р4. *1045806.*
14 г *йода Р* растворяют в 100 мл раствора 400 г/л *калия йодида Р*, прибавляют 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Хранят в защищённом от света месте.

Йода раствор спиртовый. *1045804.*
Раствор 10 г/л в *96 % спирте Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

Йода раствор в хлороформе. *1045805.*
Раствор 5 г/л в *хлороформе Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

Йодкрахмальная бумага. *1085101.*
Полоски фильтровальной бумаги погружают в 100 мл *раствора крахмала, свободного от йодидов, Р*, содержащий 0.1 г *калия йодата Р.* Избыток жидкости удаляют. Сушат в защищённом от света месте.

Йода бромид. IBr. (M_r 206.8). *1045900.* [7789-33-5].
Кристаллы от синевато-чёрного до коричневато-чёрного цвета. Легко растворим в воде, 96 % спирте и кислоте уксусной ледяной.
Температура кипения: около 116 °С.
Температура плавления: около 40 °С.
Хранят в прохладном защищённом от света месте.

Йода бромида раствор. *1045901.*
20 г *йода бромида Р* растворяют в *кислоте уксусной ледяной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.
Хранят в защищённом от света месте.

Йода(V) оксид перекристаллизированный. I_2O_5. (M_r 333.8). *1046000.* [12029-98-0]. Йода пентоксид. Йодный ангидрид.
Содержит не менее 99.5 % I_2O_5.
Кристаллический порошок белого цвета или гранулы от белого до серовато-белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде с образованием HIO_3.
Стабильность при нагревании. 2 г, йода(V) оксида 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(V) оксида перекристаллизированного растворяют в 50 мл *воды Р*, прибавляют 3 г *калия йодида Р* и 10 мл *кислоты хлороводородной 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 I_2O_5.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищённом от света месте.

2-Йодбензойная кислота. $C_7H_5IO_2$. (M_r 248.0). *1046100.* [88-67-5].
Кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Мало растворима в воде, растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: около 160 °С.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *целлюлозу для хроматографии* F_{254} *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 объёма 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей *вода Р – кислота уксусная 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. $C_9H_8INO_3,2H_2O$.
(M_r 341.1). *1046200.* [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 (2.5.12). От 9 % до 13 %. Определение проводят из 1.000 г.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *целлюлозу для хроматографии* F_{254} *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 объёма 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей *вода Р – кислота уксусная 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 127.9). *1098900.* [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 защищённом от света месте.

Йодная кислота. H_5IO_6. (*M*$_r$ 227.9). *1108900.* [10450-60-9].
Кристаллы. Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: около 122 °С.

Йодной и уксусной кислоты раствор. *1063000.*
0.446 г *натрия перйодата Р* растворяют в 2.5 мл раствора 25 % *(об/об) кислоты серной Р* и доводят объём раствора *кислотой уксусной ледяной Р* до 100.0 мл.

Йодплатината реактив. *1046300.*
К 3 мл раствора 100 г/л *кислоты хлорплатиновой Р* прибавляют 97 мл *воды Р* и 100 мл раствора 60 г/л *калия йодида Р*.
Хранят в защищённом от света месте.

Йодсернистый реактив. *1046400.*
Устройство для приготовления реактива, состоящее из круглодонной колбы вместимостью 3000-4000 мл 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 (*2.5.12, определение воды*). 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. $C_2H_3IO_2$. (*M*$_r$ 185.9). *1107000.* [64-69-7].
Бесцветные или белого цвета кристаллы. Растворима в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: от 82 °С до 83 °С.

5-Йодурацил. $C_4H_3IN_2O_2$. (*M*$_r$ 238.0). *1046500.* [696-07-1]. 5-Йод-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.
Температура плавления: около 276 °С, с разложением.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Йодоксиуридин*. На хроматографическую пластинку наносят 5 мкл раствора 0.25 г/л; на полученной хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

Йодэтан. C_2H_5I. (*M*$_r$ 155.9). *1099100.* [75-03-6].
Жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета, под действием воздуха и света темнеет. Смешивается с 96 % спиртом 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*$_r$ 112.4). *1014100.* [10108-64-2].
Блестящий металл серебристо-белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в кислоте азотной и горячей кислоте хлороводородной.

Казеин. *1016600.* [9000-71-9].
Смесь родственных фосфопротеинов, полученных из молока.
Аморфный порошок или гранулы белого цвета. Очень мало растворим в воде и неполярных органических растворителях, растворим в кислоте хлороводородной 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. *1069900.* [298-14-6]. См. *Калия гидрокарбонат Р*.

Калия бикарбоната раствор насыщенный, метанольный. *1069901.*
См. *Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный Р*.

Калия бромат. $KBrO_3$. (M_r 167.0). *1068700.* [7758-01-2].
Кристаллы или гранулированный порошок белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Калия бромид. *1068800.* [7758-02-3]. См. статью *Калия бромид.*
Калия бромид, используемый в инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (2.2.24), 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 $см^{-1}$ до 620 $см^{-1}$. Не должен иметь максимумов с поглощением более 0.02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 $см^{-1}$ и 1630 $см^{-1}$.

Калия гидрокарбонат. $KHCO_3$. (M_r 100.1). *1069900.* [298-14-6]. Калия бикарбонат.
Прозрачные бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный. *1069901.*
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. *1070300.* [1310-58-3]. См. статью *Калия гидроксид.*

Калия гидроксида 2 М раствор спиртовый. *1070301.*
12 г *калия гидроксида Р* растворяют в 10 мл *воды Р* и доводят объём раствора *96 % спиртом Р* до 100 мл.

Калия гидроксида 0.5 М раствор спиртовый (10 %, *об/об*). *1070302.*
28 г *калия гидроксида Р* растворяют в 100 мл *96 % спирта Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл.

Калия гидроксида раствор спиртовый. *1070303.*
3 г *калия гидроксида Р* растворяют в 5 мл *воды Р* и доводят объём раствора 96 % *спиртом, свободным от альдегидов, Р* до 100 мл. Декантируют прозрачный раствор. Раствор должен быть почти бесцветным.

Калия гидроксида раствор спиртовый Р1. *1070304.*
6.6 г *калия гидроксида Р* растворяют в 50 мл *воды Р* и доводят объём раствора *этанолом Р* до 1000 мл.

Калия гидросульфат. $KHSO_4$. (M_r 136.2). *1070100.* [7646-93-7]. Калия бисульфат.
Прозрачные, бесцветные, гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием сильно кислого раствора.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия гидротартрат. $C_4H_5KO_6$. (M_r 188.2). *1070200.* [868-14-4]. Калия гидро(*2R,3R*)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диоат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные, слегка матовые кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Калия гидрофосфат. K_2HPO_4. (M_r 174.2). *1033000.* [7758-11-4]. Дикалия гидрофосфат.
Кристаллический порошок белого цвета, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия гидрофталат. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204.2). *1070000.* [877-24-7]. Калия гидробензол-1,2-дикарбоксилат.
Кристаллы белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Калия гидрофталата 0.2 М раствор. *1070001.*
Раствор *калия гидрофталата Р* содержит 40.84 г калия гидрофталата в пересчете на $C_8H_5KO_4$ в 1000 мл.

Калия дигидрофосфат. *1069600.* [7778-77-0]. См. статью *Калия дигидрофосфат.*

Калия дигидрофосфата 0.2 М раствор. *1069601.*
Раствор *калия дигидрофосфата Р* содержит 27.22 г в пересчете на KH_2PO_4 в 1000.0 мл.

Калия дихромат. $K_2Cr_2O_7$. (M_r 294.2). *1069500.* [7778-50-9]. Калия бихромат.
Калия дихромат, используемый для калибровки спектрофотометров *(2.2.25),* должен содержать не менее 99.9 % $K_2Cr_2O_7$ в пересчёте на сухое вещество, высушенное при температуре 130 °С.
Кристаллы оранжево-красного цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Количественное определение. 1.000 г калия дихрома-

та растворяют в *воде Р* и доводят объём 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 *кислоты хлороводородной Р* в 100 мл *воды Р*. Колбу закрывают пробкой, выдерживают в защищённом 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. *1069501.*
Раствор 106 г/л.

Калия дихромата раствор Р1. *1069502.*
Раствор 5 г/л.

Калия йодат. KIO_3. (M_r 214.0). *1070400.* [7758-05-6]. Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде.

Калия йодид. *1070500.* [7681-11-0]. См. статью *Калия йодид.*

Калия йодида раствор. *1070502.*
Раствор 166 г/л.

Калия йодида йодированный раствор. *1070503.*
2 г *йода Р* и 4 г *калия йодида Р* растворяют в 10 мл *воды Р*, после полного растворения доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Калия йодида насыщенный раствор. *1070504.*
Насыщенный раствор *калия йодида Р* в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, должен содержать нерастворённые кристаллы.
0.5 мл насыщенного раствора калия йодида смешивают с 30 мл смеси *хлороформ Р - кислота уксусная 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 защищённом от света месте.

Калия йодовисмутата раствор. *1070600.*
К 0.85 г *висмута нитрата основного Р* прибавляют 40 мл *воды Р*, 10 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и 20 мл раствора 400 г/л *калия йодида Р.*

Калия йодовисмутата раствор Р1. *1070601.*
100 г *кислоты винной 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 защищённом от света месте.

Калия йодовисмутата раствор Р2. *1070602.*
Исходный раствор. Суспендируют 1.7 г *висмута нитрата основного Р* и 20 г *кислоты винной 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 исходного раствора с 15 мл *воды Р.*

Калия йодовисмутата раствор разбавленный *1070603.*
100 г *кислоты винной Р* растворяют в 500 мл *воды Р* и прибавляют 50 мл *раствора калия йодовисмутата Р1.*
Хранят в защищённом от света месте.

Калия карбонат. K_2CO_3. (M_r 138.2). *1068900.* [584-08-7]. Дикалия карбонат.
Гранулированный порошок белого цвета; гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия-натрия тартрат. $C_4H_4KNaO_6,4H_2O$. (M_r 282.2). *1083500.* [6381-59-5]. Калия-натрия тартрата тетрагидрат.
Бесцветные призматические кристаллы. Очень легко растворим в воде.

Калия нитрат. KNO_3. (M_r 101.1). *1070700.* [7757-79-1].
Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде.

Калия перйодат. KIO_4. (M_r 230.0). *1070800.* [7790-21-8].
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Калия феррипериодата раствор. *1070801.*
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 объёма 50 мл.

Калия перманганат. *1070900.* [7722-64-7]. См. статью *Калия перманганат.*

Калия перманганата раствор в кислоте фосфорной. *1070901.*
3 г *калия перманганата P* растворяют в смеси 15 мл *кислоты фосфорной P* и 70 мл *воды P*, доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.

Калия перманганата раствор. *1070902.*
Раствор 30 г/л.

Калия перренат. $KReO_4$. (M_r 289.3). *1071000.* [10466-65-6].
Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, метаноле и пропиленгликоле.

Калия персульфат. $K_2S_2O_8$. (M_r 270.3). *1071100.* [7727-21-1]. Дикалия пероксидисульфат.
Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте. Водные растворы разлагаются при комнатной температуре, быстрее - при нагревании.
Хранят в прохладном месте.

Калия пироантимонат. $K[Sb(OH)_6]$. (M_r 262.9). *1071300.* [12208-13-8]. Калия гексагидроксоантимонат.
Кристаллы или кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде.

Калия пироантимоната раствор. *1071301.*
2 г *калия пироантимоната P* растворяют в 95 мл горячей *воды P*, быстро охлаждают, прибавляют раствор, содержащий 2.5 г *калия гидроксида P* в 50 мл *воды P*, и 1 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P*. Выдерживают в течение 24 ч, фильтруют и доводят *водой P* до объёма 150 мл.

Калия плюмбита раствор. *1071200.*
1.7 г *свинца(II) ацетата P*, 3.4 г *калия цитрата P* и 50 г *калия гидроксида P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Калия сульфат. K_2SO_4. (M_r 174.3). *1033100.* [7778-80-5]. Дикалия сульфат.
Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Калия тартрат. $C_4H_4K_2O_6,{}^1/_2H_2O$. (M_r 235.3). *1071400.* [921-53-9]. Дикалия(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутан-1,4-дикарбоксилата полугидрат.
Гранулированный порошок или кристаллы белого цвета. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Калия тетрайодомеркурата раствор. *1071500.*
1.35 г *ртути(II) хлорида P* растворяют в 50 мл *воды P*, прибавляют 5 г *калия йодида P* и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.

Калия тетрайодомеркурата щелочной раствор. *1071600.*
11 г *калия йодида P* и 15 г *ртути(II) йодида P* растворяют в *воде P*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с раствором 250 г/л *натрия гидроксида P* (1:1).

Калия тетраоксалат. $C_4H_3KO_8,2H_2O$. (M_r 254.2). *1071700.* [6100-20-5]. Калия тетраоксалата дигидрат.
Кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в 96 % спирте.

Калия тиоцианат. KSCN. (M_r 97.2). *1071800.* [333-20-0].
Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия тиоцианата раствор. *1071801.*
Раствор 97 г/л.

Калия феррицианид. $K_3[Fe(CN)_6]$. (M_r 329.3). *1069700.* [13746-66-2]. Калия гексацианоферрат(III).
Кристаллы красного цвета. Легко растворим в воде.

Калия феррицианида раствор. *1069701.*
Промывают 5 г *калия феррицианида P* небольшим количеством *воды P*, растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Калия ферроцианид. $K_4[Fe(CN)_6],3H_2O$. (M_r 422.4). *1069800.* [14459-95-1]. Калия гексацианоферрата(II) тригидрат.
Прозрачные кристаллы жёлтого цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Калия ферроцианида раствор. *1069801.*
Раствор 53 г/л.

Калия хлорат. $KClO_3$. (M_r 122.6). *1069000.* [3811-04-9].
Порошок или гранулы, или кристаллы белого цвета. Растворим в воде.

Калия хлорид. *1069100.* [7447-40-7]. См. статью *Калия хлорид.*

Калия хлорид, используемый для инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (2.2.24), 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 $см^{-1}$ до 620 $см^{-1}$. Не должен иметь максимумов с поглощением более 0.02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 $см^{-1}$ и 1630 $см^{-1}$.

Калия хлорида 0.1 М раствор. *1069101.*
Раствор *калия хлорида Р* содержит 7.46 г KCl в пересчете на KCl в 1000 мл.

Калия хромат. K_2CrO_4. (M_r 194.2). *1069200.* [7789-00-6]. Дикалия хромат.
Кристаллы жёлтого цвета. Легко растворим воде.

Калия хромата раствор. *1069201.*
Раствор 50 г/л.

Калия цианид. KCN. (M_r 65.1). *1069400.* [151-50-8].
Кристаллический порошок или масса, или гранулы белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Калия цианида раствор. *1069401.*
Раствор 100 г/л.

Калия цитрат. *1069300.* [6100-05-6]. См. статью *Калия цитрат.*

Кальконкарбоновая кислота.
$C_{21}H_{14}N_2O_7S,3H_2O$. ($M_r$ 492.5). *1015300.* [3737-95-9]. 2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо)нафталин-3-карбоновой кислоты тригидрат.
Порошок коричневато-чёрного цвета. Мало растворима в воде, очень мало растворима в ацетоне и 96 % спирте, умеренно растворима в разбавленных растворах натрия гидроксида.

Кальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь. *1015301.*
Смешивают одну часть *кальконкарбоновой 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 динатрия эдетата* вновь появляется голубое окрашивание.

Кальция гидроксид. $Ca(OH)_2$. (M_r 74.1). *1015000.* [1305-62-0]. Кальция дигидроксид.
Порошок белого цвета. Почти полностью растворим в 600 частях воды.

Кальция гидроксида раствор. *1015001.*
Свежеприготовленный насыщенный раствор.

Кальция карбонат. *1014500.* [471-34-1]. См. статью *Кальция карбонат.*

Кальция карбоната Р1. *1014501.*
Должен выдерживать требования для *кальция карбоната Р* и следующее дополнительное требование
Хлориды (2.4.4). Не более 50 $млн^{-1}$.

Кальция лактат. *1015100.* [41372-22-9]. См. статью *Кальция лактат пентагидрат.*

Кальция сульфат. $CaSO_4,^1/_2H_2O$. (M_r 145.1). *1015200.* [10034-76-1]. Кальция сульфата полугидрат.
Порошок белого цвета. Растворим примерно в 1500 частях воды, практически не растворим в 96 % спирте. При смешивании с водой, масса которой равна половине массы кальция сульфата, порошок быстро затвердевает, превращаясь в твердую пористую массу.

Кальция сульфата раствор. *1015201.*
5 г *кальция сульфата Р* взбалтывают со 100 мл *воды Р* в течение 1 ч и фильтруют.

Кальция хлорид. *1014600.* [10035-04-8]. См. статью *Кальция хлорид.*

Кальция хлорида раствор. *1014601.*
Раствор 73.5 г/л.

Кальция хлорида 0.01 М раствор. *1014602.*
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. *1014603.*
2.94 г *кальция хлорида Р* растворяют в 900 мл *воды Р,* устанавливают pH раствора в пределах от 6.0 до 6.2 и доводят объем раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Кальция хлорид Р1. $CaCl_2,4H_2O$. (M_r 183.1). *1014700.*

Кальция хлорида тетрагидрат.
Содержит не более 0.05 млн$^{-1}$ Fe.

Кальция хлорид безводный. $CaCl_2$. (*M*$_r$ 111.0). *1014800.* [10043-52-4].
Содержит не менее 98.0 % $CaCl_2$ в пересчете на сухое вещество.
Гранулы белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле.
Потеря в массе при высушивании (2.2.32). 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. *1104500.*
Измельченный эндосперм фруктовых косточек *Ceratonia siliqua L. Taub.*
Порошок белого цвета, содержащий от 70 % до 80 % растворимой в воде смолы, состоящей в основном из галактоманногликона.

Камфора. *1113000.* [76-22-2]. См. статью *Камфора рацемическая.*
Камфора, используемая в газовой хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определние. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло лавандовое.*
Испытуемый раствор. 10 г/л раствор в *гексане Р.*
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков, за исключением пика гексана.

(1S)-(+)10-Камфоросульфоновая кислота. $C_{10}H_{16}O_4S$. (*M*$_r$ 232.3). *1104100.* [3144-16-9]. (1*S*,4*R*)-(+)-2-Оксо-10-борнсульфоновая кислота. [(1*S*)-7,7-Диметил-2-оксобицикло[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-кам-форосульфоновой кислоты.
Температура плавления: около 194 °С, с разложением.

$[\alpha]_D^{20}$: +20 ± 1. Определение проводят, используя раствор 43 г/л в *воде Р.*

ΔA *(2.2.41)*: 10.2 x 10^3. Определение проводят при длине волны 290.5 нм, используя раствор 1.0 г/л.

Каолин легкий. *1047400.* [1332-58-7].
Очищенный природный алюмосиликат гидратированный. Содержит подходящий диспергатор.
Легкий порошок 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 пирофосфата 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. *1024700.* См. *Деканол Р.*

Карбазол. $C_{12}H_9N$. (*M*$_r$ 167.2). *1015400.* [86-74-8]. Дибензопиррол.
Кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, мало растворим в этаноле.
Температура плавления: около 245 °С.

Карбомер. *1015500.* [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 x 10^6.
pH (2.2.3). Около 3. Измеряют pH суспензии 10 г/л.

Карбофенотион. $C_{11}H_{16}ClO_2PS_3$. (*M*$_r$ 342.9). *1016200.* [786-19-6]. *O,O*-Диэтил-*S*-[[(4-хлорфенил)тио]метил]-фосфордитиоат.
Жидкость желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

d_4^{25}: около 1.27.

Для монографии *Ланолин* может быть использован сертифицированный раствор сравнения (10 нг/мкл в изооктане).

Карвакрол. $C_{10}H_{14}O$. (*M*, 150.2). *1016400.* [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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28) в соответствии с* указаниями в статье *Масло мяты перечной.*
Испытуемый раствор. 0.1 г растворяют в 10 мл *ацетона Р.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь основного пика должна быть не менее 95.0 % суммы площадей всех пиков, за исключением пика ацетона.

Карвон. $C_{10}H_{14}O$. (*M*, 150.2). *1016500.* [2244-16-8]. *(S)-п*-Мента-6,8-диен-2-он. (+)-2-Метил-5-(1-метилэтенил) циклогекс-2-енон.
Жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной,* используя карвон в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Катехин. $C_{15}H_{14}O_6 \times H_2O$. (*M*, 290.3, для безводного). *1119000.* [154-23-4]. (+)-(2*R*,3*S*)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-хромен-3,5,7-триол. Катехол. Цианиданол. Цианидол.

Катионит слабоосновный. *1096000.* См. *Катионит слабый .*

Катионит слабый. *1096000.*
Смола полиметакриловая, слабокислая, содержащая карбоксильные группы в протонированной форме.
Размер частиц: от 75 мкм до 160 мкм.
Используемые пределы pH: от 5 до 14.
Максимальная температура использования 120 °С.

Катионообменная смола. *1016700.*
Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Катионообменная смола Р1. *1121900.*
Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 4 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Катионообменная смола сильная (кальциевая форма). *1104600.*
Смола в кальциевой форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола. Размер частиц указывают после названия реактива в частных статьях.

Католит для изолектрофокусировки pH от 3 до 5. *1113100.* 0.1 М раствор β-аланина.
8.9 г *β-аланина Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Кетостеариловый спирт. *1017500.* [67762-27-0]. См. статью *Спирт кетостеариловый.*

Кизельгур G. *1047600.*
Состоит из кизельгура, обработанного кислотой хлороводородной и кальцинированного прибавлением около 15 % кальция сульфата полугидрата.
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 Р.*
pH (2.2.3). От 7 до 8. Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г с 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* в течение 5 мин.
Хроматографическая разделяющая способность. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27).* 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 °С до 105 °С в течение 5 мин. На хроматограмме должны обнаруживаться четыре чётких, хорошо разделённых без «хвостов», пятна.

Кизельгур для хроматографии. *1047500.*
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 х 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 (2.2.2, метод II). Элюат, полученный при испытании на скорость фильтрации, должен быть бесцветным.
Кислотность или щелочность. К 1.00 г прибавляют 10 мл *воды P*, энергично взбалтывают и выдерживают в течение 5 мин. Суспензию фильтруют через фильтр, предварительно промытый горячей *водой P* до нейтральной реакции в промывной воде. К 2.0 мл фильтрата прибавляют 0.05 мл *раствора метилового красного P;* раствор должен иметь жёлтое окрашивание. К 2.0 мл фильтрата прибавляют 0.05 мл *раствора фенолфталеина P*1; допускается слабо розовое окрашивание раствора.
Водорастворимые вещества. 10.0 г помещают в хроматографическую колонку размером 0.25 м * 10 мм, элюируют *водой P*, 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 (2.4.9). Не более 0.02 % (200 млн$^{-1}$). К 0.50 г прибавляют 10 мл смеси равных объемов *кислоты хлороводородной P1* и *воды P*, 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 °С) вещество не должно иметь коричневую или чёрную окраску.

Кислород. O_2. (M_r 32.00). *1108800.*
Содержит не менее 99.99 % (об/об) O_2.
Азот и аргон: не более 100 млн$^{-1}$.
Углерода диоксид: не более 10 млн$^{-1}$.
Углерода монооксид: не более 5 млн$^{-1}$.

Кислотный синий 83. $C_{45}H_{44}N_3NaO_7S_2$. (M_r 826). *1012200.* [6104-59-2].
Цветной индекс № 42660. Бриллиантовый синий Р. Кумасси бриллиантовый синий Р 250.
Порошок коричневого цвета. Не растворим в холодной воде, мало растворим в кипящей воде и этаноле, растворим в кислоте серной, кислоте уксусной ледяной и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Кумасси красящий раствор. *1012201.*
Раствор 1.25 г/л *кислотного синего 83 P* в смеси растворителей *кислота уксусная ледяная P – метанол P – вода P* (1:4:5). Фильтруют.

Обесцвечивающий раствор. *1012202.*
Смесь растворителей *кислота уксусная ледяная P – метанол P – вода P* (1:4:5).

Кислотный синий 90. $C_{47}H_{48}N_3NaO_7S_2$. (M_r 854). *1001300.* [6104-58-1].
Цветной индекс № 42655.
Натрий [4-[[4-[(4-этокси-фенил)амино]фенил][[4-(этил)(3-сульфонат-бензил) амино] фенил] метилен]цикло-гекса-2,5-диен-1-илиден] (этил)-(3-сульфонатобензил)аммоний.
Порошок тёмно-коричневого цвета с фиолетовым блеском и с вкраплёнными частицами, имеющих металлический блеск. Растворим в воде и этаноле.

$E^{1\%}_{1см}$: более 500 в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят при длине волны 577 нм, используя раствор 0.01 г/л в буферном растворе с pH 7.0.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 5.0 %. 0.500 г сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Кислотный синий 92. $C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3$. ($M_r$ 696). *1001400.* [3861-73-2].
Цветной индекс № 13390.
Кумасси синий. Аназолен-натрий. Тринатрия 8-гидрокси-4'-(фениламино)азонафталин-3,5',6-трисульфонат.
Кристаллы тёмно-синего цвета. Мало растворим в 96 % спирте, растворим в воде, в ацетоне и моноэтиловом эфире этиленгликоля.

Кислотного синего 92 раствор. *1001401.*
0.5 г *кислотного синего 92 P* растворяют в смеси 10 мл *кислоты уксусной ледяной P*, 45 мл *96 % спирта P* и 45 мл *воды P*.

Клобетазола пропанат. $C_{25}H_{32}ClFO_5$. (M_r 467.0). *1097700.* [25122-46-7].
21-Хлор-9-фтор-11β,17-дигидрокси-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион-17-пропанат.
Кристаллический порошок белого цвета. Не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и ацетоне.

$[\alpha]_D^{20}$: около +104. Определение проводят в диоксане.

Температура плавления: около 196 °С.

Кобальта нитрат. $Co(NO_3)_2,6H_2O$. (M_r 291.0). *1021700.* [10026-22-9].
Мелкие кристаллы гранатового цвета. Очень легко растворим в воде.

Кобальта хлорид. $CoCl_2,6H_2O$. (M_r 237.9). *1021600.* [7791-13-1]. Кобальта(II) хлорида гексагидрат.
Кристаллический порошок красного цвета или кристаллы тёмно-красного цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Кодеин. *1021800.* [6059-47-8]. См. статью *Кодеин.*

Кодеина фосфат. *1021900.* [52-28-8]. См. статью *Кодеина фосфата гемигидрат.*

Конго красный. $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$. ($M_r$ 697). *1022000.* [573-58-0].
Показатель Шульца № 360.
Цветной индекс № 22120.
Динатрий (бифенил-4,4'-диил-бис-2,2'-азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).
Порошок коричневато-красного цвета. Растворим в воде.

Конго красного бумага. *1022002.*
Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько минут в *раствор конго красного Р.* Высушивают.

Конго красного раствор. *1022001.*
0.1 г *конго красного Р* растворяют в смеси 20 мл *96 % спирта Р* и *воды Р* и доводят объём 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 раствора натрия гидроксида;* 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 132.1). *1020700.* [104-55-2]. 3-Фенилпропеналь.
Маслянистая жидкость от желтоватого до зеленовато-жёлтого цвета. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и эфире.

d_{20}^{20}: от 1.048 до 1.051.

n_D^{20}: около 1.620.

Хранят в прохладном защищённом от света месте.

Кортизона ацетат. *1097800.* [50-04-4]. См. статью *Кортизона ацетат.*

Кофеин. *1014400.* [58-08-2]. См. статью *Кофеин.*

Кофейная кислота. $C_9H_8O_4$. (M_r 180.2). *1014300.* [331-39-5]. (*E*)-3-(3,4-Дигидроксифенил)пропановая кислота.
Кристаллы или пластинки белого или почти белого цвета. Легко растворима в горячей воде и 96 % спирте, умеренно растворима в холодной воде.
Температура плавления: около 225 °С, с разложением.
Свежеприготовленный раствор с pH 7.6 имеет два максимума поглощения *(2.2.25)* при длинах волн 293 нм и 329 нм.

Крахмал растворимый. *1085100.* [9005-84-9].
Порошок белого цвета.
Готовят раствор 20 г/л в горячей *воде Р.*
Раствор должен иметь слабую опалесценцию и оставаться жидким при охлаждении.

Крахмала раствор. *1085103.*
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(II) йодида Р.*
При каждом использовании реактивапроводят испытание на чувствительность.
Испытание на чувствительность. Смесь, состоящая из 1 мл раствора крахмала, 20 мл *воды Р,* около 50 мг *калия йодида Р* и 0.05 мл *раствора йода Р1,* должна иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор Р1. *1085105.*
1 г *крахмала растворимого Р* смешивают с небольшим количеством холодной *воды Р.* Полученную смесь прибавляют к 200 мл кипящей *воды Р,* прибавляют 250 мг *кислоты салициловой Р,* кипятят в течение 3 мин и немедленно охлаждают.

Срок хранения от 2 до 3 недель при хранении раствора при температуре от 4 °С до 10 °С.
Свежий раствор крахмала готовят 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, свободный от йодидов. *1085104.*
Готовят раствор в соответствии с указаниями для *раствора крахмала Р*, но без ртути(II) йодида.
Готовят непосредственно перед использованием.

Крахмала раствор с калия йодидом. *1070501.*
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 *кислоты уксусной ледяной Р* и 0.3 мл *раствора йода Р2*, должна иметь синее окрашивание.

Крезол. C_7H_8O. (M_r 108.1). *1022700.* [95-48-7]. *о*-Крезол. 2-Метилфенол.
Кристаллы или переохлажденная жидкость, темнеющая на свету и воздухе. Смешивается с этанолом, 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 (2.2.18). 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 защищённом от кислорода, света и влаги месте, перед использованием перегоняют.

Крезоловый красный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (M_r 382.4). *1022800.* [1733-12-6]. Крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-метилфенол)S,S-диоксид.
Кристаллический порошок красновато-коричневого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Крезолового красного раствор. *1022801.*
0.1 г *крезолового красного Р* растворяют в смеси 2.65 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта Р*, доводят объём 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 жёлтое при прибавлении не более 0.15 мл *0.02 М кислоты хлороводородной*.
Изменение окраски. От жёлтой до красной в интервале pH 7.0 - 8.6.

м-Крезоловый пурпурный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (M_r 382.44). *1121700.* [2303-01-7]. *м*-Крезолсульфонфталеин.
Кристаллический порошок оливково-зелёного цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте, кислоте уксусной ледяной и метаноле.

м-Крезолового пурпурного раствор. *1121701.*
0.1 г *м-крезолового пурпурного Р* растворяют в 13 мл *0.01 М раствора натрия гидроксида*, доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл и перемешивают.
Изменение окраски. От красной до жёлтой в интервале pH 1.2 - 2.8.
От жёлтой до пурпурной в интервале pH 7.4 - 9.0.

Кремневольфрамовая кислота. $H_4SiW_{12}O_{40}{\cdot}xH_2O$. *1078000.* [11130-20-4].
Кристаллы белого или желтовато-белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Кристаллический фиолетовый. $C_{25}H_{30}ClN_3$. (M_r 408.0). *1022900.* [548-62-9].
Показатель Шульца № 78.
Цветной индекс № 42555. Гексаметилпарарозанилина хлорид.
Кристаллы или порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

Кристаллического фиолетового раствор. *1022901.*
0.5 г *кристаллического фиолетового Р* растворяют в *кислоте уксусной безводной Р* и дово-

дят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 50 мл *кислоты уксусной безводной Р* прибавляют 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового; появляется голубовато-пурпурное окрашивание, которое должно перейти в голубовато-зелёное при прибавлении 0.1 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной.*

Ксантгидрол. $C_{13}H_{10}O_2$. (*M*, 198.2). *1096100.* [90-46-0]. 9-Ксантенол.

Содержит не менее 90.0 % $C_{13}H_{10}O_2$.

Порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и кислоте уксусной 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 *кислоты уксусной ледяной Р* и по каплям при встряхивании 25 мл раствора 20 г/л *мочевины Р.* Отстаивают 12 ч, затем фильтруют через стеклянный фильтр (16). Осадок на фильтре промывают 20 мл *96 % спирта Р*, сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С и взвешивают. 1 г осадка соответствует 0.9429 г ксантгидрола.

Хранят в защищённом от света месте. При использовании метанольного раствора, их следует хранить в небольших герметично закрытых ампулах и при необходимости перед использованием фильтруют.

Ксантгидрол Р1. *1096101.*

Должен выдерживать требования для *ксантгидрола Р* и следующее дополнительное требование.

Содержит не менее 98.0 % $C_{13}H_{10}O_2$.

Ксантгидрола раствор. *1096102.*

К 100 мл *кислоты уксусной безводной Р* прибавляют 0.1 мл раствора 100 г/л *ксантгидрола Р в метаноле Р*, 1 мл *кислоты хлороводородной Р* и выдерживают 24 ч.

Ксиленоловый оранжевый. $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$. (*M*, 761). *1096300.* [3618-43-7. Тетранатрий 3,3'-(3*H*-2,1-бензоксатиол-3-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)метилениминобисацетат] *S,S*-диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневатого цвета. Растворим в воде.

Ксиленолового оранжевого тритурационная смесь. *1096301.*

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 *кислоты уксусной разбавленной Р*, 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и 0.05 мл *раствора свинца(II) нитрата Р.* Прибавляют *гексаметилентетрамин Р* до тех пор, пока окраска раствора не изменится от жёлтой до фиолетово-красной; после прибавления 0.1 мл *0.1 М раствора натрия эдетата* окраска раствора должна измениться на жёлтую.

Ксилоза. $C_5H_{10}O_5$. (*M*, 150.1). *1096400.* [58-86-6]. Д-ксилоза.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные игольчатые кристаллы. Очень легко растворима в воде, растворима в горячем 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: около +20. Определение проводят, используя раствор 100 г/л, через 10 ч после его приготовления.

Ксилол. C_8H_{10}. (*M*, 106.2). *1096200.* [1330-20-7]. Смесь изомеров. Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.867.

n_D^{20}: около 1.497.

Температура кипения: около 138 °С.

о-Ксилол. C_8H_{10}. (*M*, 106.2). *1100600.* [95-47-6]. 1,2-Диметилбензол.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

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*, 106.2). *1117700.* [108-38-3]. 1,3-Диметилбензол.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.884.

n_D^{20}: около 1.497.

Температура кипения: около 139 °С.
Температура плавления: около -47 °С.

Кукурузное масло. *1050400.*
Жирное масло, полученное из зародышей *Zea mays L.* выдавливанием или экстракцией.
Прозрачная жидкость от светло-жёлтого до золотисто-жёлтого цвета. Практически не растворимо в 96 % спирте, смешивается с эфиром и петролейным эфиром.
Йодное число (2.5.4). От 103 до 128.
Пероксидное число (2.5.5). Не более 5.
Число омыления (2.5.6). От 187 до 195.
Идентификация. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.3.2)*. Полученная хроматограмма должна совпадать с хроматограммой для кукурузного масла, представленной на Рис. 2.3.2.-1.

Кумасси синий. *1001400.* [3861-73-2]. См. *Кислотный синий 92 Р.*

Кумасси синего раствор.
1001401. См. *Кислотного синего 92 раствор Р.*

Куркумин. $C_{21}H_{20}O_6$. (*M*, 368.4). *1023500.*
[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 кислоте уксусной ледяной.
Температура плавления: около 183 °С.

Лавандолол. $C_{10}H_{18}O$. (*M*, 154.2). *1114100.*
[498-16-8]. (R)-5-метил-2-(1-метилэтил)-4-гексан-1-ол.
Маслянистая жидкость с характерным запахом.

d_{20}^{20}: около 0.875.

n_D^{20}: около 1.407.

$[\alpha]_D^{20}$: около -10.2.

Температура кипения$_{13}$: около 94 °С.
Лавандолол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указанниями в статье *Масло лавандовое.*
Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Лавандолола ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (*M*, 196.3). *1114200.*
[50373-59-6]. 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.
Бесцветная жидкость с характерным запахом.

d_{20}^{20}: около 0.911.

n_D^{20}: около 1.454.

Температура кипения$_{13}$: от 106 °С до 107 °С.
Лавандолола ацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указанниями в статье *Масло лавандовое.*
Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.
Площадь основного пика должна быть не менее 93.0 % суммы площадей всех пиков.

Лакмус. *1049300.* [1393-92-6].
Показатель Шульца № 1386.
Фрагменты сине-фиолетового цвета, полученные из различных видов *Rocella, Lecanora* или других лишайников. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Изменение окраски. От красной до синей в интервале pH 5-8.

Лакмусовая бумага синяя. *1049301.*
10 частей грубо измельченного *лакмуса Р* кипятят со 100 частями *96 % спирта Р* в течение 1 ч. Спирт декантируют, к остатку прибавляют смесь из 45 частей *96 % спирта Р* и 55 частей *воды Р.* Через 2 дня прозрачную жидкость декантируют, пропитывают полоски фильтровальной бумаги и сушат.
Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 х 60 мм погружают в смесь 10 мл *0.02 М кислоты хлороводородной* и 90 мл *воды Р.* При встряхивании бумага должна приобрести красное окрашивание в течение 45 с.

Лакмусовая бумага красная. *1049302.*
К синему экстракту лакмуса прибавляют по каплям *кислоту хлороводродную разбавленную Р* до перехода синей окраски в красную. Полоски фильтровальной бумаги пропитывают полученным раствором и сушат.
Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 х 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*, 358.3). *1101600.* [96-82-2].

Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворима в воде, практически не растворима в 96 % спирте. Температура плавления: около 115 °С.

Лактоза. *1047900.* [5989-81-1]. См. статью *Лактоза.*

Лантана(III) нитрат. $La(NO_3)_3,6H_2O$. (M_r 433.0). *1048000.* [10277-43-7].
Лантана тринитрата гексагидрат.
Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Лантана(III) нитрата раствор. *1048001.*
Раствор 50 г/л.

Лантана(III) оксид. La_2O_3. (M_r 325.8). *1114000.* [1312-81-8]. Лантана триоксид.
Аморфный порошок почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в разбавленных минеральных кислотах, поглощает углерода диоксид из воздуха.
Кальций. Не более 5 млн$^{-1}$.

Лантана(III) хлорида раствор. *1114001.*
К 58.65 г *лантана(III) оксида Р* медленно прибавляют 100 мл *кислоты хлороводородной Р*, нагревают до кипения, охлаждают и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Лауриловый спирт. $C_{12}H_{26}O$. (M_r 186.3). *1119900.* 1-Додеканол.

d_{20}^{20}: около 0.820.

Температура кипения: от 24 °С до 27 °С.

Лейцин. *1048500.* [61-90-5]. См. статью *Лейцин.*

Лимонен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136.2). *1048600.* [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 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.84.

n_D^{20}: от 1.471 до 1.474.

$[\alpha]_D^{20}$: от +96 до +106.

Температура кипения: от 175 °С до 177 °С.
Лимонен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*, используя лимонен в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Лимонная кислота. *1021000.* [5949-29-1]. См. статью *Кислоты лимонной моногидрат.*
При использовании в испытании на железо, кислота лимонная должна выдерживать следующее дополнительное испытание.
0.5 г кислоты лимонной растворяют в 10 мл *воды Р*, прибавляют 0.1 мл *кислоты тиогликолевой Р*, перемешивают, прибавляют *раствор аммиака Р* до щелочной реакции и доводят объём полученного раствора *водой Р* до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Лимонная кислота безводная. *1021200.* [77-92-9]. См. статью *Кислота лимонная безводная.*

Лимонное масло. *1101700.* См. статью *Масло лимонное.*

Линалила ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196.3). *1107200.* [115-95-7]. *(RS)*-1,5-Диметил-1-винилгекс-4-енил ацетат.
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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя линалила ацетат в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 95.0 % суммы площадей всех пиков.

Линалол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154.2). *1048700.* [78-70-6]. *(RS)*-3,7-Диметилокта-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 *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло анисовое*, используя линалол в качестве испытуемого раствора.

Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Литий. Li. (A_r 6.94). *1048800.* [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 эфире и петролейном эфире.

Хранят под петролейным эфиром или жидким парафином.

Лития гидроксид. $LiOH,H_2O$. (M_r 41.96). *1049100.* [1310-66-3]. Лития гидроксида моногидрат.

Гранулированный порошок белого цвета. Является сильной щелочью, быстро поглощает воду и углерода диоксид, растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Лития карбонат. Li_2CO_3. (M_r 73.9). *1048900.* [554-13-2]. Дилития карбонат.

Легкий порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте. Насыщенный раствор при температуре 20 °С содержит около 13 г/л Li_2CO_3.

Лития метаборат безводный. $LiBO_2$. (M_r 49.75). *1120000.* [13453 -69-5].

Лития сульфат. Li_2SO_4,H_2O. (M_r 128.0). *1049200.* [10102-25-7]. Дилития сульфата моногидрат.

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Лития хлорид. LiCl. (M_r 42.39). *1049000.* [7447-41-8].

Кристаллический порошок или гранулы, или кубические кристаллы; расплывается на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте. Водные растворы имеют нейтральную или слабо щелочную реакцию.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Магний. Mg. (A_r 24.30). *1049500.* [7439-95-4].

Лента, или стружка, или проволока серебристо-белого цвета, или порошок серого цвета.

Магния ацетат. $C_4H_6MgO_4,4H_2O$. (M_r 214.5). *1049600.* [16674-78-5]. Магния диацетата тетрагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Магния нитрат. $Mg(NO_3)_2$, $6H_2O$. (M_r 256.4). *1049800.* [13446-18-9]. Магния нитрата гексагидрат.

Бесцветные прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим 96 % спирте.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Магния нитрата раствор. *1049801.*

17.3 г *магния нитрата Р* растворяют при осторожном нагревании в 5 мл *воды Р*, прибавляют 80 мл *96 % спирта Р*, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Магния оксид. *1049900.* [1309-48-4]. См. статью *Магния оксид лёгкий.*

Магния оксид Р1. *1049901.*

Должен выдерживать требования для *магния оксида Р* со следующими изменениями.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн$^{-1}$). 0.5 г магния оксида растворяют в смеси 5 мл *воды Р* и 5 мл *кислоты хлороводродной Р1.* Полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк.

Тяжёлые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$). 0.75 г магния оксида растворяют в смеси 3 мл *воды Р* и 7 мл *кислоты хлороводородной Р1*, прибавляют 0.05 мл *раствора фенолфталеина Р* и *раствора аммиака концентрированного Р* до получения розового окрашивания. Избыток аммиака нейтрализуют *кислотой уксусной ледяной Р*, прибавляют 0.5 мл избытка кислоты, доводят *водой Р* до объёма 15 мл и фильтруют при необходимости. 12 мл раствора должны выдерживать испытание на тяжёлые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл *стандартного раствора свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р* и 5 мл *воды Р.*

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн$^{-1}$). 0.2 г магния оксида растворяют в 6 мл *кислоты хлороводродной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магния оксид тяжелый. *1050000.* [1309-48-4]. См. статью *Магния оксид тяжёлый.*

Магния сульфат. *1050200.* [10034-99-8]. См. статью *Магния сульфат.*

Магния хлорид. *1049700.* [7791-18-6]. См. статью *Магния хлорида гексагидрат.*

Макрогол 200. *1099200.* [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 200.
Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, вязкая жидкость. Легко растворим в ацетоне и этаноле, практически не растворим в жирных маслах.

d_{20}^{20}: около 1.127.

n_D^{20}: около 1.450.

Макрогол 200 Р1. *1099201.*
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. *1067100.* [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 300. См. статью *Макроголы.*

Макрогол 400. *1067200.* [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 400. См. статью *Макроголы.*

Макрогол 1000. *1067300.* [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1000. См. статью *Макроголы.*

Макрогол 1500. *1067400.* [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1500. См. статью *Макроголы.*

Макрогол 20 000. *1067600.* Полиэтиленгликоль 20 000. См. статью *Макроголы.*

Макрогол 20 000 2-нитротерефталат. *1067601.*
Полиэтиленгликоль 20 000 2-нитротерефталат. *Макрогол 20 000 Р* модифицированный обработкой кислотой 2-нитротерефталевой.
Твёрдая воскообразная масса белого или почти белого цвета. Растворим в ацетоне.

Малахитовый зелёный. $C_{23}H_{25}ClN_2$. (M_r 364.9). *1050500.* [123333-61-9].
Показатель Шульца № 754.
Цветной индекс № 42000.
[4-[[4-(Диметиламино)фенил)фенилметилен]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмония хлорид.
Кристаллы зелёного цвета с металлическим блеском. Очень легко растворим в воде с образованием раствора синевато-зеленого цвета, растворим в 96 % спирте и метаноле.
Раствор 0.01 г/л в *96 % спирте Р* имеет максимум поглощения (*2.2.25*) при длине волны 617 нм.

Малахитового зелёного раствор. *1050501.*
Раствор 5 г/л в *кислоте уксусной безводной Р.*

Малеиновая кислота. *1050600.* [110-16-7]. См. статью *Кислота малеиновая.*

Малеиновый ангидрид. $C_4H_2O_3$. (M_r 98.1). *1050700.* [108-31-6]. Бутендионовый ангидрид. 2,5-Фурандион.
Кристаллы белого цвета. Растворим в воде с образованием кислоты малеиновой, очень легко растворим в ацетоне и этилацетате, легко растворим в толуоле, растворим в 96 % спирте 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 % (кислота малеиновая).

Малеинового ангидрида раствор. *1050701.*
5 г *малеинового ангидрида Р* растворяют в *толуоле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Срок хранения 1 мес; раствор фильтруют, в случае помутнения.

Маннитол. *1051000.* [69-65-8]. См. статью *Маннитол.*

Манноза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180.2). *1051100.* [3458-28-4]. D-(+)-Манноза.
Кристаллический или мелкокристаллический порошок белого цвета. Очень легко растворима в воде, мало растворима в этаноле.
$[\alpha]_D^{20}$: от +13.7 до +14.7. Определение проводят, используя раствор 200 г/л *маннозы Р* в *воде Р*, содержащей около 0.05 % NH_3.
Температура плавления: около 132 °С, с разложением.

Марганца(II) сульфат. $MnSO_4,H_2O$. (M_r 169.0). *1050900.* [10034-96-5]. Марганца сульфата моногидрат.
Кристаллический порошок или кристаллы бледно-розового цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Потеря в массе после прокаливании. От 10.0 % до 12.0 %. Определение проводят из 1.000 г при температуре 500 °С.

Масляная кислота. $C_4H_8O_2$. (M_r 88.1). *1014000.* [107-92-6]. Бутановая кислота.
Содержит не менее 99.0 % $C_4H_8O_2$.
Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом и эфиром.

d_{20}^{20}: около 0.96.

n_D^{20}: около 1.398.

Температура кипения: около 163 °C.

Меди(II) ацетат. $C_4H_6CuO_4,H_2O$. (M_r 199.7). *1022200.* [142-71-2].
Кристаллы или порошок голубовато-зелёного цвета. Легко растворим в кипящей воде, растворим в воде и 96 % спирте, мало растворим в эфире и глицерине (85 %).

Меди(II) нитрат. $Cu(NO_3)_2,3H_2O$. (M_r 241.6). *1022400.* [10031-43-3]. Меди динитрата тригидрат.
Кристаллы синего цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, водный раствор имеет сильнокислую реакцию, легко растворим в 96 % спирте и кислоте азотной разбавленной.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Меди(II) сульфат. $CuSO_4,5H_2O$. (M_r 249.7). *1022500.* [7758-99-8].
Порошок или кристаллы синего цвета. Медленно выветривается на воздухе, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Меди (II) сульфата раствор. *1022501.*
Раствор 125 г/л.

Меди тетрааммиаката аммиачный раствор. *1022600.*
34.5 г *меди(II) сульфата P* растворяют в 100 мл *воды P*, прибавляют при перемешивании по каплям *раствор аммиака концентрированный P* до растворения образовавшегося осадка. Поддерживая температуру ниже 20 °C, при непрерывном встряхивании прибавляют по каплям 30 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*. Фильтруют через стеклянный фильтр (40), промывают *водой P* до получения прозрачного фильтрата. Встряхивают с 200 мл *раствора аммиака концентрированного P* и фильтруют через стеклянный фильтр, затем повторно фильтруют, чтобы уменьшить осадок до минимума.

Меди(II) хлорид. $CuCl_2,2H_2O$. (M_r 170.5). *1023000.* [10125-13-0]. Меди хлорида дигидрат.
Порошок или кристаллы зеленовато-голубого цвета, расплывающиеся на воздухе, выветриваются в сухом воздухе. Легко растворим в воде, 96 % спирте и метаноле, умеренно растворим в ацетоне.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Меди эдетата раствор. *1022300.*
К 2 мл раствора 20 г/л *меди(II) ацетата P* прибавляют 2 мл *0.1 М раствора динатрия эдетата* и доводят объём раствора *водой P* до 50 мл.

Медно-тартратный раствор. *1023300.*
Раствор I. 34.6 г *меди(II) сульфата P* растворяют в *воде P*, доводят объём раствора тем же растворителем до 500 мл.
Раствор II. 173 г *калия-натрия тартрата P* и 50 г *натрия гидроксида P* растворяют в 400 мл *воды P*. Нагревают до кипения, охлаждают, доводят объём полученного раствора *водой, свободной от углерода диоксида, P* до 500 мл.
Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы растворов I и II.

Медно-тартратный раствор P2. *1023302.*
Смешивают 1 мл раствора, содержащего 5 г/л *меди(II) сульфата P* и 10 г/л *калия тартрата P*, с 50 мл *раствора натрия карбоната P1*.
Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор P3. *1023303.*
Смешивают равные объёмы раствора 10 г/л *меди(II) сульфата P* и раствора 20 г/л *натрия тартрата P*.
К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл *раствора натрия карбоната P 2*. Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор P4. *1023304.*
Раствор I. Раствор 150 г/л *меди(II) сульфата P*.
Раствор II. 2.5 г *натрия карбоната безводного P*, 2.5 г *калия-натрия тар-трата P*, 2.0 г *натрия гидрокарбоната P* и 20.0 г *натрия сульфата безводного P* растворяют в *воде P*, доводят объём полученного раствора тем же растворителем до 100 мл.
Непосредственно перед использованием смешивают растворы I и II в соотношении 1:25.

Медно-цитратный раствор. *1023100.*
25 г *меди(II) сульфата P*, 50 г *кислоты лимонной P* и 144 г *натрия карбоната безводного P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Медно-цитратный раствор P1. *1023200.*
25 г *меди(II) сульфата P*, 50 г *кислоты лимонной P* и 144 г *натрия карбоната безводного P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл (испытуемый раствор).
Раствор корректируют так, чтобы он выдерживал следующие требования:
а) К 25.0 мл испытуемого раствора прибавляют 3 г *калия йодида P*, затем осторожно небольшими порциями прибавляют 25 мл 25 % *(м/м)* раствора *кислоты*

серной 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*.
b) 10.0 мл испытуемого раствора доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл и перемешивают. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 25.0 мл *0.1 М кислоты хлороводородной*, 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*.
c) 10.0 мл испытуемого раствора доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл и перемешивают. 10.0 мл полученного раствора титруют *0.1 М кислотой хлороводородной*, 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 кислоты хлороводородной*.

Медь. Cu. (*A_r* 63.55). *1022100.* [7440-50-8].
Фольга очищенная, стружка, проволока или металлический порошок электролитической чистоты.

Мезитилоксид. $C_6H_{10}O$. (*M_r* 98.1). *1120100.* [141-79-7]. 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. *1051200.* [1104-22-9]. См. статью *Меклозина гидрохлорид*.

Меламин. $C_3H_6N_6$. (*M_r* 126.1). *1051300.* [108-78-1]. 1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин.
Аморфный порошок белого цвета. Очень мало растворим в воде и 96 % спирте.

Менадион. *1051400.* [58-27-5]. См. статью *Менадион*.

Ментилацетат. $C_{12}H_{22}O_2$. (*M_r* 198.3). *1051800.* [2623-23-6]. 2-Изопропил-5-метилциклогексилацетат.
Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*, используя ментилацетат в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 97.0 % суммы площадей всех пиков.

Ментол. *1051600.* [2216-51-5]. См. статьи *Левоментол* и *Ментол рацемический*.
Ментол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Ментол рацемический* в испытании «Родственные примеси», используя ментол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков, за исключением пика растворителя.

Ментон. $C_{10}H_{18}O$. (*M_r* 154.2). *1051700.* [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 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.897.

n_D^{20}: около 1.450.

Ментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*, используя ментон в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 90.0 % суммы площадей всех пиков.

Ментофуран. $C_{10}H_{14}O$. (*M_r* 150.2). *1051500.* [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 % спирте.

d_{15}^{20}: около 0.965.

n_D^{20}: около 1.480.

$[\alpha]_D^{20}$: около +93.

Температура кипения: 196 °C.
Ментофуран, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*, используя ментофуран в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 97.0 % суммы площадей всех пиков.

Меркаптопурин. *1051900.* [6112-76-1]. См. статью *Меркаптопурин.*

2-Меркаптоэтанол. C_2H_6OS. (M_r 78.1). *1099300.* [60-24-2].
Жидкость, смешивается с водой.

d_{20}^{20}: около 1.116.

Температура кипения: около 157 °C.

Метакриловая кислота. $C_4H_6O_2$. (M_r 86.1). *1101800.* [79-41-4]. 2-Метилпропеновая кислота.
Бесцветная жидкость.

n_D^{20}: около 1.431.

Температура кипения: около 160 °C.
Температура плавления: около 16 °C.

Метаниловый жёлтый. $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. (M_r 375.4). *1052900.* [587-98-4].
Показатель Шульца № 169.
Цветной индекс № 13065.
Натрия 3-[4-(фениламино)фенилазо]бензол-сульфонат.
Порошок коричневато-жёлтого цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

Метанилового жёлтого ратвор. *1052901.*
Раствор 1 г/л в *метаноле P.*
Испытание на чувствительность. К 50 мл *кислоты уксусной безводной P* прибавляют 0.1 мл раствора метанилового жёлтого; появляется розовато-красное окрашивание, которое должно перейти в фиолетовое при прибавлении 0.05 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной.*
Изменение окраски. От красной до оранжево-жёлтой в интервале pH 1.2 - 2.3.

Метанол. CH_4O. (M_r 32.04). *1053200.* [67-56-1].
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 0.791 до 0.793.

Температура кипения: от 64 °C до 65 °C.

Метанол Р1. *1053201.*
Должен выдерживать требования для *метанола P* и следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду P.*
20 % при длине волны 210 нм,
50 % при длине волны 220 нм,
75 % при длине волны 230 нм,
95 % при длине волны 250 нм,
98 % при длине волны 260 нм и более.

Метанол Р2. *1053202.*
Метанол P2, используемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее требование.
Содержит не менее 99.8 % CH_4O (M_r 32.04).
Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0.17.
Измеряют при длине волны 225 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду P.*

Метанол подкисленный. *1053203.*
1.0 мл *кислоты хлороводородной P1* доводят *метанолом P* до объёма 100.0 мл.

Метанол безводный. *1053400.* [67-56-1].
1000 мл *метанола P* обрабатывают 5 г *магния P.* При необходимости инициируют реакцию, прибавляя 0.1 мл *раствора ртути(II) хлорида P.* После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухой контейнер и защищают от влаги.
Вода (2.5.12). Не более 0.3 г/л.

Метанол, свободный от альдегидов. *1053300.*
25 г *йода P* растворяют в 1000 мл *метанола P,* полученный раствор прибавляют при постоянном помешивании к 400 мл *1 М раствора натрия гидроксида,* затем прибавляют 150 мл *воды P* 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. CH_4O_3S. (M_r 96.1). *1053100.* [75-75-2].
Прозрачная, бесцветная жидкость, затвердевающая при температуре около 20 °C. 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. $(HPO_3)_x$. *1053000.* [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 *кислоты серной, свободной от азота, Р* и нагревают до кипения. Синяя окраска не должна полностью исчезнуть.
Восстанавливающие вещества. Не более 0.01 % в пересчете на H_3PO_3. 35.0 г растворяют в 50 мл *воды Р*, прибавляют 5 мл раствора 200 г/л *кислоты серной 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 H_3PO_3.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

4-Метиламинофенола сульфат. $C_{14}H_{20}N_2O_6S$. (M_r 344.4). *1053800.* [55-55-0].
Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 260 °С.

Метилантранилат. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151.2). *1107300.* [134-20-3]. Метил-2-аминобензоат.
Бесцветные кристаллы или жидкость от бесцветного до желтоватого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: от 24 °С до 25 °С.
Температура кипения: от 134 °С до 136 °С.
Метилантранилат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя метилантранилат в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 95.0 % суммы площадей всех пиков.

Метиларахидат. $C_{21}H_{42}O_2$. (M_r 326.6). *1053900.* [1120-28-1]. Метилэйкозанат.
Содержит не менее 98.0 % $C_{21}H_{42}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.4.22)*.
Кристаллическая масса от белого до жёлтого цвета. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.
Температура плавления: около 46 °С.

Метилацетат. $C_3H_6O_2$. (M_r 74.1). *1053700.* [79-20-9].
Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

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 354.6). *1107500.* [929-77-1]. Метилдокозанат.
Температура плавления: от 54 °С до 55 °С.

Метилбензотиазолонгидразона гидрохлорид. $C_8H_{10}ClN_3S,H_2O$. (M_r 233.7). *1055300.* [38894-11-0].
3-Метилбензотиазол-2(3*H*)-он гидразона 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, смешивают 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*, доводят объём каждого раствора *ацетоном Р* до 100.0 мл и перемешивают. Оптическая плотность *(2.2.25)* испытуемого раствора, измеренная при длине волны 660 нм с использованием в качестве компенсационного раствора контрольного раствора, должна быть не менее 0.62.

2-Метилбутан. C_5H_{12}. (M_r 72.2). *1099500.* [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 (2.5.12). Не более 0.02 %.
Остаток после выпаривания. Не более $3 \cdot 10^{-4}$ %.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.
50 % при длине волны 210 нм,

85 % при длине волны 220 нм,
98 % при длине волны 240 нм и более.

2-Метилбутен. C_5H_{10} (M_r 70.1). *1055400.* [513-35-9]. Очень легко воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура кипения: от 37.5 °С до 38.5 °С.

Метилдеканоат. $C_{11}H_{22}O_2$ (M_r 186.3). *1054000.* [110-42-9]. Метил-*н*-деканат.
Содержит не менее 99.0 % $C_{11}H_{22}O_2$.
Прозрачная, бесцветная или жёлтого 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 *(2.2.28)*, хроматографируя равные объёмы каждого из следующих растворов веществ: (I) раствор 0.02 г/л метилдеканоата в *углероде дисульфида Р*, (II) раствор 2 г/л метилдеканоата в *углероде дисульфида Р*, (III) *углерода дисульфид Р*. Хроматографируют в условиях испытания на бутилгидрокситолуол, в соответствии с указаниями в статье *Ланолин*.
На хроматограмме раствора (II) сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пика растворителя, должна быть меньше площади основного пика на хроматограмме раствора (I).

3-О-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203.7). *1055600.* [1477-68-5]. 4-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид.
Температура плавления: от 213 °С до 215 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Допамина гидрохлорид*; наносят 10 мкл раствора 0.075 г/л в *метаноле Р*. На хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

4-О-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203.7). *1055700.* [645-33-0]. 5-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид.
Температура плавления: от 207 °С до 208 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Допамина гидрохлорид*; наносят 10 мкл раствора 0.075 г/л в *метаноле Р*. На хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

2-Метил-5-нитроимидазол. $C_4H_5N_3O_2$. (M_r 127.1). *1056100.* [88054-22-2].
Порошок от белого до светло-жёлтого цвета.
Температура плавления: от 252 °С до 254 °С.

Метиленбисакриламид. $C_7H_{10}N_2O_2$. (M_r 154.2). *1056000.* [110-26-9]. *N,N'*-Метиленбиспропенамид.
Очень мелкий порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: 300 °С, с разложением.

Метиленовый синий. $C_{16}H_{18}ClN_3S,xH_2O$. (M_r 319.9, безводный). *1055800.* [7220-79-3].
Показатель Шульца № 1038.
Цветной индекс № 52015.
3,7-Диметиламинофенотиазина-5 хлорид.
Существует в различных гидратированных формах и может содержать до 22 % воды.
Кристаллический порошок темно-зелёного или бронзового цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Метиленхлорид. CH_2Cl_2. (M_r 84.9). *1055900.* [75-09-2]. Дихлорметан.
Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96 % спиртомя.
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 *(2.2.21)*, измеренное при длине волны 460 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должно быть интенсивнее поглощения раствора, содержащего $2 \cdot 10^{-3}$ млн$^{-1}$ *хинина Р* в *0.5 М растворе кислоты·серной*, измеренной в тех же условиях.

Метиленхлорид подкисленный. *1055901.*
К 100 мл *метиленхлорида Р* прибавляют 10 мл *кислоты хлороводородной Р*, встряхивают. После разделения слоёв используют нижний слой.

Метилизобутилкетон. $C_6H_{12}O$ (M_r 100.2). *1054300.* [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 (2.2.11). 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. *1054301.*
50 мл свежеперегнанного *метилизобутилкето-*

на Р встряхивают с 0.5 мл *кислоты хлороводородной Р1* в течение 1 мин. После разделения слоёв нижний слой отбрасывают.
Готовят непосредственно перед использованием.

Метилкапрат. *1054000. См. Метилдеканат Р.*

Метилкаприлат. $C_9H_{18}O_2$. (*M*$_r$ 158.2). *1120400.* [111-11-5]. Метилоктанат.

d_{20}^{20}: около 0.876.

n_D^{20}: около 1.417.

Температура кипения: от 193 °С до 194 °С.

Метилкапронат. $C_7H_{14}O_2$. (*M*$_r$ 130.2). *1120300.* [106-70-7]. Метилгексанат.

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*$_r$ 214.4). *1054400.* [111-82-0]. Метилдодеканат.
Содержит на менее 98.0 % $C_{13}H_{26}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.4.22)*.
Бесцветная или жёлтого цвета жидкость. Растворим в 96 % спирте 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*$_r$ 382.7). *1120600.* [2442-49-1]. Метилтетракозаноат.
Хлопья.
Температура плавления: около 58 °С.

Метиллинолеат. $C_{19}H_{34}O_2$. (*M*$_r$ 294.5). *1120700.* [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*$_r$ 292.5). *1120800.* [301-00-8]. Метил-(9Z,12Z,15Z)-октадека-9,12,15-триеноат.

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*$_r$ 284.5). *1120900.* [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 статье *Плоды пальметто* должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Плоды пальметто*.
Содержание метилмаргарата, рассчитанное методом нормализации, должно быть не менее 97 %.

Метилметакрилат. $C_5H_8O_2$. (*M*$_r$ 100.1). *1054500.* [80-62-6]. Метил-2-метилпропенат.
Бесцветная жидкость.

n_D^{20}: около 1.414.

Температура кипения: около 100 °С.
Температура плавления: около −48 °С.
Содержит подходящий стабилизирующий реагент.

Метилмиристат. $C_{15}H_{30}O_2$. (*M*$_r$ 242.4). *1054600.* [124-10-7]. Метилтетрадеканоат.
Содержит не менее 98.0 % $C_{15}H_{30}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.4.22)*.
Бесцветная или слабо жёлтого 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 зелёный. $C_{26}H_{33}Cl_2N_3$. (*M*$_r$ 458.5). *1054200.* [7114-03-6].
Показатель Шульца № 788.
Цветной индекс № 42585.
4-[[4-(Диметиламино)фенил]4-(диметилиминио)циклогекса-2,5-диенилиден]-метилфенил]триметиламмония дихлорид.
Порошок зелёного цвета. Растворим в воде, раство-

рим в кислоте серной с образованием жёлтого окрашивания переходящего в зелёное при разведении водой.

Метилового зелёного-йодомеркуратная бумага. *1054201.*
Тонкие полоски подходящей фильтровальной бумаги погружают в раствор 40 г/л *метилового зелёного Р*, сушат на воздухе, затем погружают их на 1 ч в раствор, содержащий 140 г/л *калия йодида Р* и 200 г/л *ртути(II) йодида Р*. Полоски промывают *водой дистиллированной Р* до тех пор, пока промывные воды не станут практически бесцветными и сушат на воздухе.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 2 сут.

Метиловый красный. $C_{15}H_{15}N_3O_2$. (*M*$_r$ 269.3). *1055100.* [493-52-7].
Показатель Шульца № 250.
Цветной индекс № 13020.
2-(4-Диметиламинофенилазо)бензойная кислота.
Порошок тёмно-красного цвета или кристаллы фиолетового цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Метилового красного смешанный раствор. *1055101.*
0.1 г *метилового красного Р* и 50 мг *метиленового синего Р* растворяют в 100 мл *96 % спирта Р.*
Изменение окраски. От красно-фиолетовой до зелёной в интервале pH 5.2 - 5.6.

Метилового красного раствор. *1055102.*
50 мг растворяют в смеси 1.86 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 50 мл *96 % спирта Р*, доводят объём 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 кислоты хлороводородной*; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в жёлтое при прибавлении не более 0.1 мл *0.02 М раствора натрия гидроксида.*
Изменение окраски. От красной до жёлтой в интервале pH 4.4 - 6.0.

Метиловый оранжевый. $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$. (*M*$_r$ 327.3). *1054800.* [547-58-0].
Показатель Шульца № 176.
Цветной индекс № 13025. Натрия 4'-(диметиламино) азобензол-4-сульфонат.
Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета. Мало растворим в воде, прак-тически не растворим в 96 % спирте.

Метилового оранжевого смешанный раствор. *1054801.*
20 мг *метилового оранжевого Р* и 0.1 г *бромкрезолового зелёного Р* растворяют в 1 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Изменение окраски. От оранжевой до желтовато-зелёной в интервале pH 3.0 - 4.4.

Метилового оранжевого раствор. *1054802.*
0.1 г *метилового оранжевого Р* растворяют в 80 мл *воды Р* и доводят объём раствора 96 % *спиртом Р* до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* прибавляют 0.1 мл раствора метилового оранжевого; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в красное при прибавлении не более 0.1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной.*
Изменение окраски. От красной к жёлтой в интервале pH 3.0 - 4.4.

Метилолеат. $C_{19}H_{36}O_2$. (*M*$_r$ 296.4). *1054700.* [112-62-9]. Метил-(*Z*)-октадек-9-енат.
Содержит не менее 98.0 % $C_{19}H_{36}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.4.22).*
Бесцветная или слабо жёлтого цвета жидкость. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

d_{20}^{20}: около 0.88.

n_D^{20}: около 1.452.

Метилпальмитат. $C_{17}H_{34}O_2$. (*M*$_r$ 270.5). *1054900.* [112-39-0]. Метилгексадеканат.
Содержит не менее 98.0 % $C_{17}H_{34}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.4.22).*
Кристаллическая масса белого или жёлтого цвета. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.
Температура плавления: около 30 °С.

Метилпальмитолеат. $C_{17}H_{32}O_2$. (*M*$_r$ 268.4). *1121000.* [1120-25-8]. Метил-(9Z)-гексадек-9-еноат.

d_{20}^{20}: около 0.876.

n_D^{20}: около 1.451.

Метилпарагидроксибензоат. *1055000.* [99-76-3].
См. статью *Метилпарагидроксибензоат.*

4-Метилпентан-2-ол. $C_6H_{14}O$. (*M*$_r$ 102.2). *1114300.* [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 100.2). *1056300.* [74879-18-8]. 1-Метилпиперазин.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.90.

n_D^{20}: около 1.466.

Температура кипения: около 138 °С.

4-(4-Метилпиперидино)пиридин. $C_{11}H_{16}N_2$. (M_r 176.3). *1114400.* [80965-30-6].
Прозрачная жидкость.

n_D^{20}: около 1.565.

2-Метилпропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74.1). *1056400.* [78-83-1]. Изобутиловый спирт.
2-Метилпропан-1-ол.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.80.

n_D^{15}: от 1.397 до 1.399.

Температура кипения: около 107 °С.
Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 107 °С до 109 °С; должно перегонятся не менее 96 %.

2-Метил-2-пропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74.1). *1056500.* [75-65-0]. 1,1-Диметилэтиловый спирт. *трет*-Бутиловый спирт.
Прозрачная, бесцветная жидкость или кристаллическая масса. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура затвердевания (2.2.18): около 25 °С.
Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 81 °С до 83 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Метилстеарат. $C_{19}H_{38}O_2$. (M_r 298.5). *1055200.* [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 жёлтого цвета. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.
Температура плавления: около 38 °С.

Метилтридеканат. $C_{14}H_{28}O_2$. (M_r 228.4). *1121100.* [1731-88-0].
Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

d_{20}^{20}: около 0.86.

n_D^{20}: около 1.441.

Температура плавления: около 6 °С.

Метилтрикозанат. $C_{24}H_{48}O_2$. (M_r 368.6). *1111500.* [2433-97-8]. Метиловый эфир трикозановой кислоты.
Содержит не менее 99.0 % $C_{24}H_{48}O_2$.
Кристаллы 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 392.5). *1056200.* [3073-87-8]. 1,4-Бис[2-(4-метил-5-фенил)оксазолил]-бензол.
Мелкий порошок зеленовато-жёлтого цвета с синей флуоресценцией или мелкие кристаллы. Растворим в 96 % спирте, умеренно растворим в ксилоле.
Температура плавления: около 233 °С.
Метилфенилоксазолилбензол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Метилцеллюлоза 450. *1055500.* [9004-67-5]. См. статью *Метилцеллюлоза.*
Номинальная вязкость: 450 мПа с.

Метилциннамат. $C_{10}H_{10}O_2$. (M_r 162.2). *1099400.* [103-26-4].
Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

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 72.1). *1054100.* [78-93-3]. Этилметилкетон. 2-Бутанон.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Очень легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.81.

Температура кипения: от 79 °С до 80 °С.

Метилэйкозенат. $C_{21}H_{40}O_2$. (M_r 324.5). *1120500.* [2390-09-2]. (11Z)-экос-11-еноат.

L-Метионин. *1053500.* [63-68-3]. См. статью *Метионин.*

Метоксифенилуксусная кислота. $C_9H_{10}O_3$. (M_r 166.2). *1053600.* [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 % спирте.
Температура плавления: около 70 °С.
Хранят в прохладном месте.

Метоксифенилуксусной кислоты реактив. *1053601.*
2.7 г *кислоты метоксифенилуксусной P* растворяют в 6 мл *раствора тетраметиламмония гидроксида P* и прибавляют 20 мл *этанола P.*
Хранят в полиэтиленовом контейнере.

(RS)-Метотрексат. *1120200.* [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 146.2). *1121200.* [532-12-7]. 3-(4,5-Дигидро-3*H*-пиррол-2-ил)пиридин.
Бесцветные кристаллы.
Температура плавления: около 45 °С.

Миристиловый спирт. $C_{14}H_{30}O$. (M_r 214.4). *11121300.* 1-Тетрадеканол.

d_{20}^{20}: около 0.823.

Температура плавления: от 38 °С до 40 °С.

Миристицин. $C_{11}H_{12}O_3$. (M_r 192.2). *1099600.* [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, 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 в соответствии с указаниями в статье *Масло бадьяновое;* на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Хранят в прохладном защищённом от света месте.

Миристицин, используемый в газовой хроматографии должен выдерживать дополнительно следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28) в условиях, описанных в статье *Мускатное масло.*
Содержание миристицина, рассчитанного методом нормализации должно быть не менее 95.0 %.
Хранят в защищенном от света месте.

β-Мирцен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136.2). *1114500.* [123-35-3]. 7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.
Маслянистая жидкость с приятным запахом. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, растворим в кислоте уксусной ледяной, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

d_4^{20}: около 0.794.

n_D^{20}: около 1.470.

β-Мирцен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной.*
Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.
Площадь основного пика должна быть не менее 90.0 % суммы площадей всех пиков.

Молекулярное сито. *1056600.*
Молекулярное сито состоит из натрия алюмосиликата. Имеет вид шариков с размерами пор 0.4 нм и диаметром 2 мм.

Молибденованадиевый реактив. *1056700.*
В стакане вместимостью 150 мл смешивают растёртые в порошок 4 г *аммония молибдата P* и 0.1 г *аммония ванадата P,* прибавляют 70 мл *воды P* и перемешивают стеклянной палочкой до растворения. Через несколько минут должен образоваться прозрачный раствор, к которому прибавляют 20 мл *кислоты азотной P* и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.

Молочная кислота. *1047800.* [50-21-5]. См. статью *Кислота молочная.*

Молочной кислоты реактив. *1047801.*
Раствор А. К 60 мл *кислоты молочной P* прибавляют 45 мл раствора *кислоты молочной P,* насыщенного без нагревания *суданом красным G P* и предварительно отфильтрованного. 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 объёма 70 мл. К полученному раствору прибавляют 10 мл *96 % спирта Р* и 0.1 г *йода Р*, встряхивают.

Смешивают растворы А и В, прибавляют раствор С.

Морфина гидрохлорид. *1056900.* См. статью *Морфина гидрохлорид.*

Морфолин. C_4H_9NO. (*M*, 87.1). *1057000.* [110-91-8]. Тетрагидро-1,4-оксазин.

Бесцветная, гигроскопичная, воспламеняющаяся жидкость. Растворим в воде и 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 1.01.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 126 °С до 130 °С; должно перегоняться не менее 95.0 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Мочевина. *1095000.* [57-13-6]. См. статью *Мочевина.*

Муравьиная кислота безводная. CH_2O_2. (*M*, 46.03). *1039300.* [64-18-6].

Содержит не менее 98.0 % *(м/м)* CH_2O_2.

Бесцветная жидкость. Вызывает коррозию, смешивается с водой и 96 % спиртом.

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(III) оксид. As_2O_3. (*M*, 197.8). *1008300.* [1327-53-3]. Мышьяковистый ангидрид. Димышьяка триоксид.

Кристаллический порошок или белая масса. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде.

Натрий. Na. (*A*, 22.99). *1078500.* [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 безводном метаноле с образованием водорода и натрия метилата; практически не растворим в эфире и петролейном эфире.

Хранят в петролейном эфире или жидком парафине (например, керосин).

Натрия азид. NaN_3. (*M*, 65.0). *1078900.* [26628-22-8].

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Натрия арсенита раствор. *1008301.*

0.50 г *мышьяка(III) оксида Р* растворяют в 5 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного Р*, прибавляют 2.0 г *натрия гидрокарбоната Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Натрия аскорбата раствор. *1078800.* [134-03-2].

3.5 г *кислоты аскорбиновой Р* растворяют в 20 мл *1 М раствора натрия гидроксида.*

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия ацетат. *1078600.* [6131-90-4]. См. статью *Натрия ацетат.*

Натрия ацетат безводный. $C_2H_3NaO_2$. (*M*, 82.0). *1078700.* [127-09-3].

Бесцветные кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. Определение проводят при температуре от 100 °С до 105 °С.

Натрия бикарбонат. *1081300.* [144-55-8]. См. *Натрия гидрокарбонат Р.*

Натрия бутансульфонат. $C_4H_9NaO_3S$. (*M*, 160.2). *1115600.* [2386-54-1].

Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления: более 300 °С.

Натрия висмутат. $NaBiO_3$. (*M*, 280.0). *1079000.* [12232-99-4].

Содержит не менее 85.0 % $NaBiO_3$.

Порошок жёлтого 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 *кислоты серной разбавленной Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата* до получения оранже-

вой окраски, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р.*
1 мл *0.1 М раствора натрия тиосульфата* соответствует 14.00 мг $NaBiO_3$.

Натрия вольфрамат. $Na_2WO_4,2H_2O$. (M_r 329.9). *1084700.* [10213-10-2]. Динатрия вольфрамата дигидрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием прозрачного раствора, практически не растворим в 96 % спирте.

Натрия гексансульфонат. $C_6H_{13}NaO_3S$. (M_r 188.2). *1081200.* [2832-45-3].
Порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде.

Натрия гептансульфонат. $C_7H_{15}NaO_3S$. (M_r 202.3). *1081000.* [22767-50-6].
Кристаллическая масса белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия гептансульфонат моногидрат. $C_7H_{15}NaO_3S,H_2O$. (M_r 220.3). *1081100.*
Содержит не менее 96 % $C_7H_{15}NaO_3S$ в пересчёте на безводное вещество.
Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, очень мало растворим в этаноле.
Вода (2.5.12). Не более 8 %. Определение проводят из 0.300 г.
Количественное определение. 0.150 г растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют *0.1 М раствором кислоты хлорной* потенциометрически *(2.2.20).*
1 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной* соответствует 20.22 мг $C_7H_{15}NaO_3S$.

Натрия гидрокарбонат. *1081300.* [144-55-8]. См. статью *Натрия гидрокарбонат.*

Натрия гидрокарбоната раствор. *1081301.*
Раствор 42 г/л.

Натрия гидроксид. *1081400.* [1310-73-2]. См. статью *Натрия гидроксид.*

Натрия гидроксида раствор. *1081401.*
20.0 г *натрия гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Концентрацию раствора определяют титрованием *1 М кислоты хлороводородной,* используя в качестве индикатора *раствор метилового оранжевого Р;* при необходимости, раствор укрепляют или разбавляют до концентрации 200 г/л.

Натрия гидроксида раствор разбавленный. *1081402.*
8.5 г *натрия гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидроксида метанольный раствор. *1081403.*
40 мг *натрия гидроксида Р* растворяют в 50 мл *воды Р,* полученный раствор охлаждают и прибавляют 50 мл *метанола Р.*

Натрия гидроксида раствор концентрированный. *1081404.*
42 г *натрия гидроксида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидросульфит. $NaHO_3S$. (M_r 104.1). *1115700.* [7631-90-5]. Натрия бисульфит.
Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.
На воздухе частично теряет серы диоксид и постепенно окисляется до сульфата.

Натрия гипобромита раствор. *1081500.*
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. NaH_2PO_2,H_2O. (M_r 106.0). *1081700.* [10039-56-2]. Натрия фосфината моногидрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен, легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия гипохлорита раствор концентрированный. *1081600.*
Содержит не менее 25 г/л и не более 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 *кислоты уксусной разбавленной Р.* 10.0 мл концентрированного раствора натрия гипохлорита доводят *водой Р* до объёма 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 защищённом от света месте.

Натрия глюкуронат. $C_6H_9NaO_7,H_2O$. (M_r 234.1). *1080900.* Натрия D-глюкуроната моногидрат.

$[\alpha]_D^{20}$: около +21.5. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

Натрия декансульфонат. $C_{10}H_{21}NaO_3S$. (M_r 244.3). *1079800.* [13419-61-9].
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия дезоксирибонуклеат. *1079900.*
[73049-39-5]. (Около 85 % имеет молекулярную массу 2 x 10^7 или более). Волокнистое вещество белого цвета; получают из тимуса телёнка.
Испытание на пригодность. 10 мг растворяют в *имидазольном буферном растворе с pH 6.5 P* и доводят объём раствора тем же буферным раствором до 10.0 мл (раствор А). 2.0 мл раствора А доводят *имидазольным буферным раствором с pH 6.5 P* до объёма 50.0 мл. Оптическая плотность *(2.2.25)* 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 P*, 3 мл раствора 25 г/л ($HClO_4$) 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 P* и 3 мл раствора 25 г/л ($HClO_4$) 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 P*. В одну пробирку немедленно прибавляют 3 мл раствора 25 г/л ($HClO_4$) кислоты хлорной, образуется осадок, который центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (a). Другую пробирку нагревают при температуре 37 °C в течение 15 мин, прибавляют 3 мл раствора 25 г/л ($HClO_4$) кислоты хлорной, центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (b). Измеряют оптическую плотность надосадочной жидкости (b) при длине волны 260 нм, используя в качестве компенсационного раствора надосадочную жидкость (a). Оптическая плотность должна быть не менее 0.15.

Натрия дигидрофосфат. *1080100.* [10028-24-7]. См. статью *Натрия дигидрофосфата дигидрат.*

Натрия дигидрофосфат безводный. NaH_2PO_4. (M_r 120.0). *1080200.* [7558-80-7].
Порошок белого цвета, гигроскопичен.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дигидрофосфата моногидрат. NaH_2PO_4,H_2O. (M_r 138.0). *1080300.* [10049-21-5].
Кристаллы или гранулы белого цвета, слегка расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дитионит. $Na_2S_2O_4$. (M_r 174.1). *1080400.* [7775-14-6].
Кристаллический порошок белого или серовато-белого цвета; на воздухе окисляется. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия диэтилдитиокарбамат. $C_5H_{10}NNaS_2,3H_2O$. (M_r 225.3). *1080000.* [20624-25-3].
Бесцветные или белого цвета кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Водный раствор бесцветный.

Натрия додецилсульфат. *1080500.* [151-21-3]. См. статью *Натрия лаурилсульфат*, за исключением содержания, которое должно быть не менее 99.0 %.

Буферный рабочий раствор для электрофореза в системе натрия додецилсульфат-полиакриламидный гель (SDS-PAGE). *1114900.*
151.4 г *трис(гидроксиметил)аминометана P*, 721.0 г *глицина P* и 50.0 г *натрия лаурилсульфата P* растворяют в *воде P* и доводят тем же растворителем до объёма 5000 мл. Непосредственно перед использованием, разводят *водой P* в 10 раз и перемешивают.
pH *(2.2.3)* полученного раствора должно быть от 8.1 до 8.8.

Буферный образцовый раствор (концентрированный) для электрофореза в системе натрия додецилсульфат - полиакриламидный гель (SDS-PAGE). *1115000.*
1.89 г *трис(гидроксиметил)аминометана P*, 5.0 г *натрия лаурилсульфата P*, 50 мг *бромфенолового синего P* и 25.0 мл *глицерина P* растворяют в 100 мл *воды P*. Доводят pH раствора до 6.8 *кислотой хлороводородной P* и доводят *водой P* до объёма 125 мл

Буферный образцовый раствор (концентрированный) для электрофореза в системе натрия додецилсульфат - полиакриламидный гель (SDS-PAGE) для восстановительных условий. *1122100.*
3.78 г *трис(гидроксиметил)аминометана P*, 10.0 г *натрия додецилсульфата P*, 100 мг *бромфенолового синего P* и 50.0 мл *глицерина P* растворяют в 200 мл *воды P*. К полученному раствору

прибавляют 25.0 мл *2-меркаптоэтанола Р*, доводят pH *(2.2.3)* раствора до 6.8 *кислотой хлороводородной Р* и доводят *водой Р* до объёма 250.0 мл

Альтернативно в качестве восстанавливающего вещества вместо 2-меркаптоэтанола может быть использован дитиотреитол. В этом случае образцовый буферный раствор готовят следующим образом: 3.78 г *трис(гидроксиметил)-аминометана Р*, 10.0 г *натрия додецилсульфата Р*, 100 мг *бромфенолового синего Р* и 50.0 мл *глицерина Р* растворяют в 200 мл *воды Р*. Доводят pH *(2.2.3)* раствора до 6.8 *кислотой хлороводородной Р* и доводят *водой Р* до объёма 250.0 мл. Непосредственно перед использованием прибавляют *дитиотреитол Р* до конечной концентрации 100 мМ.

Натрия йодид. *1081800.* [7681-82-5]. См. статью *Натрия йодид.*

Натрия карбонат. *1079200.* [6132-02-1]. См. статью *Натрия карбоната декагидрат.*

Натрия карбонат безводный. Na_2CO_3. (*M*, 106.0). *1079300.* [497-19-8]. Динатрия карбонат.

Порошок 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. *1079301.*

Раствор 106 г/л *натрия карбоната безводного Р.*

Натрия карбоната раствор Р1. *1079302.*

Раствор 20 г/л *натрия карбоната безводного Р* в *0.1 М растворе натрия гидроксида.*

Натрия кобальтинитрит. $Na_3[Co(NO_2)_6]$. (*M*, 403.9). *1079700.* [13600-98-1]. Натрия гексанитрокобальтат(III).

Порошок оранжево-жёлтого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Натрия кобальтинитрита раствор. *1079701.*

Раствор 100 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия лаурилсульфат. *1081900.* [151-21-3]. См. статью *Натрия лаурилсульфат.*

Натрия метабисульфит. *1082000.* [7681-57-4]. См. статью *Натрия метабисульфит.*

Натрия метансульфонат. CH_3SO_3Na. (*M*, 118.1). *1082100.* [2386-57-4].

Кристаллический порошок белого цвета, гигроскопичен.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия молибдат. $Na_2MoO_4,2H_2O$. (*M*, 242.0). *1082200.* [10102-40-6]. Динатрия молибдата дигидрат.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

Натрия нафтохинонсульфонат. $C_{10}H_5NaO_5S$. (*M*, 260.2). *1082300.* [521-24-4]. Натрия 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.

Кристаллический порошок от жёлтого до оранжево-жёлтого цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Натрия нитрат. $NaNO_3$. (*M*, 85.0). *1082400.* [7631-99-4].

Порошок или гранулы белого цвета или бесцветные, прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия нитрит. $NaNO_2$. (*M*, 69.0). *1082500.* [7632-00-0].

Содержит не менее 97.0 % $NaNO_2$.

Гранулированный порошок белого цвета или кристаллический порошок слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде.

Количественное определение. 0.100 г натрия нитрита Р растворяют 50 мл воды Р, прибавляют 50.0 мл 0.02 М раствора калия перманганата, 15 мл *кислоты серной разбавленной Р*, 3 г *калия йодита Р* и титруют 0.1 М раствором тиосульфата натрия, используя в качестве индикатора 1 мл *раствор крахмала Р*, 1 мл 0.02 М раствора калия перманганата соответствует 3.450 мг $NaNO_2$.

Натрия нитрита раствор. *1082501.*

Раствор 100 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия нитропруссид. $Na_2[Fe(CN)_5(NO)],2H_2O$. (*M*, 298.0). *1082600.* [13755-38-9]. Натрия пентациано-нитрозилферрата(III) дигидрат.

Порошок или кристаллы красновато-коричневого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Натрия оксалат. $C_2Na_2O_4$. (*M*, 134.0). *1082900.* [62-76-0].

Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Натрия октансульфонат. $C_8H_{17}NaO_3S$. (M_r 216.3). *1082700.* [5324-84-5].
Содержит не менее 98.0 % $C_8H_{17}NaO_3S$.
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.
Оптическая плотность (2.2.25). 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. $C_8H_{17}NaO_4S$. (M_r 232.3). *1082800.* [142-31-4].
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия пентансульфонат. $C_5H_{11}NaO_3S$. (M_r 174.2). *1083000.* [22767-49-3].
Твердое кристаллическое вещество белого цвета. Растворим в воде.

Натрия перйодат. $NaIO_4$ (M_r 213.9). *1083200.* [7790-28-5]. Натрия метаперйодат.
Содержит не менее 99.0 % $NaIO_4$.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Растворим в воде и минеральных кислотах.

Натрия перйодата раствор. *1083201.*
1.07 г *натрия перйодата P* растворяют в *воде P*, прибавляют 5 мл *кислоты серной разбавленной P* и доводят объём раствора *водой P* до 100.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия перхлорат. $NaClO_4,H_2O$. (M_r 140.5). *1083100.* [7791-07-3]. Натрия перхлората моногидрат.
Содержит не менее 99.0 % $NaClO_4,H_2O$.
Кристаллы белого цвета, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворим в воде.
Хранят в плотно закрытом контейнере.

Натрия пикрата щелочной раствор. *1083300.*
Смешивают 20 мл *раствора кислоты пикриновой P* и 10 мл раствора 50 г/л *натрия гидроксида P*, доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.
Срок хранения 2 сут с момента приготовления.

Натрия пирофосфат. $Na_4P_2O_7,10H_2O$. (M_r 446.1). *1083600.* [13472-36-1].
Тетранатрия дифосфат декагидрат.
Бесцветные, слегка выветривающиеся кристаллы. Легко растворим в воде.

Натрия родизонат. $C_6Na_2O_6$. (M_r 214.0). *1122300.* [523-21-7]. [(3,4,5,6-тетраоксоциклогекс-1-ен-1,2-илен) диокси]динатрий.
Кристаллы фиолетового цвета. Растворим в воде с образованием оранжево-жёлтого раствора. Растворы нестабильны и готовят в день использования.

Натрия салицилат. *1083700.* [54-21-7]. См. статью *Натрия салицилат.*

Натрия сульфат безводный. *1083800.* [7757-82-6].
Прокаленный при температуре от 600 °С до 700 °С натрия сульфат безводный должен выдерживать требования, указанные в статье *Натрия сульфат безводный.*
Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. Опредение проводят при температуре 130 °С.

Натрия сульфид. $Na_2S,9H_2O$. (M_r 240.2). *1083900.* [1313-84-4]. Динатрия сульфида нонагидрат.
Бесцветные, быстро желтеющие кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия сульфида раствор. *1083901.*
12 г *натрия сульфида P* растворяют при нагревании в 45 мл смеси растворителей *вода P - глицерин (85 %) P* (10:29), затем охлаждают и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл.
Раствор должен быть бесцветным.

Натрия сульфит. *1084000.* [27610-45-3]. См. статью *Натрия сульфита гептагидрат.*

Натрия сульфит безводный. *1084100.* [7757-83-7]. См. статью *Натрия сульфит безводный.*

Натрия тартрат. $C_4H_4Na_2O_6,2H_2O$. (M_r 230.1). *1084200.* [6106-24-7]. Динатрия (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандионата дигидрат.
Кристаллы или гранулы белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Натрия тетрадейтеродиметилсилапентанат. $C_6H_9{}^2H_4NaO_2Si$. (M_r 172.3). *1084300.* TSP. 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. $NaB(C_6H_5)_4$. (M_r 342.2). *1084400.* [143-66-8].
Объёмный порошок белого или слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде и ацетоне.

Натрия тетрафенилбората раствор. *1084401.*
Раствор 10 г/л.
При необходимости, перед использованием фильтруют.
Срок хранения 7 сут.

Натрия тиогликолят. $C_2H_3NaO_2S$. (M_r 114.1). *1084500.* [367-51-1]. Натрия меркаптоацетат.
Гранулированный порошок или кристаллы белого цвета. Гигроскопичен, легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия тиосульфат. *1084600.* [10102-17-7]. См. статью *Натрия тиосульфат.*

Натрия флуоресцеинат. $C_{20}H_{10}Na_2O_5$. (M_r 376.3). *1080700.* [518-47-8].
Показатель Шульца № 880.
Цветной индекс № 45350.
Флуоресцеин натрия. Динатрия 2-(3-оксо-6-оксидо-3*H*-ксантен-9-ил)бензоат.
Порошок оранжево-красного цвета. Легко растворим в воде. Водные растворы имеют интенсивную желтовато-зелёную флуоресценцию.

Натрия формиат. $CHNaO_2$. (M_r 68.0). *1122200.* [141-53-7].
Кристаллический порошок или расплывающиеся гранулы белого цвета. Растворим в воде и глицерине, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 253 °С.

Натрия фосфат додекагидрат. $Na_3PO_4,12H_2O$. (M_r 380.1). *1094300.* [10101-89-0]. Тринатрия фосфата додекагидрат.
Бесцветные или белого цвета кристаллы. Легко растворим в воде.

Натрия фторид. *1080800.* [7681-49-4]. См. статью *Натрия фторид.*

Натрия хлорид. *1079500.* [7647-14-5]. См. статью *Натрия хлорид.*

Натрия хлорида раствор. *1079502.*
Раствор 20 % *(м/м).*

Натрия хлорида насыщенный раствор *1079503.*
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. *1079400.* См. статью *Натрия цетостеарилсульфат.*

Натрия цитрат. *1079600.* [6132-04-3]. См. статью *Натрия цитрат.*

Натрия эдетат. *1080600.* [6381-92-6]. См. статью *Динатрия эдетат.*

Нафталин. $C_{10}H_8$. (M_r 128.2). *1057100.* [91-20-3].
Кристаллы белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 80 °С.
Нафталин, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Нафтарзон. $C_{16}H_{11}AsN_2Na_2O_{10}S_2$. ($M_r$ 576.3). *1121400.* [132-33-2]. Торин. Динатрия 4-[(2-арсонофенил)азо]-3-гидроксинафталин-2,7-дисульфонат.
Порошок красного цвета. Растворим в воде.

Нафтарзона раствор. *1121401.*
Раствор 0.58 г/л.
Испытание на чувствительность. К 50 мл *96 % спирта Р* прибавляют 20 мл *воды Р*, 1 мл *0.05 М раствора кислоты серной*, 1 мл раствора нафтарзона и титруют *0.025 М раствором бария перхлората* до перехода окраски раствора от оранжево-жёлтой до оранжево-розовой.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 7 сут.

Нафтиламин. $C_{10}H_9N$. (M_r 143.2). *1057700.* [134-32-7]. 1-Нафтиламин.
Кристаллический порошок белого цвета, под действием света и воздуха розовеет. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 51 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Нафтилэтилендиамина дигидрохлорид. $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$. (M_r 259.2). *1057800.* [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 % спирте.

α-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (M_r 144.2). *1057300.* [90-15-3]. 1-Нафтол.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные или белого цвета кристаллы, темнеющие под действием света. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 95 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

α-Нафтола раствор. *1057301.*
0.10 г α-*нафтола Р* растворяют в 3 мл раствора 150 г/л *натрия гидроксида Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

β-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (M_r 144.2). *1057400.* [135-19-3]. 2-Нафтол.
Пластинки или кристаллы белого или слабо розового цвета. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 122 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

β-Нафтола раствор. *1057401.*
5 г свежеперекристаллизованного β-*нафтола Р* растворяют в 40 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

β-Нафтола раствор Р1. *1057402.*
3.0 мг β-*нафтола Р* растворяют в 50 мл *кислоты серной Р* и доводят объём раствора той же кислотой до 100.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Нафтолбензеин. $C_{27}H_{20}O_3$. (M_r 392.5). *1057600.* [6948-88-5]. α-Нафтолбензеин. Фенилбис(4-гидроксинафтил)метанол.
Порошок коричневато-красного цвета или блестящие кристаллы коричневато-черного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и кислоте уксусной ледяной.

Нафтолбензеина раствор. *1057601.*
Раствор 2 г/л в *кислоте уксусной безводной Р*.
Испытание на чувствительность. К 50 мл *кислоты уксусной ледяной Р* прибавляют 0.25 мл раствора нафтолбензеина; появляется коричневато-жёлтое окрашивание, которое должно перейти в зелёное при прибавлении не более 0.05 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной.*

Нерилацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196.3). *1108000.* [141-12-8]. *(Z)*-3,7-Диметилокта-2,6-диенилацетат.
Бесцветная, маслянистая жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.907.

n_D^{20}: около 1.460.

Температура кипения$_{25}$: 134 °С.

Нерилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя нерилацетат в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 93.0 % суммы площадей всех пиков.

транс-Неролидол. $C_{15}H_{26}O$. (M_r 222.4). *1107900.* [40716-66-3]. 3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.
Жидкость слабо жёлтого цвета с легким запахом лилии или ландыша. Практически не растворим в воде и глицерине, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.876.

n_D^{20}: около 1.479.

Температура кипения$_{12}$: от 145 °С до 146 °С.
транс-Неролидол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя *транс*-неролидол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 90.0 % суммы площадей всех пиков.

Никель-алюминиевый сплав. *1058100.*
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).
Практически не растворим в воде и растворим в минеральных кислотах.

Никель-алюминиевый сплав, свободный от галогенов. *1118100.*
Содержит от 48 % до 52 % алюминия (Al, A_r 26.98) и от 48 % до 52 % никеля (Ni, A_r 58.70).
Мелкий порошок серого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в минеральных кислотах с образованием солей.
Хлориды. Не более 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$). 0.400 г растворяют в 40 мл смеси *кислота серная Р - кислота азотная (67:33)*. Раствор упаривают почти досуха. Остаток растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20.0 мл. Раствор разливают поровну в две пробирки. В каждую пробирку прибавляют по 1.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* и через 15 мин фильтруют. К полученному фильтрату одной пробирки прибавляют 0.2 мл раствора натрия хлорида (стандартный раствор) 10 мкг/мл (Cl^-). Через 5 мин

сравнивают опалесценцию испытуемого раствора со стандартным раствором. Испытуемый раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Никеля(II) сульфат. $NiSO_4,7H_2O$ (*M*, 280.9). *1058000.* [10101-98-1]. Никеля(II) сульфата гептагидрат.
Кристаллический порошок или кристаллы зелёного цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Никеля(II) хлорид. $NiCl_2$. (*M*, 129.6). *1057900.* [7718-54-9]. Никеля(II) хлорид безводный.
Кристаллический порошок жёлтого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Сублимируется в отсутствие воздуха и легко абсорбирует аммиак. Водный раствор имеет кислую реакцию.

Никотинамид-аденина динуклеотид. $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$. (*M*, 663). *1108100.* [53-84-9]. NAD^+.
Порошок белого цвета, сильно гигроскопичен. Легко растворим в воде.

Никотинамид-аденина динуклеотида раствор. *1108101.*
40 мг *никотинамид-аденина динуклеотида P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Нильский синий А. $C_{20}H_{21}N_3O_5S$. (*M*, 415.5). *1058200.* [3625-57-8].
Показатель Шульца № 1029.
Цветной индекс № 51180.
5-Амино-9-(диэтиламино)бензо-[а]феноксазинилия кислый сульфат.
Кристаллический порошок зелёного цвета с бронзовым блеском. Умеренно растворим в 96 % спирте, кислоте уксусной ледяной и пиридине.
Раствор 0.005 г/л в *спирте (50 %, об/об) P* имеет максимум поглощения *(2.2.25)* при длине волны 640 нм.

Нильского синего А раствор. *1058201.*
Раствор 10 г/л в *кислоте уксусной безводной P.*
Испытание на чувствительность. К 50 мл *кислоты уксусной безводной P* прибавляют 0.25 мл раствора нильского синего А; появляется голубое окрашивание, которое переходит в сине-зелёное при прибавлении не более 0.1 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной.*
Изменение окраски. От синей до красной в интервале pH 9.0 - 13.0.

Нингидрин. $C_9H_4O_3,H_2O$. (*M*, 178.1). *1058300.* [485-47-2]. 1,2,3-Индантрион моногидрат.
Кристаллический порошок белого или слегка жёлтого цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в защищённом от света месте.

Нингидрина и олова(II) хлорида реактив. *1058301.*
0.2 г *нингидрина P* растворяют в 4 мл горячей *воды P*, прибавляют 5 мл раствора 1.6 г/л *олова(II) хлорида P*, 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 P* и 45 мл *2 - пропанола P.*

Нингидрина и олова(II) хлорида реактив Р1. *1058302.*
4 г *нингидрина P* растворяют в 100 мл *моноэтилового эфира этиленгликоля P.* Осторожно встряхивают с 1 г *смолы катионообменной P* (от 300 мкм до 840 мкм) и фильтруют (раствор А). 0.16 г *олова(II) хлорида P* растворяют в 100 мл *буферного раствора с pH 5.5 P* (раствор В).
Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы растворов А и В.

Нингидрина раствор. *1058303.*
Раствор 2 г/л *нингидрина P* в смеси растворителей *кислота уксусная рабавленная P - бутанол P* (5:95).

Нингидрина раствор Р1. *1058304.*
1.0 г *нингидрина P* растворяют в 50 мл *96 % спирта P* и прибавляют 10 мл *кислоты уксусной ледяной P.*

Нингидрина раствор Р2. *1058305.*
3 г *нингидрина P* растворяют в 100 мл раствора 45.5 г/л *натрия метабисульфита P.*

Нингидрина раствор Р3. *1058306.*
Раствор 4 г/л *нингидрина P* в смеси растворителей *кислота уксусная безводная P - бутанол P* (5:95).

Нитроанилин. $C_6H_6N_2O_2$. (*M*, 138.1). *1058600.* [100-01-6]. 4-Нитроанилин.
Кристаллический порошок ярко-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в 96 % спирте, образует водорастворимые соли с сильными минеральными кислотами.
Температура плавления: около 147 °С.

Нитробензальдегид. $C_7H_5NO_3$. (*M*, 151.1). *1058700.* [552-89-6]. 2-Нитробензальдегид.
Игольчатые кристаллы желтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, сублимируется паром.
Температура плавления: около 42 °С.

Нитробензальдегидная бумага. *1058701.*
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. *1058702.*
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*, 171.6). *1059000.* [100-14-1]. 4-Нитробензилхлорид.
Кристаллы светло-жёлтого цвета. Вызывает слезотечение. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

Нитробензоилхлорид. $C_7H_4ClNO_3$. (*M*, 185.6). *1058900.* [122-04-3]. 4-Нитробензоилхлорид.
Кристаллы или кристаллическая масса жёлтого цвета, расплывающаяся на воздухе. Растворим в растворе натрия гидроксида с образованием желтовато-оранжевого окрашивания.
Температура плавления: около 72 °С.

Нитробензол. $C_6H_5NO_2$. (*M*, 123.1). *1058800.* [98-95-3].
Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
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 слоёв верхний слой должен быть почти бесцветным.

4-(4-Нитробензил)пиридин. $C_{12}H_{10}N_2O_2$. (*M*, 214.2). *1101900.* [1083-48-3].
Порошок жёлтого цвета.
Температура плавления: около 70 °С.

Нитрованадомолибденовый реактив. *1060100.*
См. *Нитромолибденованадиевый реактив Р.*

Нитрозодипропиламин. $C_6H_{14}N_2O$. (*M*, 130.2). *1099900.* [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. *1099901.*
Вводят 78.62 г *этанола Р*, прокалывая инъекционной иглой пробку сосуда, содержащего *нитрозодипропиламин Р*, разбавляют *этанолом Р* в соотношении 1:100 и помещают по 0.5 мл в контейнеры с обжатыми крышками.
Хранят в защищённом от света месте при температуре 5 °С.

Нитрометан. CH_3NO_2. (*M*, 61.0). *1059700.* [75-52-5].
Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 1.132 до 1.134.

n_D^{20}: от 1.381 до 1.383.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 100 °С до 103 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Нитромолибденованадиевый реактив. *1060100.*
Раствор I. 10 г *аммония молибдата Р* растворяют в *воде Р*, прибавляют 1 мл *раствора аммиака Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Раствор II. 2.5 г *аммония ванадата Р* растворяют в горячей *воде Р*, прибавляют 14 мл *кислоты азотной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500 мл.
К 96 мл *кислоты азотной Р* прибавляют 100 мл раствора I и 100 мл раствора II и доводят объём раствора *водой Р* до 500 мл.

Нитротетразолиевый синий. $C_{40}H_{30}Cl_2N_{10}O_6$. (*M*, 818). *1060000.* [298-83-9]. 3,3'-(3,3'-Диметокси-4,4'-дифенилен)ди[2-(4-нитрофенил)-5-фенил-2*H*-тетразолия] дихлорид. *п*-Нитротетразолиевый синий.
Кристаллы. Растворим в метаноле с образованием прозрачного раствора жёлтого цвета.
Температура плавления: около 189 °С, с разложением.

Нитрофурантоин. *1099700.* [67-20-9]. См. статью *Нитрофурантоин.*

(5-Нитро-2-фурил)метилена диацетат. $C_9H_9NO_7$. (*M*, 243.2). *1099800.* [92-55-7]. Нитрофурфурола диацетат. 5-Нитрофурфурилидена диацетат.
Кристаллы жёлтого цвета.
Температура плавления: около 90 °С.

Нитрохромовый реактив. *1059100.*
0.7 г *калия дихромата Р* растворяют в *кислоте азотной Р* и доводят объём раствора той же кислотой до 100 мл.

Нитроэтан. $C_2H_5NO_2$. (*M*, 75.1). *1059200.* [79-24-3].
Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.
Температура кипения: около 114 °С.

Нордазепам. $C_{15}H_{11}ClN_2O$. (*M*, 270.7). *1060200.* [340-57-8]. 7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он.
Кристаллический порошок белого или светло-жёлтого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 216 °С.

D,L-Норлейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (*M*, 131.2). *1060300.* [616-06-8]. (*RS*)-2-Аминогексановая кислота. Аминокапроновая кислота.
Блестящие кристаллы. Умеренно растворим в воде, растворим в кислотах.

Норпсевдоэфедрина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO$. (*M*, 187.7). *1060400.* [53643-20-2]. *(1R,2R)-* или *(1S,2S)-*2-Амино-1-фенилпропанола гидрохлорид.
Кристаллический порошок. Растворим в воде.
Температура плавления: от 180 °С до 181 °С.

Носкапина гидрохлорид. *1060500.* [912-60-7]. См. статью *Носкапина гидрохлорид.*

Октадецил[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропанат]. $C_{35}H_{62}O_3$. (*M*, 530.9). *1060600.* [2082-79-3]. Октадецил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропанат.
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*, 130.2). *1060700.* [111-87-5].
1-Октанол. Каприловый спирт.
Бесцветная жидкость. Не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.828.

Температура кипения: около 195 °С.

3-Октанон. $C_8H_{16}O$. (*M*, 128.2). *1114600.* [106-68-3]. 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло лавандовое.*
Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Октоксинол 10. $C_{34}H_{62}O_{11}$ (средняя). (*M*, 647). *1060800.* [9002-93-1].
α-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенил]-ω-гидроксиполи(оксиэтилен).
Прозрачная, вязкая жидкость светло-жёлтого цвета. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом, растворим в толуоле.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Олеамид. $C_{18}H_{35}NO$. (*M*, 281.5). *1060900. (Z)-* Октадек-9-еноамид.
Порошок или гранулы от белого до желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в этаноле.
Температура плавления: около 80 °С.

Оливковое масло. *1061000.* [8001-25-0]. См. статью *Масло оливковое.*

Олова(II) хлорид. $SnCl_2,2H_2O$. (*M*, 225.6). *1085000.* [10025-69-1]. Олова дихлорида дигидрат.
Содержит на менее 97.0 % $SnCl_2,2H_2O$.
Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, кислоте уксусной ледяной, кислоте хлороводородной разбавленной и концентрированной.
Количественное определение. 0.500 г помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 15 мл *кислоты хлороводородной 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 $SnCl_2,2H_2O$.

Олова(II) хлорида раствор. *1085001.*
20 г *олова Р* нагревают с 85 мл *кислоты хлороводородной Р* до прекращения выделения водорода, охлаждают.
Хранят раствор над избытком *олова Р*, защищая от воздуха.

Олова(II) хлорида раствор Р1. *1085002.*
Непосредственно перед использованием *раствор олова(II) хлорида Р* разводят *кислотой хлороводородной разбавленной Р* (1:10).

Олова(II) хлорида раствор Р2. *1085003.*
К 8 г *олова(II) хлорида Р* прибавляют 100 мл 20 % *(об/об)* раствора *кислоты хлороводородной 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). *1090800.* [7440-31-5].
Гранулы серебристо-белого цвета. Растворимо в кислоте хлороводородной с выделением водорода.
Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн$^{-1}$). 0.1 г должен выдерживать испытание на мышьяк.

Орацетовый синий 2R. $C_{20}H_{14}N_2O_2$. (M_r 314.3). *1061100.* [4395-65-7].
Цветной индекс № 61110.
1-Амино-4-(фениламино)-антрацен-9,10-дион.
Температура плавления: около 194 °С.

Орцин. $C_7H_8O_2,H_2O$. (M_r 142.2). *1108700.* [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). *1061200.* [20816-12-0].Осмия тетраоксид.
Игольчатые кристаллы светло-жёлтого цвета или кристаллическая масса жёлтого цвета. Гигроскопичен, чувствителен к свету, растворим в воде, 96 % спирте и эфире.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Осмия(VIII) оксида раствор. *1061201.*
Раствор 2.5 г/л в *0.05 М растворе кислоты серной.*

Палладий. Pd. (A_r 106.4). *1114700.* [7440-05-3].
Металл серовато-белого цвета. Растворим в кислоте хлороводородной.

Палладия хлорид. $PdCl_2$. (M_r 177.3). *1061500.* [7647-10-1].
Кристаллы красного цвета.
Температура плавления: от 678 °С до 680 °С.

Палладия хлорида раствор. *1061501.*
1 г *палладия хлорида Р* растворяют в 10 мл тёплой *кислоты хлороводородной Р*, полученный раствор доводят смесью равных объемов *кислоты хлороводородной разбавленной Р и воды Р* до объёма 250 мл.
Непосредственно перед использованием раствор разбавляют двумя объёмами *воды Р.*

Пальмитиновая кислота. $C_{16}H_{32}O_2$. (M_r 256.4). *1061600.* [57-10-3]. Гексадекановая кислота.
Кристаллические чешуйки белого цвета. Практически не растворима в воде, легко растворима в горячем 96 % спирте.
Температура плавления: около 63 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье на *Хлорамфеникола пальмитат*, на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Пальмитиновая кислота, используемая при количественном определении суммы жирных кислот в статье *Плоды пальметто* должна выдерживать дополнительно следующее требование.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Плоды пальметто.*
Содержание пальмитиновой кислоты, рассчитанное методом нормализации, должно быть не менее 98 %.

Панкреатина порошок. *1061700.* См. статью *Панкреатина порошок.*

Папаверина гидрохлорид. *1061800.* [61-25-6]. См. статью *Папаверина гидрохлорид.*

Парарозанилина гидрохлорид. $C_{19}H_{18}ClN_3$. (M_r 323.8). *1062200.* [569-61-9].
Показатель Шульца № 779.
Цветной индекс № 42500.
4-[Бис(4-аминофенил)метилен]циклогекса-2,5-диениминия хлорид.
Кристаллический порошок синевато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в этаноле. Растворы в воде и этаноле имеют интенсивную красную окраску, растворы в кислоте серной и кислоте хлороводородной имеют жёлтую окраску.
Температура плавления: около 270 °С с разложением.

Парарозанилина обесцвеченный раствор. *1062201.*
0.1 г *парарозанилина гидрохлорида Р* помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 60 мл *воды Р* и раствора 1.0 г *на-*

трия 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 *кислоты хлороводородной разбавленной Р,* закрывают колбу пробкой и продолжают перемешивание до растворения, объём полученного раствора доводят *водой Р* до 100 мл.

Раствор используют через 12 ч после приготовления.

Хранят в защищённом от света месте.

Парацетамол. *1061900.* [103-90-2]. См. статью *Парацетамол.*

Парацетамол, свободный от 4-аминофенола. *1061901.*

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 объёмов *метанола Р* и *воды Р* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 10 г/л *натрия нитропруссида Р* и 10 г/л *натрия карбоната безводного Р,* перемешивают и выдерживают в течение 30 мин в защищённом от света месте. Не должно появляться синее или зелёное окрашивание.

Пенициллиназы раствор. *1062300.*

10 г казеина гидролизата, 2.72 г *калия дигидрофосфата Р* и 5.88 г *натрия цитрата Р* растворяют в 200 мл *воды Р,* доводят pH до 7.2 раствором 200 г/л *натрия гидроксида Р* и доводят *водой Р* до объёма 1000 мл. 0.41 г *магния сульфата Р* растворяют в 5 мл *воды Р,* прибавляют 1 мл раствора 1.6 г/л *железа(III) аммония сульфата Р* и доводят объём 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* (NCTC 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 pH 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 (2.6.1). 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). *1062500.* [109-66-0].

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном и этанолом.

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 (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

20 % при длине волны 200 нм,
50 % при длине волны 210 нм,
85 % при длине волны 220 нм,
93 % при длине волны 230 нм,
98 % при длине волны 240 нм.

Пентанол. $C_5H_{12}O$. (M_r 88.1). *1062600.* [71-41-0]. 1-Пентанол.

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

n_D^{20}: около 1.410.

Температура кипения: около 137 °С.

Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)пропанат]. $C_{73}H_{108}O_{12}$. (M_r 1178). *1062400.* [6683-19-8]. Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифе-нил)пропанат]. 2,2'-бис(Гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетракис[3-[3,5-ди(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил]]пропанат.

Кристаллический порошок от белого до слегка жёлтого 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). *1062700.* [75-85-4]. *трет*-Амиловый спирт. 2-Метил-2-бутанол.

Летучая воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и глицерином.

d_{20}^{20}: около 0.81.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 100 °С до 104 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Хранят в защищённом от света месте.

Пепсина порошок. *1062800.* [9001-75-6]. См. статью *Пепсина порошок.*

Песок. *1075800.*
Крупинки кремния диоксида белого или слегка сероватого цвета с размером частиц от 150 мкм до 300 мкм.

Петролейный эфир. *1063100.* [8032-32-4].
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. (2.2.11). От 50 °С до 70 °С.

Петролейный эфир Р1. *1063101.*
Должен выдерживать требования для *петролейного эфира Р,* со следующими изменениями:

d_{20}^{20}: от 0.630 до 0.656.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 40 °С до 60 °С.
Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир Р2. *1063102.*
Должен выдерживать требования для *петролейного эфира Р,* со следующими изменениями:

d_{20}^{20}: от 0.620 до 0.630.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 30 °С до 40 °С.
Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир Р3. *1063103.*
Должен выдерживать требования для *петролейного эфира Р* со следующими изменениями:

d_{20}^{20}: от 0.659 до 0.671.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 40 °С до 80 °С.

Пикриновая кислота. $C_6H_3N_3O_7$. (M_r 229.1). *1065800.* [88-89-1]. 2,4,6-Тринитрофенол.
Призмы или пластинки жёлтого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.
Хранят увлажнённой *водой Р.*

Пикриновой кислоты раствор. *1065801.*
Раствор 10 г/л.

Пикриновой кислоты раствор Р1. *1065802.*
К 100 мл насыщенного раствора *кислоты пикриновой Р* прибавляют 0.25 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р.*

β-Пинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136.2). *1109000.* [18172-67-3]. 6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан.
Бесцветная, маслянистая жидкость с запахом, напоминающим скипидар. Прак-тически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.867.

n_D^{20}: около 1.474.

Температура кипения: от 164 °С до 166 °С.
β-Пинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца,* используя β-пинен в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Пиперазина гидрат. *1065900* [142-63-2]. См. статью *Пиперазина гидрат.*

Пиперидин. $C_5H_{11}N$. (M_r 85.2). *1066000.* [110-89-4]. Гексагидропиридин.
Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость, имеет щелочную реакцию. Смешивается с водой, 96 % спиртом и петролейным эфиром.
Температура кипения: около 106 °С.

Пирид-2-иламин. $C_5H_6N_2$. (M_r 94.1). *1073400.* [504-29-0]. 2-Аминопиридин.
Крупные кристаллы. Растворим в воде, 96 % спирте.
Температура кипения: около 210 °С.
Температуро плавления: около 58 °С.

Пиридилазонафтол. $C_{15}H_{11}N_3O$. (M_r 249.3). *1073500.* [85-85-8]. 1-(2-Пиридилазо)-2-нафтол.
Порошок кирпично-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте, метаноле и горячих разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 138 °С.

Пиридилазонафтола раствор. *1073501.*
Раствор 1 г/л в *этаноле Р.*
Испытание на чувствительность. К 50 мл *воды Р* прибавляют 10 мл *ацетатного буферного раствора с pH 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(II) сульфата Р* окраска должна измениться от светло-жёлтой до фиолетовой.

Пиридин. C_5H_5N. (M_r 79.1). *1073200.* [110-86-1].
Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.
Температура кипения: около 115 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Пиридин безводный. *1073300.* [110-86-1].
Пиридин Р сушат над *натрия карбонатом безводным Р*, фильтруют и перегоняют.
Вода (2.5.12). Не более 0.01 % *(м/м).*

Пировиноградная кислота. $C_3H_4O_3$. (M_r 88.1). *1109300.* [127-17-3]. 2-Оксопропановая кислота.
Жидкость желтоватого цвета. Смешивается с водой, этанолом и эфиром.

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). *1073700.* [87-66-1].
Бензол-1,2,3-триол.
Кристаллы белого цвета, под действием воздуха и света коричневеют. Очень легко растворим в воде, 96 % спирте, мало растворим в углероде дисульфида. Под действием воздуха водные растворы, а ещё быстрее щелочные растворы приобретают коричневую окраску вследствие абсорбции кислорода.
Температура плавления: около 131 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Пирогаллола щелочной раствор. *1073701.*
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). *1073600.* [120-80-9]. Бензол-1,2-диол.
Бесцветные или слабо жёлтого цвета кристаллы. Растворим в воде, ацетоне, 96 % спирте и эфире.
Температура плавления: около 102 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Плазма с пониженным содержанием тромбоцитов. *1066100.*
45 мл человеческой крови отбирают пластмассовым шприцом вместимостью 50 мл, содержащим 5 мл стерильного раствора 38 г/л *натрия цитрата Р*, и немедленно центрифугируют с ускорением 1500 *g* при температуре 4 °С в течение 30 мин. Отбирают с помощью пластмассового шприца верхние 2/3 всплывшего слоя плазмы и немедленно центрифугируют с ускорением 3500 *g* 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. Используют пластмассовое оборудование или оборудование, обработанное силиконом.

Плазмы субстрат. *1066200.*
Плазму отделяют от человеческой или бычьей крови, собирают в раствор 38 г/л *натрия цитрата Р*, объём которого составляет 1/9 объёма плазмы или в раствор, содержащий 20 г/л *динатрия гидроцитрата Р* и 25 г/л *глюкозы Р*, объём которого составляет 2/7 объёма 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. *1066201.*
Для взятия и обработки крови используют водоотталкивающее оборудование (изготовленное из подходящих пластмасс или стекла, обработанного силиконом).
Необходимый объём крови собирают от каждой из не менее пяти овец. Достаточным объёмом для отбора является 285 мл крови в 15 мл раствора антикоагулянта, но может быть собран и меньший объём. 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 *апротинина 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 окончанию 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 1000 g до 2000 g при температуре от 10 °С до 15 °С в течение 30 мин. Отделяют надосадочную жидкость и центрифугируют с ускорением 5000 g в течение 30 мин. (При необходимости, для получения прозрачной плазмы можно центрифугировать с большим ускорением, например, с ускорением 20000 g 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). Сразу же, 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 Р2. *1066202.*

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 объёма плазмы.

Хранят в небольших количествах в пластмассовых контейнерах при температуре −30 °С или ниже.

Плазмы субстрат с недостаточным содержанием фактора V. *1066300.*

Предпочтительно используют плазму, полученную от донора с врождённой недостаточностью, или готовят ее следующим образом: отделяют плазму от человеческой крови, собранной в раствор 13.4 г/л *натрия оксалата Р*, объём которого составляет 1/10 объёма крови. Культивируют при температуре 37 °С от 24 ч до 36 ч. Время свёртывания, определенное по методу, в соответствие с описаниями для *раствора фактора V свёртывания крови Р*, должно быть от 70 с до 100 с. Если время свёртывания меньше 70 с, то культивируют снова от 12 ч до 24 ч.

Хранят в небольших количествах при температуре −20 °С или ниже.

Плазминоген человеческий. *1109100.*

[9001-91-6].

Вещество, присутствующее в крови, которое может быть активировано до плазмина, фермента, осуществляющего лизис фибрина в сгустках крови.

Повидон. Поливинилпирролидон. *1068500.*

[9003-39-8]. *См.* статью *Повидон.*

Подсолнечное масло. *1086900.*

Жирное масло, полученное выдавливанием из семян *Helianthus annuus L.*

Прозрачная жидкость светло-жёлтого цвета.

d_{15}^{15}: около 0.92.

Гидроксильное число (2.5.3). От 14 до 16.

Йодное число (2.5.4). От 125 до 136.

Число омыления (2.5.6). От 188 до 194.

Поли(диметил)(дифенил)силоксан. *1066900.*

Содержит 95 % метильных групп и 5 % фенильных групп DB-5, SE52. Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан. *1100000.* Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 94 % метильных групп, 5 % фенильных групп и 1 % винильных групп SE54.

Поли(диметил)силоксан. *1066800.*

Каучук силиконовый (метил). Органосиликоновый полимер, имеющий вид полужидкой бесцветной смолы.

Характеристическая вязкость, определенная как указано ниже, должна быть около 115 мл·г$^{-1}$.

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 объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Определяют вязкость *(2.2.9)* 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;

h_1 - вязкость испытуемого раствора, в мПа·с;

h_2 - вязкость толуола, в мПа·с;

d_1 - относительная плотность испытуемого раствора;
d_2 - относительная плотность толуола.

Для получения значений относительной плотности используют следующие данные:

Концентрация (c), г/100 мл	Относительная плотность (d_1)
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 *(2.2.24)*, полученный нанесением вещества, при необходимости диспергированного в нескольких каплях *углерода тетрахлорида Р*, на диск натрия хлорида, не должен иметь поглощения при длине волны 3053 $см^{-1}$, соответствующего винильным группам.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. Определение проводят из 1.000 г, сушат в вакууме при температуре 350 °С в течение 15 мин. Не более 0.8 %. Определение проводят из 2.000 г, сушат при температуре 200 °С в течение 2 ч.

Полиметилфенилсилоксан. *1067900.*
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
Содержит 50 % метильных групп и 50 % фенильных групп. (Средняя молекулярная масса 4000).
Очень вязкая жидкость (вязкость около 1300 мПа с).

d_{25}^{25}: около 1.09.

n_D^{25}: около 1.540.

Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан. *1068000.* См. *Поли(диметил)(дифенил)силоксан Р.*

Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан. *1068100.* См. *Поли(диметил)-(дифенил)(дивинил)силоксан Р.*

Полиоксиэтилированное касторовое масло. *1068200.*
Жидкость светло-жёлтого цвета, становится прозрачной при температуре около 26 °С.

Полисорбат 20. *1068300.* [9005-64-5]. См. статью *Полисорбат 20.*

Полисорбат 80. Твин-80. *1068400.* [9005-65-6]. См. статью *Полисорбат 80.*

Полистирол 900-1000. *1112200.* [9003-53-6].
Органический стандарт, используемый для калибровки в газовой хроматографии.
M_w: около 950.
M_w/M_n: 1.10.

Поли(цианопропил)силоксан. *1066700.*
Полисилоксан, замещенный на 100 % цианопропильными группами.

Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]-силоксан. *1114800.*
Содержит 6 % цианопропилфенильных групп и 94 % диметильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)-силоксан. *1109200.*
Полисилоксан, замещеный на 7 % цианопропильными группами, на 7 % фенильными группами и на 86 % диметильными группами.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан. *1066600.*
Содержит 90 % цианопропильных групп и 10 % фенилметильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан. *1066500.* См. *Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]-силоксан Р.*

Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан. *1066500.*
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)$_n$]. *1067700.*
Воскообразная масса белого цвета. Практически не растворим в воде.
Температура плавления: около 43 °С.

Полиэтиленгликольсукцинат. $(C_6H_8O_4)_n$. [M_r (144.1)$_n$]. *1067800.*
Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде.
Температура плавления: около 102 °С.

Полиэфирный гидроксилированный гель для хроматографии. *1067000.*
Гель с небольшим размером частиц, имеющий гидрофильную поверхность к гидроксильным группам. Имеет предел эксклюзии по декстрану с молекулярной массой от $2x10^5$ до $2.5x10^6$.

Прокаина гидрохлорид. *1109400.* См. статью *Прокаина гидрохлорид.*

D-Пролил-L-фенилаланил-L-аргинин 4-нитроанилида дигидрохлорид. $C_{26}H_{36}Cl_2N_8O_5$. (M_r 612). *1072800.*

Пропанол. C_3H_8O. (M_r 60.1). *1072000.* [71-23-8].
1-Пропанол.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около от 0.802 до 0.806.

Температура кипения: около 97.2 °С.
Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 96 °С до 99 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

2-Пропанол. C_3H_8O. (M_r 60.1). *1072100.* [67-63-0].
Изопропиловый спирт.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.785.

Температура кипения: от 81 °С до 83 °С.

2-Пропанол Р1. *1072101.*
Должен выдерживать требования для *2-пропанола Р* и следующие дополнительные требования:

n_D^{20}: около 1.378.

Вода (2.5.12). Не более 0.05 %. Определение проводят из 10 г.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *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.

Пропаноламин. C_3H_9NO. (M_r 75.1). *1072200.* [156-87-6]. 3-Амино-1-пропанол.
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). *1072600.* [109-60-4].

d_{20}^{20}: около 0.888.

Температура кипения: около 102 °С.
Температура плавления: около -95 °С.

Пропиленгликоль. *1072900.* [57-55-6]. См. статью *Пропиленгликоль.*

Пропиленоксид. C_3H_6O. (M_r 58.1). *1121800.*
Бесцветная жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.

Пропилпарагидроксибензоат. *1072700.* [94-13-3]. См. статью *Пропилпарагидроксибензоат.*

Пропановая кислота. $C_3H_6O_2$. (M_r 74.1). *1072400.* [79-09-4].
Маслянистая жидкость. Растворима в 96 % спирте, смешивается с водой.

d_{20}^{20}: около 0.993.

n_D^{20}: около 1.387.

Температура кипения: около 141 °С.
Температура плавления: около -21 °С.

Пропановый альдегид. C_3H_6O. (M_r 58.1). *1072300.* [123-38-6]. Пропаналь.
Жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.81.
n_D^{20}: около 1.365.

Температура кипения: около 49 °С.
Температура плавления: около −81 °С.

Пропановый ангидрид. $C_6H_{10}O_3$. (M_r 130.1). *1072500.* [123-62-6].
Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 1.01.

Температура кипения: около 167 °С.

Пропанового ангидрида реактив. *1072501.*
1 г *кислоты толуолсульфоновой Р* растворяют в 30 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и прибавляют 5 мл *пропанового ангидрида Р.*
Используют через 15 мин после приготовления. Срок хранения 1 сут.

Протамина сульфат. *1073000.* [53597-25-4 (сальмин) 9007-31-2 (клупеин)]. См. статью *Протамина сульфат.*

Протеаза Staphylococcus aureus штамм V8. Тип XVII-B. *1115800.* [66676-43-5].
Микробиологический внеклеточный протеолитический фермент. Лиофиллизированный порошок содержит от 500 единиц до 1000 единиц в 1 мг раствора.

Протравной чёрный 11. $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$. (M_r 461.4). *1056800.* [1787-61-7].
Показатель Шульца № 241.
Цветной индекс №14645.
Натрия 2-гидрокси-1-[(1-гидроксинафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат. Эриохром чёрный.
Порошок коричневато-чёрного цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищённом от света месте.

Протравного чёрного 11 индикаторная смесь. *1056801.*
1 г *протравного чёрного 11 Р* смешивают с 99 г *натрия хлорида Р.*
Испытание на чувствительность. 50 мг индикаторной смеси растворяют в 100 мл *воды Р*; появляется коричневато-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 защищённом от света месте.

Прочный синий В, соль. $C_{14}H_{12}Cl_2N_4O_2$. (M_r 339.2). *1037400.* [84633-94-3].
Показатель Шульца № 490.
Цветной индекс № 37235.
3,3'-Диметокси(бифенил)-4,4'-бисдиазония дихлорид.
Порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде. Стабилизирован цинка хлоридом.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере при температуре от 2 °С до 8 °С.

Прочный красный В, соль. $C_{17}H_{13}N_3O_9S_2$. (M_r 467.4). *1037500.* [56315-29-8]. Показатель Шульца № 155. Цветной индекс № 37125. 2-Метокси-4-нитробензолдиазония кислый нафталин-1,5-дисульфонат.
Порошок оранжево-жёлтого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищённом от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Пулегон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152.2). *1073100.* [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 % спиртом.

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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*, используя пулегон в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Рамноза. $C_6H_{12}O_5,H_2O$. (M_r 182.2). *1074900.* [6155-35-7]. L-(+)-Рамноза. 6-Деокси-L-манноза.
Кристаллический порошок 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*, 420.4). *1075000.* [155-58-8]. 3-Гидрокси-5-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этенил]фенил-β-D-глюкопиранозид.
Кристаллический порошок желтовато-серого цвета. Растворим в 96 % спирте и метаноле.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Корень ревеня;* на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Рапсовое масло. *1074600.*
Жирное масло, полученное выдавливанием из семян различных сортов *Brassiea napus L.*
Фракция жирных кислот содержит от 40 % до 55 % кислоты эруковой.
Прозрачная жидкость от жёлтого до темно-жёлтого цвета. Практически не растворимо в 96 % спирте, смешивается с эфиром и петролейным эфиром.
Йодное число (2.5.4). От 94 до 120.
Число омыления (2.5.6). От 168 до 181.
Пероксидное число (2.5.5). Не более 5.
Кислота эруковая. Определение проводят в соответствии с указаниями в испытании на посторонние жирные кислоты методом тонкослойной хроматографии *(2.4.21)*, используя следующие растворы.
Раствор А. Растворяют 20 мг смеси жирных кислот в 4 мл *хлороформа Р.*
Раствор В. 2.0 мл раствора А доводят *хлороформом Р* до объёма 50 мл.
На хроматограмме раствора А должно обнаруживаться пять чётких пятен. Пятно с самым низким значением R_f около 0.25 должно быть наиболее интенсивным или одним из наиболее интенсивных и должно соответствовать кислоте эруковой. На хроматограмме раствора В должно быть чётко видно пятно, соответствующее кислоте эруковой.

Резорцин. *1074800.* [108-46-3]. См. статью *Резорцин.*

Резорцина реактив. *1074801.*
К 80 мл *кислоты хлороводородной Р* прибавляют 10 мл раствора 20 г/л *резорцина Р*, 0.25 мл раствора 25 г/л *меди(III) сульфата Р* и доводят *водой Р* до объёма 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*, 150.1). *1109600.* [50-69-1].
D-Рибоза.
Растворима в воде, мало растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: от 88 °С до 92 °С.

Рицинолеиновая кислота. $C_{18}H_{34}O_3$. (*M*, 298.5). *1100100.* [141-22-0]. 12-Гидроксиолеиновая кислота.
Вязкая жидкость от жёлтого до желтовато-коричневого цвета. Содержит смесь жирных кислот, полученных гидролизом масла касторового. Практически не растворима в воде, очень легко растворима в этаноле.

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*, 479.0). *1075100.* [81-88-9].
Показатель Шульца № 864.
Цветной индекс № 45170.
[9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-3*H*-ксантен-3-илиден]диэтиламмония хлорид.
Кристаллы зелёного цвета или порошок красновато-фиолетового цвета. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

Ртуть. Hg. (*A*, 200.6). *1052800.* [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.

Ртути(II) нитрата раствор. *1052801.*
3 мл *ртути Р* осторожно растворяют в 27 мл *кислоты азотной дымящейся Р*, полученный раствор разбавляют *водой Р* равным объёмом.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 2 мес.

Ртути(II) ацетат. $C_4H_6HgO_4$. (*M*, 318.7). *1052000.* [1600-27-7]. Ртути диацетат.
Кристаллы белого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Ртути(II) ацетата раствор. *1052001.*
3.19 г *ртути(II) ацетата Р* растворяют в *кислоте уксусной безводной Р*, доводят объём 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.*

Ртути(II) бромид. $HgBr_2$. (*M*, 360.4). *1052100.* [7789-47-1]. Ртути дибромид.
Кристаллы или кристаллический порошок белого или светло-жёлтого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Ртутно-бромидная бумага. *1052101.*
В прямоугольную чашку помещают раствор 50 г/л *ртути(III) бромида Р* в *этаноле Р*, погружают в раствор кусочки белой фильтровальной бумаги, с плотностью 80 г/м², (скорость фильтрования равная 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 х 20 см, сложенные вдвое. Бумагу подвешивают на неметаллическую нить, позволяя стечь избытку жидкости, сушат в защищённом от света месте. Отрезают по 1 см с 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, завернутом в чёрную бумагу.

Ртути(II) йодид. HgI_2. (*M*, 454.4). *1052300.* [7774-29-0]. Ртути дийодид.
Плотный кристаллический порошок ярко-красного цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, 96 % спирте, растворим в избытке *раствора калия йодида Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

Ртути(II) нитрат. $Hg(NO_3)_2,H_2O$. (*M*, 342.6). *1052400.* [7782-86-7]. Ртути динитрата моногидрат.
Бесцветные или слегка окрашенные кристаллы. Гигроскопичен, растворим в воде в присутствии небольшого количества *кислоты азотной*.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищённом от света месте.

Ртути(II) оксид. HgO. (*M*, 216.6). *1052500.* [21908-53-2]. Ртути оксид жёлтый.
Порошок от жёлтого до оранжево-жёлтого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в защищённом от света месте.

Ртути(II) сульфата раствор. *1052600.* [7783-35-9].
1 г *ртути(II) оксида Р* растворяют в смеси 20 мл *воды Р* и 4 мл *кислоты серной Р.*

Ртути(II) тиоцианат. $Hg(SCN)_2$. (*M*, 316.7). *1052700.* [592-85-8]. Ртути ди(тиоцианат).
Кристаллический порошок белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте и эфире, растворим в растворах натрия хлорида.

Ртути(II) тиоцианата раствор. *1052701.*
0.3 г *ртути(III) тиоцианата Р* растворяют в *этаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Срок хранения 7 сут.

Ртути(II) хлорид. *1052200.* [7487-94-7]. См. статью *Ртути хлорид.*

Ртути(II) хлорида раствор. *1052201.*
Раствор 54 г/л.

Рутений красный.
$[(NH_3)_5RuORu(NH_3)_4ORu(NH_3)_5]Cl_6,4H_2O$. (*M*, 858). *1075200.* [11103-72-3].
Порошок коричневато-красного цвета. Растворим в воде.

Рутения красного раствор. *1075201.*
Раствор 0.8 г/л в *растворе свинца(II) ацетата Р.*

Рутин. $C_{27}H_{30}O_{16},3H_2O$. (*M*, 665). *1075300.* [153-18-4]. Рутозид. 3-[*O*-6-Деокси-α-L-маннопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозилокси)-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4*H*-хромен-4-он.
Кристаллический порошок жёлтого цвета, темнеет на свету. Очень мало растворим в воде, растворим примерно в 400 частях кипящей воды, мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в эфире, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов и аммиака.
Температура плавления: около 210 °С, с разложением.
Раствор в *96 % спирте Р* имеет два максимума поглощения *(2.2.25)* при длинах волн 259 нм и 362 нм.
Хранят в защищённом от света месте.

Сабинен. $C_{10}H_{16}$. (*M*, 136.2). *1109700.* [2009-00-9]. Туй-4(10)-ен. 4-Метилен-1-изопропилбицикло[3.1.0]гексан.
Бесцветная маслянистая жидкость.

d_{25}^{25}: около 0.843.

n_D^{20}: около 1.468.

Температура кипения: от 163 °С до 165 °С.
Сабинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло цветков померанца*, используя сабинен в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 99.0 % суммы площадей всех пиков.

Салициловая кислота. *1075600.* [69-72-7] См. статью *Кислота салициловая.*

Салициловый альдегид. $C_7H_6O_2$. (*M*, 122.1). *1075400.* [90-02-8]. 2-Гидроксибензальдегид.
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*, 240.3). *1075500.* [959-36-4]. 2,2'-Азинодиметилдифенол.
0.30 г *гидразина сульфата Р* растворяют в 5 мл *воды Р*, прибавляют 1 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и 2 мл свежеприготовленного 20 % *(об/об)* раствора *салицилового альдегида Р* в *2-пропаноле Р*. Перемешивают, выдерживают до образования жёлтого осадка, затем встряхивают с двумя порциями *метиленхлорида Р* по 15 мл каждая. Объединённые 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 в соответствии с указаниями в статье *Повидон* в испытании на гидразин; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Сантонин. $C_{15}H_{18}O_3$. (*M*, 246.3). *1122000.* [481-06-01]. (-)-α-Сантонин. 3,5α,9-Триметил-3α,5,5α,9β-тетрагидро-3*H*,4*H*-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 статье *Цветки арники*; на хроматограмме полученной с 10 мкл раствора должно обнаруживаться тёмное 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 жёлтого цвета, которое затем быстро становится фиолетово-красного цвета.

Сахароза. *1085700.* [57-50-1]. См. статью *Сахароза.* Если сахарозу используют для поверки поляриметра, её хранят в сухом виде в запаянной ампуле.

Свинца(II) ацетат. $C_4H_6O_4Pb,3H_2O$. (*M*, 379.3). *1048100.* [6080-56-4]. Свинца диацетата тригидрат.
Бесцветные кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Свинцово-ацетатная бумага. *1048102.*
Фильтровальную бумагу, плотность которой 80 г/м², погружают в смесь *кислота уксусная разбавленная Р – раствор свинца(II) ацетата Р* (1:10), затем её вынимают, сушат и нарезают на полоски размером 15 мм х 40 мм.

Свинцово-ацетатная вата. *1048101.*
Гигроскопичную вату погружают в смесь растворителей *кислота уксусная разбавленная Р - раствор свинца(II) ацетата Р* (1:10). Не отжимая ваты, удаляют избыток жидкости, затем помещают её на несколько слоёв фильтровальной бумаги и сушат на воздухе.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Свинца(II) ацетата раствор. *1048103.*
Раствор 95 г/л в *воде, свободной от углерода диоксида, Р.*

Свинца(II) ацетата основного раствор. *1048400.* [1335-32-6]. Свинцовый уксус.
Содержит не менее 16.7 % *(м/м)* и не более 17.4 % *(м/м)* Pb (*A*, 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.* Доводят pH раствора до 7.5 *раствором натрия гидроксида концентрированным Р*, центрифугируют и используют прозрачный бесцветный раствор над осадком.
При хранении в хорошо закрытом контейнере раствор должен быть прозрачным.

Свинца(IV) оксид. PbO_2. (*M*, 239.2). *1048200.* [1309-60-0]. Свинца диоксид.
Порошок тёмно-коричневого цвета, выделяющий кислород при нагревании. Практически не растворим в воде, растворим в кислоте хлороводородной с выделением хлора, растворим в кислоте азотной разбавленной в присутствии пероксида водорода, щавелевой кислоты или других восстанавливающих реагентов, растворим в горячих концентрированных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Свинца(II) нитрат. $Pb(NO_3)_2$. (*M*, 331.2). *1048300.* [10099-74-8]. Свинца динитрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

Свинца(II) нитрата раствор. *1048301.*
Раствор 33 г/л.

Селен. Se. (A_r 79.0). *1075900.* [7782-49-2].
Порошок или гранулы от коричневато-красного до чёрного цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте, растворим в кислоте азотной.
Температура плавления: около 220 °С.

Селенистая кислота. H_2SeO_3. (M_r 129.0). *1100200.* [7783-00-8].
Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворима в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Сера. *1110800.* См. статью *Сера для наружного применения.*

Серебра диэтилдитиокарбамат. $C_5H_{10}AgNS_2$. (M_r 256.1). *1110400.* [1470-61-7].
Порошок от бледно-жёлтого до серовато-жёлтого 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 жёлтого цвета на стеклянном фильтре, 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. *1078300.* [7761-88-8]. См. статью *Серебра нитрат.*

Серебра нитрата аммиачный раствор. *1078303.*
2.5 г *серебра нитрата Р* растворяют в 80 мл *воды Р,* по каплям прибавляют *раствор аммиака разбавленный Р1* до растворения осадка и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Серебра нитрата раствор Р1. *1078301.*
Раствор 42.5 г/л.
Хранят в защищённом от света месте.

Серебра нитрата раствор Р2 *1078302.*
Раствор 17 г/л.
Хранят в защищённом от света месте.

Серебра нитрата раствор в пиридине. 1078304.
Раствор 85 г/л в *пиридине Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

Серебра нитрата реактив. *1078305.*
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 объём раствора *водой Р* до 200 мл.

Серебра оксид. Ag_2O. (M_r 231.7). *1078400.* [20667-12-3]. Дисеребра оксид.
Порошок коричневато-чёрного цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте, легко растворим в разбавленной кислоте азотной и растворах аммиака.
Хранят в защищённом от света месте.

Серебряно-марганцевая бумага. *1078200.*
Полоски медленно фильтрующей бумаги погружают в раствор, содержащий 8.5 г/л *марганца(III) 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. *1076000.* [56-45-1]. См. статью *Серин.*

Серная кислота. H_2SO_4. (M_r 98.1). *1086800.* [7664-93-9].
Содержит не менее 95.0 % *(м/м)* и не более 97.0 % *(м/м)* H_2SO_4.
Бесцветная, едкая, маслянистой консистенции, очень гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом с интенсивным выделением тепла.

d_{20}^{20}: от 1.834 до 1.837.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и даёт реакцию на сульфаты *(2.3.1).*
Прозрачность (2.2.1). Кислота серная должна быть прозрачной.
Цветность (2.2.2, метод II). Кислота серная должна быть бесцветной.
Окисляющиеся вещества. Осторожно при охлаждении 20 г кислоты серной прибавляют к 40 мл *воды Р,* прибавляют 0.5 мл *0.002 М раствора калия перманганата;* фиолетовая окраска должна сохраняться не менее 5 мин.
Хлориды. Не более $5 \cdot 10^{-5}$ % (0.5 $млн^{-1}$). Осторожно при охлаждении 10 г кислоты серной прибавляют к 10 мл *воды Р,* охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл. Прибавляют 0.5 мл *раствора серебра нитрата Р2* и выдерживают в течение 2 мин в защищённом от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят с использованием 1 мл *стандартного раствора хлорида (5 $млн^{-1}$ Cl) Р,* 19 мл *воды Р* и 0.5 мл *раствора серебра нитрата Р2.*
Нитраты. Не более $5 \cdot 10^{-5}$ % (0.5 $млн^{-1}$). Осторожно при охлаждении 50 г или 27.2 мл кислоты серной прибав-

ляют к 15 мл *воды Р*, затем прибавляют 0.2 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л *бруцина Р в кислоте уксусной ледяной Р*. Через 5 мин окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного аналогично испытуемому с использованием 12.5 мл *воды Р*, 50 г *кислоты серной, свободной от азота, Р*, 2.5 мл *стандартного раствора нитрата (10 млн$^{-1}$ NO_3^-) Р* и 0.2 мл раствора 50 г/л *бруцина Р* в *кислоте уксусной ледяной Р*.

Аммоний. Не более 2·10^{-4} % (2 млн$^{-1}$). Осторожно при охлаждении 2.5 г кислоты серной прибавляют к *воде Р*, доводят объём 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 тетрайодомеркурата Р*; окраска раствора должна быть не интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного с использованием 5 мл *стандартного раствора аммония (1 млн$^{-1}$ NH_4^+) Р*, 15 мл *воды Р*, 10 мл раствора 200 г/л *натрия гидроксида Р* и 1 мл *щелочного раствора калия тетрайодомеркурата Р*.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 2·10^{-6} % (0.02 млн$^{-1}$). Осторожно при охлаждении к 50 г кислоты серной прибавляют 3 мл *кислоты азотной Р*, осторожно упаривают до объёма 10 мл, охлаждают, к полученному остатку прибавляют 20 мл *воды Р* и упаривают до объёма 5 мл. Раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Раствор сравнения готовят с использованием 1.0 мл *стандартного раствора мышьяка (1 млн$^{-1}$ As^+) Р*.

Тяжёлые металлы (2.4.8, метод А). Не более 2·10^{-4} % (2 млн$^{-1}$). 10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят *водой Р* до объёма 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием *стандартного раствора свинца (2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-4} % (1 млн$^{-1}$). Зольный остаток, полученный при определении остатка после прокаливания, растворяют при слабом нагревании в 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 50.0 мл. 5 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 10 мл. Раствор должен выдерживать испытание на железо.

Остаток после прокаливания. Не более 10^{-3} %. Определение проводят из 100 г кислоты серной путём осторожного выпаривания в небольшом тигле над открытым пламенем и нагревания остатка до красного каления.

Количественное определение. В колбу с притёртой стеклянной пробкой помещают 30 мл *воды Р*, точно взвешивают, прибавляют 0.8 мл кислоты серной, 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 притёртой стеклянной пробкой, изготовленном из стекла или другого инертного материала.

Серной кислоты 2.5 М раствор спиртовой. *1086801.*

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании. 14 мл *кислоты серной Р* прибавляют к 60 мл *этанола Р*, охлаждают и доводят объём раствора *этанолом Р* до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты 0.25 М раствор спиртовой. *1086802.*

10 мл *2.5 М спиртового раствора кислоты серной Р* доводят *этанолом Р* до объёма 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты раствор спиртовой. *1086803.*

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 20 мл *кислоты серной Р* прибавляют к 60 мл *96 % спирта Р*, охлаждают и доводят объём раствора *96 % спиртом Р* до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серная кислота разбавленная. *1086804.*

Содержит 98 г/л H_2SO_4.

5.5 мл *кислоты серной Р* прибавляют к 60 мл *воды Р*, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Количественное определение. В колбу с притёртой стеклянной пробкой помещают 30 мл *воды Р*, прибавляют 10.0 мл кислоты серной 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.

Серная кислота, свободная от азота. *1086806.*

Должна выдерживать требования для *кислоты серной Р* и следующее дополнительное испытание.

Нитраты. К 5 мл *воды Р* осторожно прибавляют 45 мл кислоты серной, охлаждают до температуры 40 °С и прибавляют 8 мг *дифенилбензидина Р*; полученный раствор должен быть бледно-розового или слегка бледно-голубого цвета.

Сероводород. H_2S. (M_r 34.08). *1044000.* [7783-06-4].
Газ; мало растворим в воде.

Сероводород Р1. H_2S. (M_r 34.08). *1106600.*
Содержит не менее 99.7 % *(об/об)* H_2S.

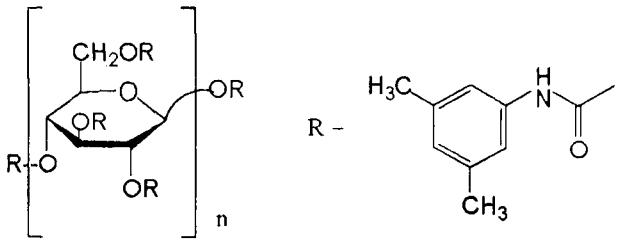
Серы диоксид. SO_2. (M_r 64.1). *1086700.* [7446-09-5].
Сернистый ангидрид.
Бесцветный газ. При сжатии превращается в бесцветную жидкость.

Серы диоксид Р1. SO_2. (M_r 64.1). *1110900.*
Содержит не менее 99.9 % *(об/об)* SO_2.

Силикагель G. *1076300.* [112926-00-8].
Содержит около 13 % кальция сульфата полугидрата.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета, с размером частиц около 15 мкм.
Кальция сульфат. 0.25 г помещают в колбу с притёртой стеклянной пробкой, прибавляют 3 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и 100 мл *воды Р*, энергично взбалтывают в течение 30 мин, фильтруют через стеклянный фильтр и промывают остаток. Фильтрат и промывные воды объединяют и проводят определение содержания кальция методом комплексометрии *(2.5.11)*.
1 мл *0.1 М раствора натрия эдетата* соответствует 14.51 мг $CaSO_4 \cdot {}^1/_2H_2O$.
pH (2.2.3). Около 7. Измеряют pH суспензии, полученной взбалтыванием 1 г с 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* в течение 5 мин.

Силикагель GF_{254}. *1076400.* [112926-00-8].
Содержит около 13 % кальция сульфата полугидрата и около 1.5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для *силикагеля G Р.*
pH (2.2.3). Должен выдерживать требования для *силикагеля G Р.*
Флуоресценция. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF_{254} Р*. На хроматографическую пластинку наносят в десять точек последовательно возрастающие объемы от 1 мкл до 10 мкл раствора 1 г/л *кислоты бензойной Р* в смеси растворителей *кислота муравьиная безводная Р – 2-пропанол Р* (10:90). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителей пройдёт около 10 см, пластинку сушат и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На верхней трети хроматограммы на флуоресцирующем фоне должны обнаруживаться тёмные пятна кислоты бензойной, начиная от 2 мкг и более.

Силикагель OD для хиральных разделений. *1110300.*
Силикагель для хроматографии очень мелкий, тонко измельченный с размером частиц 5 мкм, покрытый следующим продуктом замещения:



Силикагель Н. *1076500.* [112926-00-8].
Мелкий гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
pH (2.2.3). Должен выдерживать требования для *силикагеля G Р.*

Силикагель Н силанизированный. *1076600.*
Приготовление тонкого слоя. См. *силикагель HF_{254} силанизированный Р.*
Мелкий гомогенный порошок белого цвета; после встряхивания с водой всплывает на поверхность вследствие гидрофобных свойств.
Хроматографическая разделяющая способность. Должен выдерживать испытание для *силикагеля HF_{254} силанизированного Р.*

Силикагель HF_{254}. *1076700.*
Содержит около 1.5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
pH (2.2.3). Должен выдерживать требование для *силикагеля G Р.*
Флуоресценция. Должен выдерживать требование для *силикагеля GF_{254} Р.*

Силикагель HF_{254} силанизированный. *1076800.*
Содержит около 1.5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета; после встряхивания с водой всплывает на поверхность вследствие гидрофобных свойств.
Приготовление тонкого слоя. 30 г энергично встряхивают с 60 мл смеси растворителей *метанол Р - вода Р* (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 в при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 30 мин.

Хроматографическая разделяющая способность. В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают по 0.1 г *метиллаурата Р, метилмиристата Р, метилпальмитата Р* и *метилстеарата Р*, прибавляют 40 мл *раствора калия гидроксида спиртового Р* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, переносят раствор в делительную воронку с помощью 100 мл *воды Р*, подкисляют (pH от 2 до 3) *кислотой хлороводородной разбавленной Р* и встряхивают с тремя порциями *хлороформа Р* по 10 мл каждая. Объединённые хлороформные извлечения сушат над *натрия сульфатом безводным Р*, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 50 мл *хлороформа Р*. Проводят определение методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя силикагель HF_{254} силанизированный. На хроматографическую пластинку наносят в три точки по 10 мкл хлороформного раствора и хроматографируют в системе растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р – диоксан Р* (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдёт 14 см, пластинку сушат при температуре 120 °С в течение 30 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *2-пропаноле Р* и нагревают при температуре 150 °С до появления пятен. Пластинку обрабатывают парами аммиака до получения белого фона. На хроматограммах должны обнаруживаться четыре чётко разделённых хорошо выраженных пятна.

Силикагель для хроматографии. *1076900.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель для хроматографии, сильный анионит. *1077800.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной группами четвертичного аммония. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.
pH: используемые пределы от 2 до 8.

Силикагель модифицированный амилазой для хроматографии. *1109800.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной амилазой.
Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии. *1102400.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилметилсилильными группами.
Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель аминопропилсилильный для хроматографии. *1077000.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель безводный. *1076100.* [112926-00-8].
Аморфная кремневая кислота, частично обезвоженная и полимеризованная, поглощающая при температуре 20 °С около 30 % воды относительно своей массы. Содержит в качестве индикатора кобальта хлорид.
Практически не растворим в воде, частично растворим в растворах натрия гидроксида.

Силикагель бутилсилильный для хроматографии. *1076200.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной бутилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.
Кремния диоксид сфероидальный: 30 нм.
Объем пор: 0.6 $см^3/г$.
Удельная площадь поверхности: 80 $м^2/г$.

Силикагель гексилсилильный для хроматографии. *1077100.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной гексилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель гидрофильный для хроматографии. *1077200.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм, поверхность которого модифицирована с целью придания гидрофильных свойств. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Силикагель диметилоктадецилсилильный для хроматографии. *1115100.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной диметилоктадецилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.
Размер частиц иррегулярный.
Удельная площадь поверхности: 300 $м^2/г$.

Силикагель диольный для хроматографии. *1110000.*
Сферические частицы кремния диоксида с привитыми дигидроксипропильными группами. Размер пор 10 нм.

Силикагель нитрильный для хроматографии. *1077300.*
Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, 96 % спирте.

Силикагель нитрильный для хроматографии Р1. *1077400.*
Силикагель очень тонко измельченный, состоящий из пористых сферических частиц, с химически связанными нитрильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, 96 % спирте.

Силикагель нитрильный для хроматографии *Р2.* *1077400.*
Силикагель сверхчистый с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Содержит менее 20 ppm металлов. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, 96 % спирте.

Силикагель октадеканоиламинопропилсилильный для хроматографии. *1115200.*
Силикагель тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами, которые ацелированы октадеканоил-группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии. *1077500.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии Р1. *1110100.*
Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами.
Содержание металлов должно быть менее 20 $млн^{-1}$.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии Р2. *1115300.*
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. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октадецилсилильный деактивированный по отношению к основаниям для хроматографии. *1077600.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм; перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков для сведения к минимуму взаимодействия с основными компонентами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии. *1108600.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм 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 дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии. *1115400.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильных группами. Для сведения к минимуму взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октилсилильный для хроматографии. *1077700.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октилсилильный для хроматографии Р1. *1077701.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными и метильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель октилсилильный для хроматографии Р2. *1077702.*
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 млн$^{-1}$.

Силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии. *1119600.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Для сведения к минимуму взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель триметилсилильный для хроматографии. *1115500.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной триметилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель фенилсилильный для хроматографии. *1110200.*
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.

Силикагель фенилсилильный для хроматографии Р1. *1075700.*
Силикагель тонко измельченный с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, 96 % спирте и метиленхлориде.
Кремния диоксид сфероидальный: 8 нм.
Удельная площадь поверхности: 180 м^2/г.
Содержание углерода: 5.5 %.

Силикагель цианосилильный для хроматографии. *1109900.*
Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианосилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Мелкий гомогенный порошок белого цвета. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

Силикагель для эксклюзионной хроматографии. *1077900.*
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 pH от 2 до 8 и органическими растворителями. Пригоден для разделения протеинов с молекулярными массами от $1x10^3$ до $3x10^5$.

Синенсетин. $C_{20}H_{20}O_7$. (*M*, 372). *1110500.* [2306-27-6]. 3',4',5,6,7-Пентаметоксифлавон.
Кристаллический порошок белого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 177 °C.
Оптическая плотность (2.2.5). Ультрафиолетовый спектр раствора синенсетина в метаноле Р должен иметь максимумы при 243 нм, 268 нм и 330 нм.
Количественное определение. Проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в соответствии с указаниями в статье *Java tea.* Содержание синенсетина, рассчитанного методом нормализации, должно быть не менее 95 %.

Сквалан. $C_{30}H_{62}$. (*M*, 422.8). *1084900.* [111-01-3]. 2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.
Бесцветная маслянистая жидкость. Мало растворим в ацетоне, 96 % спирте, кислоте уксусной ледяной и метаноле.

d_{20}^{20}: от 0.811 до 0.813.

n_D^{20}: от 1.451 до 1.453.

Смола слабокатионитная. *1096000.* См. *Анионообменная смола Р.*

Смола ионообменная сильнокислотная. *1085400.* См. *Ионообменная смола сильнокислотная Р.*

Сополимер стирол-дивинилбензола. *1085500.*
Твёрдые, 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. *1036900.*
Твёрдые, пористые гранулы шарообразной формы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают в испытаниях, в которых он используется.

Сополимер этилвинилбензолдивинилбензола Р1. *1036901.*
Твёрдые, пористые гранулы шарообразной 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 в испытаниях, в которых он используется.

Сорбит. *1084800.* [50-70-4]. См. статью *Сорбит.*

96 % спирт. *1002500.* [64-17-5]. См. статью *96 % спирт этиловый.*

96 % спирт, свободный от альдегидов. *1002501.*
1200 мл *96 % спирта Р* смешивают с 5 мл раствора 400 г/л *серебра нитрата Р* и 10 мл охлажденного раствора 500 г/л *калия гидроксида Р*, встряхивают, отстаивают в течение нескольких дней и фильтруют. Фильтрат перегоняют непосредственно перед использованием.

Спирт (X %, *об/об*). *1002502.* См. статью *96 % спирт X %, (об/об).*

Стеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_2$. (*M*, 284.5). *1085200.* [57-11-4]. Октадекановая кислота.
Порошок или хлопья белого цвета. Маслянистая на ощупь, практически не растворима в воде, растворима в горячем 96 % спирте.
Температура плавления: около 70 °C.
Стеариновая кислота, используемая для количественного определения суммы жирных кислот в соответствии с указаниями в статье *Плоды пальметто* должна дополнительно соответствовать следующему требованию.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Плоды пальметто.* Содержание стеариновой кислоты должно быть не менее 98 %.

Стрептомицина сульфат. *1085300.* [3810-74-0]. См. статью *Стрептомицина сульфат.*

Стронция карбонат. $SrCO_3$. (*M*, 147.6). *1122700.* [1633-05-2].
Кристаллический порошок белого цвета.
Содержит не менее 99.5 % $SrCO_3$.

Судан красный G. $C_{17}H_{14}N_2O_2$. (*M*, 278.3). *1085800.*
Показатель Шульца № 149.
Цветной индекс № 12150.
Растворимый Красный 1. 1-[(2-Метоксифенил)азо]нафталин-2-ол.
Порошок красновато-коричневого цвета. Практически не растворим в воде.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель G P.* На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0.1 г/л в *метиленхлориде P* 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. $C_{16}H_{12}N_2O$. (M_r 248.3). *1110700.* [842-07-9].
Цветной индекс № 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.

Сульфаминовая кислота. H_3NO_3S. (M_r 97.1). *1085900.* [5329-14-6].
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Легко растворима в воде, умеренно растворима в ацетоне, 96 % спирте и метаноле.
Температура плавления: около 205 °С, с разложением.

Сульфаниламид. $C_6H_8N_2O_2S$. (M_r 172.2). *1086100.* [63-74-1]. 4-Аминобензолсульфонамид.
Порошок белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, ацетоне, разбавленных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов, умеренно растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.
Температура плавления: около 165 °С.

Сульфаниловая кислота. $C_6H_7NO_3S$. (M_r 173.2). *1086200.* [121-57-3]. 4-Аминобензолсульфоновая кислота.
Бесцветные кристаллы. Умеренно растворима в воде, практически не растворима в 96 % спирте.

Сульфановый синий. $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$. (M_r 566.6). *1086000.* [129-17-9].
Показатель Шульца № 769.
Цветной индекс № 42045.
Дисульфин синий. Кислотный синий 1. Синий VS. Натрия [[[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфонатфенил)-метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диэтиламмоний.
Порошок фиолетового цвета. Растворим в воде. Разведенные растворы имеют синюю окраску, которая переходит в жёлтую при прибавлении кислоты хлороводородной концентрированной.

Сульфатиазол. $C_9H_9N_3O_2S_2$. (M_r 255.3). *1086300.* [72-14-0]. 4-Амино-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид.
Порошок или кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.
Температура плавления: около 200 °С.

Сульфомолибденовый реактив Р2. *1086400.*
Около 50 мг *аммония молибдата P* растворяют в 10 мл *кислоты серной P.*

Сульфомолибденовый реактив Р3. *1086500.*
2.5 г *аммония молибдата P* растворяют при нагревании в 20 мл *воды P.* 28 мл *кислоты серной P* разводят *водой P* до объёма 50 мл, затем охлаждают. Оба раствора смешивают и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.
Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Сульфосалициловая кислота. $C_7H_6O_6S,2H_2O$. (M_r 254.2). *1086600.* [5965-83-3].
2-Гидрокси-5-сульфобензойная кислота.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Очень легко растворима в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 109 °С.

Сурьмы(III) хлорид. $SbCl_3$. (M_r 228.1). *1007700.* [10025-91-9]. Сурьмы трихлорид.
Бесцветные кристаллы или прозрачная кристаллическая масса. Гигроскопичен, легко растворим в этаноле, гидролизуется водой.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищают от влаги.

Сурьмы(III) хлорида раствор. *1007701.*
30 г *сурьмы(III) хлорида P* быстро промывают двумя порциями *хлороформа, свободного от этанола, P* по 15 мл каждая; отбрасывают промывные растворы и немедленно промытые кристаллы растворяют при слабом нагревании в 100 мл *хлороформа, свободного от этанола, P.*
Хранят раствор над несколькими граммами *натрия сульфата безводного P.*

Сурьмы(III) хлорида раствор Р1. *1007702.*
Раствор I. 110 г *сурьмы(III) хлорида P* растворяют в 400 мл *этиленхлорида P,* прибавляют 2 г *алюминия оксида безводного P,* перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр (40). Доводят объем фильтрата *этиленхлоридом P* до 500.0 мл и перемешивают. Оптическая плотность *(2.2.25)* полученного раствора, измеренная при длине волны 500 нм в кювете с толщиной слоя 2 см, не должна превышать 0.07.
Раствор II. В вытяжном шкафу смешивают 100 мл свежеперегнанного *ацетилхлорида P* и 400 мл *этиленхлорида P.*
Хранят в прохладном месте.

Смешивают 90 мл раствора I и 10 мл раствора II.
Хранят во флаконах оранжевого стекла с притёртой пробкой. Срок хранения 7 сут. Реактив не годен при появлении окрашивания.

Суспензия эритроцитов кролика. *1074500.*
1.6 % *(об/об)* суспензию эритроцитов кролика готовят следующим образом: удаляют фибрин из 15 мл свежеотобранной 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 P* по 30 мл каждая. 1.6 мл суспензии эритроцитов доводят смесью растворителей *фосфатный буферный раствор с pH 7.2 P* - раствор 9 г/л *натрия хлорида P* (1:9) до объёма 100 мл.

Тагатоза. $C_6H_{12}O_6$. (*M*$_r$ 180.16). *1111000.* [87-81-0].
D-*ликсо*-Гексулоза.
Порошок белого цвета.

$[\alpha]_D^{20}$: -2.3. Определение проводят, используя раствор 21.9 г/л в *воде P*.

Температура плавления: от 134 °C до 135 °C.

Таллия сульфат. Tl_2SO_4. (*M*$_r$ 504.8). *1089100.* [7446-18-6]. Диталлия сульфат.
Ромбовидные призмы белого цвета. Мало растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Тальк. *1087000.* [14807-96-6]. См. статью *Тальк*.

Таниновая кислота. *1087100.* [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 % спирте, растворима в ацетоне.
Хранят в защищённом от света месте.

Теофиллин. *1089300.* [58-55-9]. См. статью *Теофиллин*.

γ-Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (*M*$_r$ 136.2). *1115900.* [99-85-4].
1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,4-диен.
Маслянистая жидкость.

d_4^{15}: около 0.850.

n_D^{15}: от 1.474 до 1.475.

Температура кипения: от 183 °C до 186 °C.
γ-Терпинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной*.
Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.
Площадь основного пика должна быть не менее 93.0 % суммы площадей всех пиков.

Терпинен-4-ол. $C_{10}H_{18}O$. (*M*$_r$ 154.2). *1116000.* [562-74-3]. 4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1-ол.
п-Мент-1-ен-4-ол.
Бесцветная маслянистая жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.934.

n_D^{20}: около 1.477.

Температура кипения: от 209 °C до 212 °C.
Терпинен-4-ол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло лавандовое*.
Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

α-Терпинеол. $C_{10}H_{18}O$. (*M*$_r$ 154.2). *1087300.* [98-55-5]. (*RS*)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.
Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.935.

n_D^{20}: около 1.483.

$[\alpha]_D^{20}$: около 92.5.

Температура плавления: около 35 °C.
Может содержать от 1 % до 3 % β-терпинеола.
α-Терпинеол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло анисовое*.
Испытуемый раствор. 100 г/л в *гексане P*.
Площадь основного пика должна быть не менее 97.0 % суммы площадей всех пиков, за исключением пика гексана.

Тестостерон. *1116100.* [58-22-0]. См. статью *Тестостерон*.

Тестостерона пропанат. *1087400.* [57-85-2]. См. статью *Тестостерона пропанат*.

Тетрабутиламмония бромид. $C_{16}H_{36}BrN$.
(M_r 322.4). *1087500.* [1643-19-2].
Кристаллы белого или почти белого цвета.
Температура плавления: от 102 °С до 104 °С.

Тетрабутиламмония гидроксид. $C_{16}H_{37}NO,30H_2O$.
(M_r 800). *1087800.* [2052-49-5].
Содержит не менее 98.0 % $C_{16}H_{37}NO,30H_2O$.
Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде.
Количественное определение. 1.000 г растворяют в 100 мл *воды Р* и немедленно титруют *0.1 М кислоты хлороводородной* потенциометрически *(2.2.20)*. Параллельно проводят контрольный опыт.
1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* соответствует 80.0 мг $C_{16}H_{37}NO,30H_2O$.

Тетрабутиламмония гидроксида раствор (104 г/л). *1087801.* [2052-49-5].
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). *1087802.* [2052-49-5].
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). *1087700.* [32503-27-8].
Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде и метаноле.
Температура плавления: от 169 °С до 173 °С.
Оптическая плотность (2.2.25). 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). *1087600.* [5574-97-0].
Порошок белого цвета, гигроскопичен.
pH (2.2.3). Около 7.5. Измеряют pH раствора 170 г/л.
Оптическая плотность (2.2.25). 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).
1087900. [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 % спирте.
Сульфатная зола (2.4.14). 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 *кислоты азотной разбавленной Р*. Титруют избыток серебра нитрата *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 36.94 мг $C_{16}H_{36}IN$.

Тетрагептиламмония бромид. $C_{28}H_{60}BrN$.
(M_r 490.7). *1088400.* [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). *1116300.* [32503-34-7]. *N,N,N,* -тригексилгексан-1-аминагидроген сульфат. Белые кристаллы.
Температура плавления: от 100 °С до 102 °С.

Тетрагидрофуран. C_4H_8O. (M_r 72.1). *1088500.* [109-99-9]. Тетраметиленоксид.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом.

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 притёртой пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1.5 см, заполняют полностью тетрагидрофураном, затем перемешивают и выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно наблюдаться окрашивание.
Тетрагидрофуран, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание (2.2.25). Определение проводят, используя в качестве компенсационного раствора *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). *1088200.* [629-59-4]. *н*-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). *1088300.* [14937-42-9]. Тетракис(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). *1089000.* [1871-22-3]. 3,3'-(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[2,5-дифенил-2*H*-тетразолий]дихлорид.
Кристаллы жёлтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле, практически не растворим в ацетоне.
Температура плавления: около 245 °С с разложением.

Тетраметиламмония гидроксид.
$C_4H_{13}NO,5H_2O$. (M_r 181.2). *1122800.* Тетраметиламмония гидроксида пентагидрат.
Квалификация - для "ВЭЖХ".

Тетраметиламмония гидроксида раствор. *1088600.* [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 % спиртом.
Количественное определение. К 1.000 г прибавляют 50 мл *воды Р* и титруют *0.05 М раствором кислоты серной,* используя в качестве индикатора 0.1 мл *раствора метилового красного Р.*
1 мл *0.05 М раствора кислоты серной* соответствует 9.12 мг $C_4H_{13}NO$.

Тетраметиламмония гидроксида раствор разбавленный. *1088601.*
10 мл *раствора тетраметиламмония гидроксида Р* доводят *96 % спиртом, свободным от альдегидов, Р* до объёма 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Тетраметиламмония гидросульфат.
$C_4H_{13}NO_4S$. (M_r 171.2). *1116400.* [80526-82-5].
Гигроскопичный порошок.
Температура плавления: около 295 °С.

Тетраметиламмония хлорид. $C_4H_{12}ClN$. (M_r 109.6). *1100400.* [75-57-0].
Бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 300 °С, с разложением.

Тетраметилдиаминодифенилметан. $C_{17}H_{22}N_2$. (M_r 254.4). *1088700.* [101-61-1]. 4,4'-Метиленбис-(*N,N*-диметиланилин).
Кристаллы от белого до голубовато-белого цвета или листочки. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в минеральных кислотах.
Температура плавления: около 90 °С.

Тетраметилдиаминодифенилметана реактив. *1088701.*
Раствор А. 2.5 г *тетраметилдиаминодифенилметана Р* растворяют в 10 мл *кислоты уксусной 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 *кислоты уксусной ледяной Р* и прибавляют 90 мл *воды Р.*
Растворы А и В смешивают, к полученному раствору прибавляют 1.5 мл раствора С.

Тетраметилсилан. $C_4H_{12}Si$. (M_r 88.2). *1088900.* [75-76-3]. TMS.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.

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 спектре ЯМР 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 С-13, расположенных на расстоянии 59.1 Гц по обе стороны основного сигнала тетраметилсилана.

Тетраметилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (M_r 116.2). *1088800.* [110-18-9]. *N,N,N',N'*-Тетраметилэтилендиамин.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом и эфиром.

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). *1088000.* [79-34-5]. 1,1,2,2-Тетрахлорэтан.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 1.59.

n_D^{20}: около 1.495.

Температурные пределы перегонки (2.2.11).
От 145 °С до 147 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Тетраэтиламмония гидроксида раствор. $C_8H_{21}NO$. (M_r 147.3). *1100300.* [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). *1116200.* [16873-13-5].
Гигроскопичный порошок.
Температура плавления: около 245 °С.

Тетраэтиленпентамин. $C_8H_{23}N_5$. (M_r 189.3). *1102000.* [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). *1089400.* [60-56-0]. Метимазол. 1-Метил-1*H*-имидазол-2-тиол.
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метиленхлориде.
Температура плавления: около 145 °С.

2-(2-Тиенил)уксусная кислота. $C_6H_6O_2S$. (M_r 142.1). *1089500.* [1918-77-0].
Порошок коричневого цвета.
Температура плавления: около 65 °С.

Тимин. $C_5H_6N_2O_2$. (M_r 126.1). *1090400.* [65-71-4]. 5-Метилпиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион.
Короткие игольчатые кристаллы или пластинки. Мало растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимол. *1090500.* [89-83-8]. См. статью *Тимол.*
Тимол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной.*
Испытуемый раствор. 0.1 г в 10 мл *ацетона Р.*
Площадь основного пика должна быть не менее 95.0 % суммы площадей всех пиков, за исключением пика ацетона.

Тимоловый синий. $C_{27}H_{30}O_5S$. (M_r 466.6). *1090600.* [76-61-9]. Тимолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-или-ден)бис[2-изопропил-5-метилфенол]-*S*,*S*-диоксид.
Кристаллический порошок от коричневато-зелёного до зеленовато-синего цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимолового синего раствор. *1090601.*
0.1 г *тимолового синего Р* растворяют в смеси 2.15 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта 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 жёлтое при прибавлении не более 0.1 мл *0.02 М кислоты хлороводородной.*
Изменение окраски. От красной до жёлтой в интервале pH 1.2 - 2.8. От оливково-зелёной до синей в интервале pH 8.0 - 9.6.

Тимолфталеин. $C_{28}H_{30}O_4$. (M_r 430.5). *1090700.* [125-20-2]. 3,3-Бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-3*H*-изобензофуран-1-он.
Порошок от белого до желтовато-белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимолфталеина раствор. *1090701.*
Раствор 1 г/л в *96 % спирте 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.

Тиоацетамид. C_2H_5NS. (M_r 75.1). *1089600.* [62-55-5].
Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 113 °С.

Тиоацетамида раствор. *1089602.*
Раствор 40 г/л.

Тиоацетамида реактив. *1089601.*
К 0.2 мл *раствора тиоацетамида P* прибавляют 1 мл смеси 5 мл *воды P*, 15 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и 20 мл *глицерина (85 %) P*, нагревают на водяной бане в течение 20 с.
Готовят непосредственно перед использованием.

Тиобарбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_2S$. (M_r 144.2). *1111200.* [504-17-6]. 4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

Тиогликолевая кислота. $C_2H_4O_2S$. (M_r 92.1). *1089700.* [68-11-1]. 2-Меркаптоуксусная кислота.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, растворима в 96 % спирте.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$. (M_r 404.8). *1089800.* [54-64-8]. Натрия меркуротиолат. Натрия 2-[(этилмеркурио)тио]бензоат.
Лёгкий кристаллический порошок желтовато-белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Тиомочевина. CH_4N_2S. (M_r 76.1). *1089900.* [62-56-6].
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 178 °С.

Тирамин. $C_8H_{11}NO$. (M_r 137.2). *1117600.* [51-67-2]. 4-(2-Аминоэтил)фенол.
Кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в горячем этаноле.
Температура плавления: от 164 °С до 165 °С.

Тирозин. $C_9H_{11}NO_3$. (M_r 181.2). *1094800.* [60-18-4]. 2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, или бесцветные кристаллы.
Мало растворим в воде, практически не растворим в ацетоне, этаноле растворим в кислоте хлороводородной разбавленной и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Леводопа*; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Титан. Ti. (A_r 47.88). *1091000.* [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/см^3.

Титана диоксид. *1117900.* [13463-67-7]. См. статью *Титана диоксид*.

Титана(III) хлорид. $TiCl_3$. (M_r 154.3). *1091200.* [7705-07-9]. Титана трихлорид.
Кристаллы красновато-фиолетового цвета, расплывающиеся на воздухе. Растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 440 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Титана(III) хлорида раствор. *1091201.*
Раствор 150 г/л в растворе 100 г/л (HCl) кислоты хлороводородной.

d_{20}^{20}: около 1.19.

Титана(III) хлорида и кислоты серной реактив. *1091202.*
20 мл *раствора титана(III) хлорида P* осторожно смешивают с 13 мл *кислоты серной P*, прибавляют достаточное количество *раствора водорода пероксида концентрированного P* до получения жёлтого окрашивания, нагревают до начала выделения белых паров и охлаждают. Разводят *водой P*, повторяют выпаривание и прибавление *воды P* до получения бесцветного раствора, доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.

Титановый жёлтый. $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$. ($M_r$ 696). *1090900.* [1829-00-1]. Показатель Шульца № 280. Цветной индекс № 19540. Тиазоловый жёлтый. Динатрия 2,2'-[(1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фенилен]бис-[6-метил-бензотиазол-7-сульфонат].
Порошок желтовато-коричневого цвета.
Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Титанового жёлтого бумага. *1090901.*
Полоски фильтровальной бумаги погружают в *раствор титанового жёлтого P*, выдерживают несколько минут и сушат при комнатной температуре.

Титанового жёлтого раствор. *1090902.*
Раствор 0.5 г/л.
Испытание на чувствительность. К 10 мл *воды P* прибавляют 0.1 мл раствора титанового жёлтого, 0.2 мл *эталонного раствора магния (10 млн$^{-1}$ Mg^{2+}) P* и 1.0 мл *1 М раствора натрия гидроксида*. Полученный раствор сравнивают со стандартным раствором, 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). *1092000.* [1784-03-8]. *N*-Тозил-L-аргинин метилового эфира гидрохлорид. Этил-*(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. *1092001.*
К 98.5 мг *тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида Р* прибавляют 5 мл *буферного раствора трис(гидроксиметил)аминометана с pH 8.1 Р*, встряхивают до растворения, прибавляют 2.5 мл *смешанного раствора метилового красного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 25.0 мл .

Тозил-лизил-хлорметана гидрохлорид. $C_{14}H_{22}Cl_2N_2O_3S$. (M_r 369.3). *1092100.* [4238-41-9]. *N*-Тозил-L-лизил-хлорметана гидрохлорид. *(3S)*-7-Амино-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамидо)гептан-2-он гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$: от −7 до −9. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

Температура плавления: около 155 °С, с разложением.

$E_{1cm}^{1\%}$: 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). *1092200.* [402-71-1]. *N*-Тозил-L-фенилаланилхлорметан.

$[\alpha]_D^{20}$: от −85 до −89. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в *96 % спирте Р*.

Температура плавления: около 105 °С.

$E_{1cm}^{1\%}$: от 290 до 320. Определение проводят при длине волны 228.5 нм в 96 % *спирте Р*.

о-Толидин. $C_{14}H_{16}N_2$. (M_r 212.3). *1123000.* [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. *1123001.*
0.16 г *о-толидина Р* растворяют в 30.0 мл *кислоты уксусной ледяной Р*, прибавляют 1.0 г *калия йодида Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

о-Толуидин. C_7H_9N. (M_r 107.2). *1091700.* [95-53-4]. 2-Метиланилин.
Жидкость бледно-жёлтого цвета, под действием воздуха и света становится красновато-коричневой. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте 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 защищённом от света месте.

п-Толуидин. C_7H_9N. (M_r 107.2). *1091800.* [106-49-0]. 4-Метиланилин.
Блестящие пластинки или хлопья. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: около 44 °С.

о-Толуидина гидрохлорид. $C_7H_{10}ClN$. (M_r 143.6). *1117300.* [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). *1091900.* [92-31-9].
Показатель Шульца № 1041.
Цветной индекс № 52040.
Толуидиновый синий О. 3-Амино-7-диметиламино-2-метилфенотиазина-5 хлорид.
Порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Толуол. C_7H_8. (M_r 92.1). *1091300.* [108-88-3]. Метилбензол.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 0.865 до 0.870.

Температура кипения: около 110 °С.

Толуол, свободный от серы. *1091301.*
Должен выдерживать требования для *толуола Р* и следующее дополнительное испытание.

Серосодержащие соединения. К 10 мл толуола прибавляют 1 мл *этанола 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). *1091400.* [88-19-7]. 2-Метилбензолсульфонамид.
Кристаллический порошок белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 156 °С.

п-Толуолсульфонамид. *1091500.* См. *Толуолсульфонамид Р.*

Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (M_r 171.2). *1091500.* [70-55-3]. 4-Метилбензолсульфонамид. п-Толуолсульфонамид.
Кристаллический порошок белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 136 °С.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Толбутамид*; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Толуолсульфоновая кислота. $C_7H_8O_3S,H_2O$. (M_r 190.2). *1091600.* [6192-52-5]. 4-Метилбензолсульфоновая кислота.
Содержит не менее 87.0 % $C_7H_8O_3S$.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Трагакант. *1092300.* [9000-65-1]. См. статью *Трагакант.*

Треонин. *1090000.* [72-19-5]. См. статью *Треонин.*

Триамцинолон. $C_{21}H_{27}FO_6$. (M_r 394.4). *1111300.* [124-94-7]. 9-Фтор-11β,16α,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.
Кристаллический порошок.
Температура плавления: от 262 °С до 263 °С.

Триацетин. $C_9H_{14}O_6$. (M_r 218.2). *1092400.* [102-76-1]. Пропан-1,2,3-триил триацетат.
Почти прозрачная, бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

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). *1092800.* [638-67-5]. Кристаллы белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в гексане.

n_D^{20}: около 1.447.

Температура плавления: около 48 °С.

Триметилпентан. C_8H_{18}. (M_r 114.2). *1093400.* [540-84-1]. Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан.
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически не растворим в воде, растворим в этаноле.

d_{20}^{20}: от 0.691 до 0.696.

n_D^{20}: от 1.391 до 1.393.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 98 °С и 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Триметилпентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание (2.2.25): 98 %. Определение проводят в области длин волн от 250 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

Триметилпентан Р1. *1093401.*
Должен выдерживать требования для *триметилпентана Р* со следующим изменением.
Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0.07. Определение проводят в области длин волн от 220 нм до 360 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р.*

N-Триметилсилилимидазол. $C_6H_{12}N_2Si$. (M_r 140.3). *1100500.* [18156-74-6]. 1-Триметилсилилимидазол.
Бесцветная, гигроскопичная жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.96.

n_D^{20}: около 1.48.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

N,O-бис(Триметилсилил)ацетамид. $C_8H_{21}NOSi_2$. (M_r 203.4). *1093600.* [10416-59-8].

Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.83.

Трипсин. *1094500.* [9002-07-7].
Протеолитический фермент, полученный активацией трипсиногена, извлечённого из поджелудочной железы быка (*Bos taurus L.*).
Кристаллический или аморфный порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде.

Трипсин для пептидного картирования. *1094600.* [9002-07-7].
Трипсин высокой чистоты, обработанный с целью повышения химотрипсиновой активности.

Триптофан. $C_{11}H_{12}N_2O_2$. (M_r 204.2). *1094700.* [73-22-3].
Кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета или бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: около −30. Определение проводят, используя раствор 10 г/л.

1,3,5-Трис[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксибензил]-1,3,5-триазин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трион. $C_{48}H_{69}O_6N_3$. (M_r 784.1). *1094000.* [27676-62-6].
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления: от 218 °C до 222 °C.

Трис[2,4-ди(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит. $C_{42}H_{63}O_3P$. (M_r 647). *1094100.* [31570-04-4].
Порошок белого цвета.
Температура плавления: от 182 °C до 186 °C

Трис(гидроксиметил)аминометан. *1094200.* [77-86-1]. См. статью *Трометамин.*

Трис(гидроксиметил)аминометана раствор. *1094201.*
Раствор *трис(гидроксиметил)аминометана P* содержит эквивалент 24.22 г $C_4H_{11}NO_3$ в 1000.0 мл.

Трисцианоэтоксипропан. $C_{12}H_{17}N_3O_3$. (M_r 251.3). *1093900.* 1,2,3-Трис(2-цианоэтокси)пропан.
Вязкая жидкость коричнево-жёлтого цвета.
Растворим в метаноле.
Используют в качестве неподвижной фазы в газовой хроматографии.

d_{20}^{20}: около 1.11.

Вязкость (2.2.9). Около 172 мПа·с.

Трифенилметанол. $C_{19}H_{16}O$. (M_r 260.3). *1093700.* [76-84-6].
Трифенилкарбинол.
Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Трифенилтетразолия хлорид. $C_{19}H_{15}ClN_4$. (M_r 334.8). *1093800.* [298-96-4]. 2,3,5-Трифенил-2*H*-тетразолия хлорид.
Содержит не менее 98.0 % $C_{19}H_{15}ClN_4$.
Порошок бледно-жёлтого или тускло-жёлтого цвета.
Растворим в воде, ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: около 240 °C, с разложением.
Количественное определение. 1.000 г растворяют в смеси 5 мл *кислоты азотной разбавленной P* и 45 мл *воды P*, прибавляют 50.0 мл *0.1 M раствора серебра нитрата* и нагревают до кипения. Охлаждают, прибавляют 3 мл *дибутилфталата P*, энергично встряхивают и титруют *0.1 M раствором аммония тиоцианата*, используя в качестве индикатора 2 мл *раствора железа(III) аммония сульфата P2*.
1 мл *0.1 M раствора серебра нитрата* соответствует 33.48 мг $C_{19}H_{15}ClN_4$.
Хранят в защищённом от света месте.

Трифенилтетразолия хлорида раствор. *1093801.*
Раствор 5 г/л в *96 % спирте, свободном от альдегидов, P.*
Хранят в защищённом от света месте.

Трифторуксусная кислота. $C_2HF_3O_2$. (M_r 114.0). *1093200.* [76-05-1].
Содержит не менее 99 % $C_2HF_3O_2$.
Жидкость, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 1.53.

Температура кипения: около 72 °C.
Используют квалификацию, пригодную для секвентации протеинов.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Трифторуксусный ангидрид. $C_4F_6O_3$. (M_r 210.0). *1093300.* [407-25-0].
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: около 1.5.

Трихлортрифторэтан. $C_2Cl_3F_3$. (M_r 187.4). *1092700.* [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}: около 1.58.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 47 °С до 48 °С; должно перегоняться не менее 98 %.

Трихлоруксусная кислота. $C_2HCl_3O_2$. (*M*, 163.4). *1092500.* [76-03-9].
Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса. Очень легко расплывается на воздухе, очень легко растворима в воде и 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Трихлоруксусной кислоты раствор. *1092501.*
40.0 г *трихлоруксусной кислоты Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. Концентрацию определяют титрованием *0.1 М раствором натрия гидроксида*. При необходимости доводят до концентрации (40 ± 1) г/л.

1,1,1-Трихлорэтан. $C_2H_3Cl_3$. (*M*, 133.4). *1092600.* [71-55-6]. Метилхлороформ.
Невоспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне и метаноле.

d_{20}^{20}: около 1.34.

n_D^{20}: около 1.438.

Температура кипения: около 74 °С.

Трихлорэтилен. C_2HCl_3. (*M*, 131.4). *1102100.* [79-01-6].
Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 1.46.

n_D^{20}: около 1.477.

Триэтаноламин. $C_6H_{15}NO_3$. (*M*, 149.2). *1092900.* [102-71-6]. 2,2',2''-Нитрилотриэтанол.
Бесцветная, вязкая, очень гигроскопичная жидкость, под действием воздуха и света приобретает коричневую окраску. Смешивается с водой, ацетоном, 96 % спиртом, глицерином (85 %) и метанолом.

d_{20}^{20}: около 1.13.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищённом от света месте.

Триэтиламин. $C_6H_{15}N$. (*M*, 101.2). *1093000.* [121-44-8]. *N,N*-Диэтилэтанамин.
Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде при температуре ниже 18.7 °С, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.727.

n_D^{20}: около 1.401.

Температура кипения: около 90 °С.

Триэтилендиамин. $C_6H_{12}N_2$. (*M*, 112.2). *1093100.* 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан.
Кристаллы, очень гигроскопичны. Легко сублимируется при комнатной температуре. Легко растворяется в воде, ацетоне и этаноле.
Температура кипения: около 174 °С.
Температура плавления: около 158 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Тромбин бычий. *1090200.* [9002-04-4].
Ферментный препарат, полученный из бычьей плазмы, превращающий фибриноген в фибрин.
Порошок желтовато-белого цвета.
Хранят при температуре ниже 0 °С.

Тромбин человеческий. *1090100* [9002-04-4].
Сухой тромбин человеческий. Ферментный препарат, превращающий фибриноген человеческий в фибрин. Получают из человеческой жидкой плазмы путём 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-жёлтого окрашивания.
Хранят в стеклянных контейнерах, укупоренных в атмосфере азота, при температуре не выше 25 °С.

Тромбина человеческого раствор. *1090101.*
Тромбин человеческий Р восстанавливают в соответствии с указаниями производителя, и разводят *буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7.4 Р* до концентрации 5 МЕ/мл.

Тромбопластина реактив. *1090300.*
1.5 г *мозга бычьего, высушенного ацетоном Р*, экстрагируют 60 мл *воды Р* при температуре 50 °С в течение 15 мин, центрифугируют с ускорением 1500 об/мин в течение 2 мин и декантируют надосадочную жидкость. Экстракт сохраняет активность в течение нескольких суток при хранении в холодильнике. Может содержать 3 г/л *крезола Р* в качестве антимикробного консерванта.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля. *1116700.*
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 объём *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 чётко разделённых пятна:
- пятно бромкрезолового зелёного 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. *1116600.*
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 зелёного* в *ацетоне Р*, раствора 0.25 г/л *метилового красного Р* в *ацетоне Р* и доводят объём полученного раствора *ацетоном Р* до 10.0 мл.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254}. *1116800.*
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 объёмы 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 *кислоты бензойной Р* в смеси растворителей *этанол Р - циклогексан Р* (15:85). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителя пройдет половину длины пластинки, её вынимают из камеры и сушат до испарения растворителя. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На обычных ТСХ пластинках кислота бензойная должна обнаруживаться в виде тёмных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесённых количеств 2 мкг и более. На ВЭТСХ пластинках кислота бензойная должна обнаруживаться в виде тёмных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесённых количеств 0.2 мкг и более.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля G. *1116900.*
Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р* со следующим изменением.
Содержит кальция сульфата полугидрат (гипс) в качестве связующего вещества.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF_{254}. *1117000.*
Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р* со следующими изменениями.
Содержит кальция сульфата полугидрат (гипс) в качестве связующего вещества.
Гашение флуоресценции. Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля F_{254} Р.*

ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного. *1117100.*
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 Р, метилмиристата Р, метилпальмитата Р* и *метилстеарата Р* помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл *раствора калия гидроксида спиртового Р* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, раствор помещают в делительную воронку с помощью 100 мл *воды Р*, подкисляют *кислотой хлороводородной разбавленной Р* до pH от 2 до 3 и встряхивают с тремя порциями метиленхлорида Р по 10 мл каждая. Объединённые метиленхлоридные извлечения сушат над *натрия сульфатом безводным Р*, фильтруют и выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 50 мл метиленхлорида Р (испытуемый раствор). Определение проводят методом ТСХ (2.2.27), используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля силанизированного Р.* На пластинку наносят в три точки необходимый объём 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 *кислота уксусная ледяная Р – вода Р – диоксан Р* (10:25:65). Когда фронт растворителей прой-

дет две трети длины пластинки, её вынимают из камеры и сушат при температуре 120 °С в течение 30 мин. Пластинку охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л *кислоты фосфорномолибденовой Р* в *2-пропаноле Р* и нагревают при температуре 150 °С до появления пятен. Затем пластинку обрабатывают парами аммиака до получения фона белого цвета. Пластинка считается пригодной, если на ней видны четыре чётко разделённых пятна.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного F_{254}. *1117200.*
Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля силанизированного Р* со следующим изменением.
Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Туйон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152.2). *1116500.* [546-80-5]. 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 % спирте и многих других органических растворителях.

d_{20}^{20}: около 0.925.

n_D^{20}: около 1.455.

$[\alpha]_D^{20}$: около -15.

Температура кипения: около 200 °С.

Углеводороды с низким давлением паров (тип L). *1049400.*
Маслянистая масса. Растворимы в бензоле и толуоле.

Углерода диоксид. *1015600.* [124-38-9]. См. статью *Углерода диоксид.*

Углерода диоксид Р1. CO_2. (M_r 44.01). *1015700.*
Содержит не менее 99.995 % *(об/об)* CO_2.
Углерода монооксид: не более 5 $млн^{-1}$.
Кислород: не более 25 $млн^{-1}$.
Азотная кислота: не более 1 $млн^{-1}$.

Углерода дисульфид. CS_2. (M_r 76.1). *1015800.* [75-15-0].
Бесцветная или желтоватого цвета воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом.

d_{20}^{20}: около 1.26.

Температура кипения: от 46 °С до 47 °С.

Углерода монооксид. CO. (M_r 28.01). *1016000.* [630-08-0].
Содержит не менее 99.97 % *(об/об)* CO.

Углерода тетрахлорид. CCl_4. (M_r 153.8). *1016100.* [56-23-5]. Тетрахлорметан.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 1.595 до 1.598.

Температура кипения: от 76 °С до 77 °С.

Уголь активированный. *1017800.* [64365-11-3]. См. статью *Уголь активированный.*

Уголь графитизированнный для хроматографии. *1015900.*
Углеродные цепочки с длиной цепи более C_9; размер частиц от 400 мкм до 850 мкм.
Плотность: 0.72.
Площадь поверхности: 10 $м^2/г$.
Не применяют при температуре выше 400 °С.

Уксусный ангидрид. $C_4H_6O_3$. (M_r 102.1). *1000500.* [108-24-7].
Содержит не менее 97.0 % *(м/м)* $C_4H_6O_3$.
Прозрачная бесцветная жидкость.
Температура кипения: от 136 °С до 142 °С.
Количественное определение. 2.00 г помещают в стеклянную колбу с притёртой пробкой, растворяют в 50.0 мл *1 М раствора натрия гидроксида,* кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и титруют *1 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.* Вычисляют количество миллилитров *1 М раствора натрия гидроксида,* израсходованное на титрование 1 г (n_1).
2.00 г помещают в стеклянную колбу с притёртой пробкой, растворяют в 20 мл *циклогексана Р*, охлаждают на льду, затем прибавляют охлаждённую 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,* перемешивают и титруют *1 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.* Вычисляют количество миллилитров *1 М раствора натрия гидроксида,* израсходованное на титрование 1 г (n_2).
Содержание $C_4H_6O_3$, в процентах, вычисляют по формуле:

$$10.2(n_1 - n_2)$$

Уксусного ангидрида раствор Р1. *1000501.*
25.0 мл *уксусного ангидрида Р* растворяют в *пиридине безводном Р* и доводят тем же ра-

створителем до объёма 100.0 мл.
Хранят, защищая от света и воздуха.

Уксусного ангидрида - кислоты серной раствор. *1000502.*
Осторожно смешивают 5 мл *уксусного ангидрида Р* и 5 мл *кислоты серной Р*. Полученную смесь прибавляют при охлаждении по каплям к 50 мл *этанола Р*.
Готовят непосредственно перед использованием.

Уксусная кислота безводная. $C_2H_4O_2$. (M_r 60.1). *1000300.* [64-19-7].
Содержит не менее 99.6 % *(м/м)* $C_2H_4O_2$.
Бесцветная жидкость или белые блестящие папоротникообразные кристаллы. Легко смешивается или легко растворяется в воде, 96 % спирте, глицерине (85 %) и в большинстве жирных и эфирных масел.

d_{20}^{20}: от 1.052 до 1.053.

Температура кипения: от 117 °С до 119 °С.
Раствор 100 г/л является сильной кислотой (2.2.4).
Раствор 5 г/л кислоты уксусной, нейтрализованный *раствором аммиака разбавленного Р2*, даёт реакцию (b) на ацетаты *(2.3.1)*.
Температура затвердевания (2.2.18). Не ниже 15.8 °С.
Вода (2.5.12). Не более 0.4 %. Если содержание воды превышает 0.4 %, прибавляют рассчитанное количество *уксусного ангидрида Р*.
Хранят в защищённом от света месте.

Уксусная кислота ледяная. $C_2H_4O_2$. (M_r 60.1). *1000400.* [64-19-7].
Содержит не менее 98.0 % *(м/м)* $C_2H_4O_2$.
d_{20}^{20}: от 1.052 до 1.053.

Температура кипения: от 117 °С до 119 °С.
Раствор 100 г/л является сильной кислотой.
Раствор 5 г/л кислоты уксусной, нейтрализованный *раствором аммиака разбавленным Р2*, даёт реакцию (b) на ацетаты *(2.3.1)*.
Количественное определение. 5.00 г кислоты уксусной ледяной разводят *водой Р* до объёма 100.0 мл. 25.0 мл полученного раствора титруют *1 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р*.
1 мл *1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 60.1 мг $C_2H_4O_2$.

Уксусная кислота. *1000401.*
Содержит не менее 290 г/л и не более 310 г/л $C_2H_4O_2$ (M_r 60.1).
30 г *кислоты уксусной ледяной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Уксусная кислота разбавленная. *1000402.*
Содержит не менее 115 г/л и не более 125 г/л $C_2H_4O_2$. (M_r 60.1).
12 г *кислоты уксусной ледяной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Уридин. $C_9H_{12}N_2O_6$. (M_r 244.2). *1095100.* [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 *1021400.*
Раствор фактора V свертывания крови может быть приготовлен следующим способом или любым другим способом, исключающим фактор VIII.
Готовят реактив фактора V из свежеоксалатированной 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.
Определение содержания 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 объём в десяти (эквивалент 100 % фактора V), 1 объём в 50 (20 %), 1 объём в 100 (10 %) и 1 объём 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. *1037300.*
[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 лиофиллизированный препарат при температуре -20 °С, замороженный раствор хранят при температуре ниже -20 °С.

Фактора Ха бычьего раствор.
1037301.
Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разводят *буферным раствором трис(гид-роксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7.4 P.*
Изменение оптической плотности не должно превышать 0.15 − 0.20 в мин. Измерение проводят при длине волны 405 нм *(2.2.25)*, используя в качестве компенсационного раствора *буферный раствор трис(гидроксиметил)аминометана- натрия хлорида с pH 7.4 P.*

Феназон. *1063400.* [60-80-0]. См. статью *Феназон.*

Фенантрен. $C_{14}H_{10}$. (*M*, 178.2). *1063200.* [85-01-8].
Кристаллы белого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 100 °С.

Фенантролина гидрохлорид. $C_{12}H_9ClN_2,H_2O$. (*M*, 234.7). *1063300.* [3829-86-5]. 1,10-Фенантролина гидрохлорида моногидрат.
Порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 215 °С, с разложением.

Фенилаланин. *1064100.* [63-91-2].
См. статью *Фенилаланин.*

Фенилгидразина гидрохлорид. $C_6H_9ClN_2$. (*M*, 144.6). *1064500.* [59-88-1].
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, под действием воздуха приобретает коричневую окраску. Растворим в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: около 245 °С, с разложением.
Хранят в защищённом от света месте.

Фенилгидразина гидрохлорида раствор.
1064501.
0.9 г *фенилгидразина гидрохлорида P* растворяют в 50 мл *воды P*, обесцвечивают *углем активированным P* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 30 мл *кислоты хлороводородной P* и доводят объём раствора *водой P* до 250 мл.

Фенилгидразина раствор в кислоте серной. *1064502.*
65 мг *фенилгидразина гидрохлорида P*, предварительно перекристаллизованного из *спирта (85 %, об/об) P*, растворяют в смеси растворителей *вода P − кислота серная P* (80:170) и доводят той же смесью растворителей до объёма 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

α-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (*M*, 151.2). *1064300.* [2835-06-5].
(*RS*)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

п-Фенилендиамина дигидрохлорид. $C_6H_{10}Cl_2N_2$. (*M*, 181.1). *1064200.* [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 % спирте.

Фенилизотиоцианат. C_7H_5NS.
(*M*, 135.2). *1121500.* [103-72-0].
Жидкость. Не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 1.13.

n_D^{20}: около 1.65.

Температура кипения: около 221 °С.
Температура плавления: около -21 °С.

Феноксибензамина гидрохлорид. $C_{18}H_{23}Cl_2NO$. (*M*, 340.3). *1063900.*
N-(2-Хлорэтил)-*N*-(1-метил-2-феноксиэтил)-бензиламина гидрохлорид.
Содержит от 97.0 % до 103.0 % $C_{18}H_{23}Cl_2NO$ в пересчёте на сухое вещество.
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 138 °С.
Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. Сушат над *фосфора(V) оксидом P* при давлении, не превышающем 670 Па, в течение 24 ч.
Количественное определение. 0.500 г растворяют в 50.0 мл *хлороформа, свободного от этанола, P* и экстрагируют тремя порциями *0.01 M кислоты хлороводородной* по 20 мл каждая. Кислотный слой отбрасывают, а хлороформный слой фильтруют через вату. 5.0 мл

полученного фильтрата доводят *хлороформом, свободным от этанола, P* до объёма 500.0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора в закрытой кювете в максимуме при длине волны 272 нм.
Вычисляют содержание $C_{18}H_{23}Cl_2NO_3$, принимая удельный показатель поглощения равным 56.3.
Хранят в защищённом от света месте.

Феноксиуксусная кислота. $C_8H_8O_3$. (M_r 152.1). *1063800.* [122-59-8].
2-Феноксиэтановая кислота.
Кристаллы почти белого цвета. Умеренно растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте и кислоте уксусной ледяной.
Температура плавления: около 98 °C.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Феноксиметилпенициллин;* на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Феноксиэтанол. $C_8H_{10}O_2$. (M_r 138.2). *1064000.* [122-99-6]. 2-Феноксиэтанол.
Прозрачная, бесцветная маслянистая жидкость. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и эфире.

d_{20}^{20}: около 1.11.

n_D^{20}: около 1.537.

Температура затвердевания (2.2.18). Не ниже 12 °C.

Фенол. *1063500.* [108-95-2]. См. статью *Фенол.*

Феноловый красный. *1063600.* [143-74-8].
Кристаллический порошок коричнево-красного или темно-красного цвета. Хорошо растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Фенолового красного раствор. *1063601.*
0.1 г *фенолового красного P* растворяют в смеси 2.82 мл *0.1 M раствора натрия гидроксида* и 20 мл *96 % спирта P*, доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P* прибавляют 0.1 мл раствора фенолового красного; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в красно-фиолетовое при прибавлении не более 0.1 мл *0.02 M раствора натрия гидроксида.*
Изменение окраски. От жёлтой до красновато-фиолетовой в интервале pH 6.8 - 8.4.

Фенолового красного раствор Р2. *1063603.*
Раствор I. 33 мг *фенолового красного P* растворяют в 1.5 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P* и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.
Раствор II. 25 мг *аммония сульфата P* растворяют в 235 мл *воды P*, прибавляют 105 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P* и 135 мл *кислоты уксусной разбавленной P.*
Раствор II смешивают с 25 мл раствора I. При необходимости, доводят pH раствора до 4.7.

Фенолового красного раствор Р3. *1063604.*
Раствор I. 33 мг *фенолового красного P* растворяют в 1.5 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P* и доводят объём раствора *водой P* до 50 мл.
Раствор II. 50 мг *аммония сульфата P* растворяют в 235 мл *воды P*; прибавляют 105 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P* и 135 мл *кислоты уксусной разбавленной P.*
Раствор II смешивают с 25 мл раствора I. При необходимости, доводят pH раствора до 4.7.

Фенолфталеин. $C_{20}H_{14}O_4$. (M_r 318.3). *1063700.* [77-09-8].
3,3-Бис(4-гидроксифенил)-3*H*-изобензофуран-1-он.
Порошок от белого до желтовато-белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Фенолфталеина раствор. *1063702.*
0.1 г *фенолфталеина P* растворяют в 80 мл *96 % спирта P* и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P* прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина; при прибавлении не более 0.2 мл *0.02 M раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться от бесцветной до розовой.
Изменение окраски. От бесцветной до ярко розовой в интервале pH 8.2 - 10.0.

Фенолфталеина раствор Р1. *1063703.*
Раствор 10 г/л в *96 % спирте P.*

Фенхон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152.2). *1037600.* [7787-20-4].
1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.
Маслянистая жидкость. Смешивается с 96 % спиртом, практически не растворим в воде.

n_D^{20}: около 1.46.

Температура кипения$_{15\ мм}$: около 66 °C.
Фенхон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом га-

зовой хроматографии *(2.2.28)* в условиях, указанных в статье *Фенхель горький*, используя фенхон в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика не должна быть менее 98.0 % общей площади всех пиков.

Ферроин. *1038100.* [14634-91-4]. 0.7 г *железа(III) сульфата Р* и 1.76 г *фенантролина гидрохлорида Р* растворяют в 70 мл *воды Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 50 мл *кислоты серной разбавленной Р* прибавляют 0.15 мл раствора *осмия(VIII) оксида Р* и 0.1 мл ферроина. После прибавления 0.1 мл *0.1 М раствора аммония церия нитрата* окраска раствора должна измениться от красной до голубой.

Ферроцифен. $C_{26}H_{16}FeN_6$. (*M*, 468.3). *1038000.* [14768-11-7]. Дицианобис(1,10-фенантролин)железо(II).
Кристаллический порошок фиолетово-бронзового цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте.
Хранят в сухом защищённом от света месте.

Фибрин синий. *1101400.*
1.5 г фибрина смешивают с 30 мл раствора 5 г/л *индигокармина Р* в 1 % *(об/об)* растворе *кислоты хлороводородной 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 *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и перемешивая около 30 мин, и фильтруют. Осадок промывают три раза, сушат при температуре 50 °С и измельчают.

Фибрин конго красный. *1038400.*
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*.

Фибриноген. *1038500.* [9001-32-5]. См. статью *Фибриноген человеческий лиофиллизированный.*

Флороглюцин. $C_6H_6O_3,2H_2O$. (*M*, 162.1). *1064600.* [6099-90-7]. Бензол-1,3,5-триол.
Кристаллы белого или желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 223 °С (метод мгновенного плавления).

Флороглюцина раствор. *1064601.*
К 1 мл раствора 100 г/л *флороглюцина Р* в *96 % спирте Р* прибавляют 9 мл *кислоты хлороводородной Р*.
Хранят в защищённом от света месте.

Флуорантен. $C_{16}H_{10}$. (*M*, 202.3). *1038600.* [206-44-0]. 1,2-(1,8-Нафтилен)бензол. 1,2-Бензаценафтен.
Кристаллы от жёлтого до рыжевато-коричневого цвета.
Температура кипения: около 384 °С.
Температура плавления: от 105 °С до 110 °С.

Флуоресцеин. $C_{20}H_{12}O_5$. (*M*, 332.3). *1106300.* [2321-07-5]. 3',6'-Дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3*H*),9'-[9*H*]ксантен]-3-он.
Порошок оранжево-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в теплом 96 % спирте, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов. В растворе флуоресцеин обнаруживает зелёную флуоресценцию.
Температура плавления: около 315 °С.

Флуоресцеин-сопряженная сыворотка против бешенства. *1038700.*
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*, 281.2). *1106200.* [530-78-9]. 2-[[3-(Трифторметил)фенил]амино]бензойная кислота.
Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы бледно-жёлтого цвета. Практически не растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.
Температура плавления: от 132 °С до 135 °С.

Фолиевая кислота. *1039000.* [75708-92-8]. См. статью *Кислота фолиевая (0067).*

Формальдегид. *1039100.* [50-00-0]. См. *Раствор формальдегида Р.*

Формальдегида раствор. *1039101.* См. статью *Раствор формальдегида (35 %).*

Формальдегида раствор в серной кислоте. *1086805.*
2 мл *раствора формальдегида Р* смешивают со 100 мл *кислоты серной Р*.

Формамид. CH_3NO. (*M*, 45.0). *1039200.* [75-12-7].
Прозрачная, бесцветная, маслянистая, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом. Гидролизуется водой.
Температура кипения: около 103 °С. Определение проводят под давлением 2 кПа.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Формамид обработанный. *1039201.*
1.0 г *кислоты сульфаминовой Р* диспергируют в

20.0 мл *формамида Р*, содержащего 5 % *(об/об) воды Р*.

Формамид Р1. *1039202.*
Должен выдерживать требования для *формамида Р* и следующее дополнительное испытание. *Вода (2.5.12).* Не более 0.1 %, определение проводят с равным объёмом *метанола безводного Р*.

Фосфолипиды. *1064800.*
Определенное количество мозга человеческого или бычьего, хорошо отделённого от кровеносных сосудов, промывают и разжижают в подходящем устройстве. От 1 кг до 1.3 кг разжиженного вещества взвешивают, измеряют объём (*V* мл), затем экстрагируют тремя порциями *ацетона Р*, по 4 *V* мл каждая, и фильтруют при пониженном давлении; полученный остаток сушат при температуре 37 °С в течение 18 ч; затем остаток экстрагируют смесью растворителей *петролейный эфир Р2 – петролейный эфир Р1* (2:3), двумя порциями, каждая по 2 *V* мл, фильтруя каждый экстракт через фильтровальную бумагу, предварительно увлажненную той же смесью растворителей. Объединённые извлечения выпаривают досуха при температуре 45 °С под давлением не более 670 Па. Остаток растворяют в 0.2 *V* мл *эфира Р* и выдерживают при температуре 4 °С до образования осадка. Прозрачную надосадочную жидкость центрифугируют, выпаривают под низким давлением до объёма 100 мл на килограмм разжиженного вещества и взвешивают. Выдерживают при температуре 4 °С до образования осадка (от 12 ч до 24 ч) и центрифугируют. К прозрачной надосадочной жидкости прибавляют *ацетон Р* в количестве, в пять раз превышающем ее объём, центрифугируют и отбрасывают надосадочную жидкость. Осадок сушат.
Хранят в эксикаторе под вакуумом, в защищённом от света месте.

Фосфора(V) оксид. P_2O_5. (*M*, 141.9). *1032900.*
[1314-56-3]. Дифосфора пентоксид. Фосфорный ангидрид.
Аморфный порошок белого цвета, расплывающийся на воздухе. С водой образует гидраты с выделением тепла.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Фосфорная кислота. *1065100.* [7664-38-2]. См. статью *Кислота фосфорная концентрированная*.

Фосфорная кислота разбавленная. *1065101.* См. статью *Кислота фосфорная разбавленная*.

Фосфорновольфрамовой кислоты раствор. *1065200.*
К 10 г *натрия вольфрамата Р* прибавляют 8 мл *кислоты фосфорной Р* и 75 мл *воды Р*, нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Фосфорномолибденовая кислота. $12MoO_3,H_3PO_4,xH_2O$. *1064900.* [51429-74-4].
Мелкие кристаллы оранжево-жёлтого цвета.
Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте и эфире.

Фосфорномолибденовой кислоты раствор. *1064901.*
4 г *фосфорномолибденовой кислоты Р* растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 40 мл. Осторожно при охлаждении прибавляют 60 мл *кислоты серной Р*. Готовят непосредственно перед использованием.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив. *1065000.*
100 г *натрия вольфрамата Р* и 25 г *натрия молибдата Р* растворяют в 700 мл *воды Р*, прибавляют 100 мл *кислоты хлороводородной Р* и 50 мл *кислоты фосфорной 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 объём раствора *водой Р* до 1000 мл и фильтруют. Реактив должен иметь жёлтую окраску. Реактив не пригоден для использования, если приобретает зелёный 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. *1065001.*
Смешивают *фосфорномолибденововольфрамовый реактив Р* с *водой Р* (1:2).

Фруктоза. *1106400.* [57-48-7]. См. статью *Фруктоза*.

Фталазин. $C_8H_6N_2$. (*M*, 130.1). *1065400.* [253-52-1].
Кристаллы бледно-жёлтого цвета. Легко растворим в воде, растворим в этаноле, этилацетате и метаноле.
Температура плавления: от 89 °С до 92 °С.

Фталевая кислота. $C_8H_6O_4$. (*M*, 166.1). *1065600.* [88-99-3]. Бензол-1,2-дикарбоновая кислота.
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворима в горячей воде и 96 % спирте.

Фталевый альдегид. $C_8H_6O_2$. (*M*, 134.1). *1065300.* [643-79-8]. Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.

Кристаллический порошок жёлтого цвета.
Температура плавления: около 55 °С.
Хранят в защищённом от света месте без доступа воздуха.

Фталевого альдегида реактив. *1065301.*
2.47 г *кислоты борной P* растворяют в 75 мл *воды P*, устанавливают pH до 10.4 с помощью раствора 450 г/л *калия гидроксида P* и доводят *водой P* до объёма 100 мл.
1.0 г *фталевого альдегида P* растворяют в 5 мл *метанола P*, прибавляют 95 мл приготовленного раствора кислоты борной и 2 мл *кислоты тиогликолевой P* и доводят pH до 10.4 раствором 450 г/л *калия гидроксида P*.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 3 сут.

Фталевый ангидрид. $C_8H_4O_3$. (*M*, 148.1). *1065700.* [85-44-9].
Изобензофуран-1,3-дион.
Содержит не менее 99.0 % $C_8H_4O_3$.
Хлопья белого цвета.
Температура плавления: от 130 °С до 132 °С.
Количественное определение. 2.000 г растворяют в 100 мл *воды P*, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и титруют *1 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина P*.
1 мл *1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 74.05 мг $C_8H_4O_3$.

Фталевого ангидрида раствор. *1065701.*
42 г *фталевого ангидрида P* растворяют в 300 мл *пиридина безводного P* и выдерживают в течение 16 ч.
Хранят в защищённом от света месте.
Срок хранения 7 сут.

Фталеиновый пурпуровый. $C_{32}H_{32}N_2O_{12}$,xH_2O. (*M*, 637 для безводного). *1065500.* [2411-89-4]. Метилфталеин. 2,2'2'',2'''-[*o*-Крезолфталеин-3',3''-бис(метиленнитрило)]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 % спирте. Реактив поступает в продажу в виде натриевой соли: порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета; растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.
Испытание на чувствительность. 10 мг растворяют в 1 мл *раствора аммиака концентрированного P* и доводят объём раствора *водой P* до 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 95 мл *воды P*, 4 мл *раствора аммиака концентрированного P*, 50 мл *96 % спирта P* 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-деокси-D-глюкоза. $C_6H_{11}FO_5$. (*M*, 182.2). *1113900.* [86783-82-6].
Кристаллический порошок.
Температура плавления: от 174 °С до 176 °С.

Фтординитробензол. $C_6H_3FN_2O_4$. (*M*, 186.1). *1038800.* [70-34-8].
1-Фтор-2,4-динитробензол.
Кристаллы бледно-жёлтого цвета. Растворим в эфире и пропиленгликоле.
Температура плавления: около 29 °С.

1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол. $C_7H_3F_4NO_2$. (*M*, 209.1). *1038900.* [367-86-2].
Температура плавления: около 197 °С.

Фтороводородная кислота. HF. (*M*, 20.01). *1043600.* [7664-39-3].
Содержит не менее 40.0 % *(м/м)* HF.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Остаток после прокаливания. Не более 0.05 % *(м/м)*. Кислоту фтороводородную выпаривают в платиновом тигле, остаток осторожно прокаливают до постоянной массы.
Количественное определение. В точно взвешенную колбу со стеклянной притёртой пробкой, содержащую 50.0 мл *1 М раствора натрия гидроксида*, помещают 2 г кислоты фтороводородной и взвешивают. Титруют *0.5 М раствором кислоты серной*, используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина P*.
1 мл *1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 20.01 мг HF.
Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Фукоза. $C_6H_{12}O_5$. (*M*, 164.2). *1039500.* [6696-41-9]. 6-Деокси-L-галактоза.
Порошок белого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: около -76. Определение проводят в растворе 90 г/л через 24 ч после приготовления.

Температура плавления: около 140 °С.

Фуксин основной. *1039400.* [632-99-5].
Смесь розанилина гидрохлорида ($C_{20}H_{20}ClN_3$; *M*, 337.9; цветной индекс № 42510; показатель Шульца № 780) и *пара*-розанилина гидрохлорида ($C_{19}H_{18}ClN_3$; *M*, 323.8; цветной индекс № 42500; показатель Шульца № 779).
При необходимости очищают следующим образом: 1 г

фуксина основного растворяют в 250 мл *кислоты хлороводородной 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), 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 % спирте.

Хранят в защищённом от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор. *1039401.* 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 *кислоты хлороводородной Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Выдерживают в защищённом 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 *96 % 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 защищённом от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор Р1. *1039402.*

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 *кислоты хлороводородной Р*, перемешивают и доводят объём раствора *водой Р* до 100 мл.

Раствор используют через 1 ч после приготовления.

Фурфурол. $C_5H_4O_2$. (M_r 96.1). *1039600.* [98-01-1].

2-Фуральдегид. 2-Фуранкарбальдегид.

Прозрачная маслянистая жидкость, бесцветная или коричневато-жёлтого цвета. Смешивается с 11 частями воды, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

d_{20}^{20}: от 1.155 до 1.161.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 159 °С и 163 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранят в темном месте.

Хинальдиновый красный. $C_{21}H_{23}IN_2$. (M_r 430.3). *1073800.* [117-92-0].

2-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этенил]-1-этилхинолина йодид.

Порошок тёмного синевато-чёрного цвета.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Хинальдинового красного раствор. *1073801.*

0.1 г *хинальдинового красного Р* растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Изменение окраски. От бесцветной до красной в интервале pH 1.4 - 3.2.

Хингидрон. $C_{12}H_{10}O_4$. (M_r 218.2). *1073900.* [106-34-3]. Эквимолекулярное соединение 1,4-бензохинона и гидрохинона.

Блестящие кристаллы или кристаллический порошок темно-зелёного цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в горячей воде, растворим в 96 % спирте, растворе аммиака концентрированного.

Температура плавления: около 170 °С.

Хинидин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324.4). *1074000.* [56-54-2]. *(S)*-(6-Метоксихинол-4-ил) [(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте, мало растворим в эфире.

$[\alpha]_D^{20}$: около + 260. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в *этаноле Р*.

Температура плавления: около 172 °С.

Хранят в защищённом от света месте.

Хинидина сульфат. *1109500.* [6591-63-5]. *См.* статью *Хинидина сульфат*.

Хинин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324.4). *1074100.* [130-95-0]. (*R*)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5 винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Микрокристаллический порошок белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в кипящей воде, очень легко растворим в этаноле, растворим в эфире.

$[\alpha]_D^{20}$: около −167. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в *этаноле Р*.

Температура плавления: около 175 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Хинина гидрохлорид. *1074200.* [6119-47-7]. См. статью *Хинина гидрохлорид.*

Хинина сульфат. *1074300.* [6119-70-6]. См. статью *Хинина сульфат.*

2-Хлор-4-нитроанилин. $C_6H_5ClN_2O_2$. (M_r 172.6). *1018800.* [121-87-9].
Кристаллический порошок жёлтого цвета.
Легко растворим в метаноле.
Температура плавления: около 107 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Хлоралгидрат. *1017900.* [302-17-0]. См. статью *Хлоралгидрат.*

Хлоралгидрата раствор. *1017901.*
Раствор 80 г в 20 мл *воды Р.*

Хлорамин. *1018000.* [7080-50-4]. См. статью *Хлорамин.*

Хлорамина раствор. *1018001.*
Раствор 20 г/л.
Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор Р1. *1018002.*
Раствор 0.1 г/л *хлорамина Р.*
Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор Р2. *1018003.*
Раствор 0.2 г/л.
Готовят непосредственно перед использованием.

Хлоранилин. C_6H_6ClN. (M_r 127.6). *1018300.* [106-47-8]. 4-Хлоранилин.
Кристаллы. Растворим в горячей воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 71 °С.

Хлорацетанилид. C_8H_8ClNO. (M_r 169.6). *1018100.* [539-03-7]. 4'-Хлорацетанилид.
Содержит не менее 95 % C_8H_8ClNO.
Кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 178 °С.

4-Хлорбензолсульфонамид. $C_6H_6ClNO_2S$. (M_r 191.6). *1097400.* [98-64-6].
Порошок белого цвета.
Температура плавления: около 145 °С.

Хлорбутанол. *1018400.* [57-15-8]. См. статью *Хлорбутанол безводный.*

Хлороводородная кислота. *1043500.* [7647-01-0]. См. статью *Кислота хлороводородная концентрированная.*

Хлороводородная кислота Р1. *1043501.*
Содержит 250 г/л HCl.
70 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Хлороводородная кислота бромированная. *1043507.*
К 100 мл *кислоты хлороводородной Р* прибавляют 1 мл *раствора брома Р.*

Хлороводородная кислота разбавленная. *1043503.*
Содержит 73 г/л HCl.
20 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Хлороводородная кислота разбавленная Р1. *1043504*
Содержит 0.37 г/л HCl.
1.0 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* доводят *водой Р* до объёма 200.0 мл.

Хлороводородная кислота разбавленная Р2. *1043505.*
30 мл *1 М раствора кислоты хлороводородной* доводят *водой Р* до объёма 1000 мл pH раствора 1.6 ± 0.1.

Хлороводородная кислота в спирте. *1043506.*
5.0 мл *1 М кислоты хлороводородной* доводят *96 % спиртом Р* до объёма 500.0 мл.

Хлороводородная кислота, свободная от свинца. *1043508.*
Должна выдерживать требования для *кислоты хлороводородной Р* и следующее дополнительное испытание. *Свинец (2.2.22, метод I).* Не более 0.0020 млн$^{-1}$, определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии.
Испытуемый раствор. 200 г кислоты хлороводородной помещают в кварцевый тигель, испаряют почти досуха, к полученному остатку прибавляют 5 мл кислоты азотной, приготовленной дистилляцией *кислоты азотной Р* при температуре ниже температуры кипения, и выпаривают досуха. К полученному остатку прибавляют 5 мл

кислоты азотной, приготовленной дистилляцией *кислоты азотной Р* при температуре ниже температуры кипения.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, используя *стандартный раствор свинца (0.1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р*, разбавленной кислотой азотной, приготовленной дистилляцией *кислоты азотной Р* при температуре ниже температуры кипения.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 220.35 нм

Хлорная кислота. $HClO_4$. (*M*$_r$ 100.5). *1062900.* [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. 2.50 г кислоты хлорной прибавляют к 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. *1062901.*

8.5 мл *кислоты хлорной Р* доводят *водой Р* до объёма 100 мл.

Хлорогеновая кислота. $C_{16}H_{18}O_9$. (*M*$_r$ 354.3). *1104700.* [327-97-9]. (1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-тригидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворима в кипящей воде, ацетоне и этаноле.

$[\alpha]_D^{25}$: около - 35.2.

Температура плавления: около 208 °С.

Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Сухой экстракт листьев белладонны, стандартизованный* в условиях, описанных в "Идентификации А"; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно пятно.

Хлорогеновая кислота, используемая для жидкостной хроматографии, должна дополнительно выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в соответствии с указаниями в статье *Листья артишока*.

Содержание не менее 97 %.

Хлороформ. $CHCl_3$. (*M*$_r$ 119.4). *1018600.* [67-66-3]. Трихлорметан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 1.475 до 1.481.

Температура кипения: около 60 °С.

Хлороформ содержит от 0.4 % *(м/м)* до 1.0 % *(м/м)* этанола.

Этанол. 1.00 г (м/г) хлороформа помещают в колбу с притёртой стеклянной пробкой, прибавляют 15.0 мл *нитрохромового реактива Р*, колбу закрывают, энергично встряхивают в течение 2 мин и выдерживают в течение 15 мин. Прибавляют 100 мл *воды Р* и 5 мл раствора 200 г/л *калия йодида Р*. Через 2 мин титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата* до получения светло-зелёного окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р*. Проводят контрольный опыт.

Содержание этанола *(X)*, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(n_2 - n_1) \cdot 0.115}{m},$$

где

n_1 – объём *0.1 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

n_2 – объём *0.1 М раствора натрия тиосульфата*, израсходованный на титрование контрольного опыта, в миллилитрах;

m – масса навески хлороформа, в граммах.

Хлороформ подкисленный. *1018601.*

К 100 мл *хлороформа Р* прибавляют 10 мл *кислоты хлороводородной Р*, встряхивают, отстаивают и разделяют 2 слоя.

Хлороформ, свободный от этанола. *1018602.*

200 мл *хлороформа Р* промывают *водой Р*, встряхивая с четырьмя порциями по 100 мл каждая. 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). *1018700.*

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Вода. Не более 0.05 %.
Остаток после выпаривания. Не более 10^{-3} %.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *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. $H_2Cl_6Pt,6H_2O$. (M_r 517.9). *1019000.* [18497-13-7]. Гексахлорплатиновой(IV) кислоты гексагидрат.
Содержит не менее 37.0 % *(м/м)* платины (A_r 195.1).
Кристаллы или кристаллическая масса коричневато-красного цвета. Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.
Количественное определение. 0.200 г кислоты хлорплатиновой прокаливают при температуре 900 °С до постоянной массы и взвешивают остаток (платины).
Хранят в защищённом от света месте.

3-Хлорпропан-1,2-диол. $C_3H_7ClO_2$. (M_r 110.5). *1097600.* [96-24-2].
Бесцветная жидкость. Растворим в воде, 96 % спирте и эфире.

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). *1019100.* [321-14-2].
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворима в метаноле.
Температура плавления: около 173 °С.

Хлортиазид. *1112100.* [58-94-6]. См. статью. *Хлортиазид.*

Хлортриметилсилан. C_3H_9ClSi. (M_r 108.6). *1019300.* [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). *1018200.* [79-11-8].
Бесцветные или белого цвета кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Хлорфенол. C_6H_5ClO. (M_r 128.6). *1018900.* [106-48-9]. 4-Хлорфенол.
Бесцветные или почти бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления: около 42 °С.

2-Хлорэтанол. C_2H_5ClO. (M_r 80.5). *1097500.* [107-07-3].
Бесцветная жидкость. Растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}: около 1.197.

n_D^{20}: около 1.442.

Температура кипения: около 130 °С.
Температура плавления: около - 89 °С.

2-Хлорэтанола раствор. *1097501.*
125 мг *2-хлорэтанола Р* растворяют в *2-пропаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят *2-пропанолом Р* до объёма 50 мл.

(2-Хлорэтил)диэтиламина гидрохлорид. $C_6H_{15}Cl_2N$. (M_r 172.1). *1018500.* [869-24-9].
Кристаллический порошок белого цвета, Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в метиленхлориде, практически не растворим в гексане.
Температура плавления: около 211 °С.

Холестерин. *1019400.* [57-88-5]. См. статью *Холестерин.*

Холина хлорид. $C_5H_{14}ClNO$. (M_r 139.6). *1019500.* [67-48-1]. (2-Гидроксиэтил)триметиламмония хлорид.
Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в 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(III) трихлорид гексагидрат. $[Cr(H_2O)_4Cl_2]Cl,2H_2O$. (M_r 266.5). *1104800.* [10060-12-5].

Кристаллический порошок тёмно-зелёного цвета, гигроскопичен.
Хранят в сухом месте, защищая от действия окислителей.

Хрома(VI) оксид. CrO_3. (*M*, 100.0). *1019900.* [1333-82-0].
Игольчатые кристаллы или гранулы тёмного коричневато-красного цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Хромазурол S. $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$. (*M*, 605). *1019600.* [1667-99-8].
Показатель Шульца № 841.
Цветной индекс № 43825.
Тринатрия 5-[(3-карбоксилато-5-метил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)(2,6-дихлор-3-сульфонатофенил)метил]-2-гидрокси-3-метилбензоат.
Порошок коричневато-чёрного цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Хрома-калия сульфат. $CrK(SO_4)_2,12H_2O$. (*M*, 499.4). *1019800.* [7788-99-0]. Хромовые квасцы.
Крупные кристаллы от фиолетово-красного до чёрного цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Хромовая смесь. *1019700.*
Насыщенный раствор *хрома(VI) оксида Р* в *кислоте серной Р.*

Хромотроп II B. $C_{16}H_9N_3Na_2O_{10}S_2$. (*M*, 513.4). *1020200.* [548-80-1].
Показатель Шульца № 67.
Цветной индекс № 16575.
Динатрия 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофенилазо)нафтален-2,7-дисульфонат.
Порошок красновато-коричневого цвета. Растворим в воде с образованием желтовато-красного раствора, практически не растворим в 96 % спирте.

Хромотропа II B раствор. *1020201.*
Раствор 0.05 г/л в *кислоте серной Р.*

Хромотроповая кислота. $C_{10}H_8O_8S_2$. (*M*, 320.3). *1119100.* [148-25-4]. 4,5-Дигидрокси-2,7-нафтилиндисульфоновая кислота.
Игольчатые кристаллы белого цвета. Растворима в воде.
Температура плавления: около 300 °С.

Хромотроповой кислоты раствор.
0.50 г *кислоты хромотроповой Р* растворяют примерно в 80 мл *воды Р* и доводят тем же растворителем до объёма 100 мл.
Срок хранения раствора 24 ч.

Хромотроповой кислоты натриевая соль. $C_{10}H_6Na_2O_8S_2,2H_2O$. (*M*, 400.3). *1020300.* [5808-22-0].
Показатель Шульца № 1136.
Динатрия 4,5-дигидроксинафталин-2,7-дисульфоната дигидрат.
Порошок желтовато-белого цвета. Растворима в воде, практически не растворима в 96 % спирте.

Хромоформный субстрат Р1. *1020000.*
N-α-бензилоксикарбонил-D-аргинил-L-глицил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорида растворяют в *воде Р* до получения 0.003 М раствора. Перед использованием разводят *буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана эдетат с pH 8.4 Р* до получения 0.0005 М раствора.

Хромоформный субстрат Р2. *1020100.*
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 pH 8.4 Р* до получения 0.0005 М раствора.

Цезия хлорид. CsCl. (*M*, 168.4). *1014200.* [7647-17-8].
Порошок белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически не растворим в ацетоне.

Целлюлоза для хроматографии. *1016800.* [9004-34-6].
Мелкий гомогенный порошок белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм.
Приготовление тонкого слоя. 15 г целлюлозы для хроматографии Р 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 Р1. *1016900.*
Микрокристаллическая целлюлоза. Мелкий гомогенный порошок белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм.
Приготовление тонкого слоя. 25 г целлюлозы для хроматографии Р1 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 F_{254}. *1017000.*
Микрокристаллическая целлюлоза F_{254}. Тонкий гомогенный порошок 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 целлюлозы для хроматографии F_{254} P суспендируют в 100 мл *воды P* 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(III) нитрат. $Ce(NO_3)_3,6H_2O$. (M_r 434.3). *1017400.* [10294-41-4].
Церия тринитрата гексагидрат.
Кристаллический порошок от бесцветного до слабо жёлтого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Церия(IV) сульфат. $Ce(SO_4)_2,4H_2O$. (M_r 404.3). *1017300.* [123333-60-8]. Церия(IV) сульфат.
Кристаллический порошок или кристаллы жёлтого или оранжево-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, медленно растворим в разбавленных кислотах.

Цетилтриметиламмония бромид. $C_{19}H_{42}BrN$. (M_r 364.5). *1017700.* [57-09-0]. Цетримония бромид. *N*-Гексадецил-*N,N,N*-триметиламмония бромид.
Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 240 °C.

Цетримид. *1017600.* [8044-71-1]. См. статью *Цетримид.*

Цефалина реактив. *1017200.*
К 0.5 – 1 г *мозга бычьего, высушенного ацетоном P,* прибавляют 20 мл *ацетона P* и оставляют на 2 ч. Центрифугируют с ускорением 500 g в течение 2 мин, жидкость над осадком сливают. Остаток сушат при пониженном давлении, затем прибавляют 20 мл *хлороформа P* и оставляют на 2 ч, часто взбалтывая. Фильтруют или центрифугируют и выпаривают хлороформ при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 5 – 10 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида P. Растворители, используемые для приготовления реактива, должны содержать подходящий антиоксидант, например,* раствор 0.02 г/л *бутилированного гидроксианизола.*
Хранят в замороженном или лиофиллизированном виде.
Срок хранения 3 мес.

Цефалина дигидрохлорид. $C_{28}H_{40}Cl_2N_2O_4,7H_2O$. ($M_r$ 666). *1017100.* [5884-43-5]. (*R*)-1-[(2*S*,3*R*,11β*S*)-3-Этил-1,3,4,6,7,11β-гексагидро-9,10-диметокси-2*H*-бензо[*a*]хинолизин-2-илметил]-1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиизохинолин-6-ол дигидрохлорида гептагидрат.
Кристаллический порошок от белого до желтоватого цвета. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: около +25. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

Цианобромида раствор. *1023700.* [506-68-3].
К бромной воде P прибавляют по каплям при охлаждении *0.1 М раствор аммония тиоцианата* до исчезновения жёлтой окраски.
Готовят непосредственно перед использованием.

Цианогуанидин. $C_2H_4N_4$. (M_r 84.1). *1023800.* [461-58-5].
Дициандиамид. 1-Цианогуанидин.
Кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, практически не растворим в метиленхлориде.
Температура плавления: около 210 °C.

Цианокобаламин. *1023600.* [68-19-9]. См. статью *Цианокобаламин.*

Цианоуксусная кислота. $C_3H_3NO_2$. (M_r 85.1). *1097900.* [372- 09-8].
Гигроскопичные кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Растворима в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Циклогексан. C_6H_{12}. (M_r 84.2). *1023900.* [110-82-7].
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

d_{20}^{20}: около 0.78.

Температура кипения: около 80.5 °C.
Циклогексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание (2.2.25) определяют, используя в качестве компенсационного раствора *воду P.*
45 % при длине волны 220 нм,
70 % при длине волны 235 нм,
90 % при длине волны 240 нм,
98 % при длине волны 250 нм.

Циклогексан P1. *1023901*
Должен выдерживать требования для *циклогексана P* 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 млн$^{-1}$ *хинина Р* в *0.05 М растворе кислоты серной.*

Циклогексиламин. $C_6H_{13}N$. (M_r 99.2). *1024000.* [108- 91-8].
Бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с наиболее распространёнными растворителями.

n_D^{20}: около 1.460.

Температура кипения: от 134 °С до 135 °С.

Циклогексилендинитрилтетрауксусная кислота. $C_{14}H_{22}N_2O_8,H_2O$. (M_r 364.4). *1024100. транс*-Циклогексилен-1,2-динитрил-*N,N,N',N'*- тетрауксусная кислота.
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления: около 204 °С.

3-Циклогексилпропановая кислота. $C_9H_{16}O_2$. (M_r 156.2). *1119200.* [701- 97-3].
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.998.

n_D^{20}: около 1.4648.

Температура кипения: около 130 °С.

Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154.3). *1020600.* [470-82-6].
1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*п*-ментан.
Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде. Смешивается с этанолом.
d_{20}^{20}: от 0.922 до 0.927.

n_D^{20}: от 1.456 до 1.459.

Температура затвердевания (2.2.18). От 0 °С до 1 °С.
Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 174 °С до 177 °С.
Фенол. 1 г цинеола 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 *спирта (90 %, об/об) Р,* по каплям прибавляют свежеприготовленную *бромную воду Р.* Для получения жёлтого 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло мяты перечной,* используя цинеол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

Цинк. Zn. (A_r 65.4). *1096500.* [7440-66-6].
Содержит не менее 99.5 % Zn.
Цилиндры, гранулы, шарики серебристо-белого цвета или стружка с синим блеском.
Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн$^{-1}$). 5.0 г цинка растворяют в смеси 15 мл *кислоты хлороводородной Р* и 25 мл *воды Р;* полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк.

Цинк активированный. *1096501.*
Цинк в виде цилиндров или шариков помещают в коническую колбу, прибавляют достаточное количество 50 млн$^{-1}$ раствора *кислоты хлорплатиновой Р,* чтобы полностью покрыть металл, через 10 мин металл промывают водой, удаляют воду и немедленно 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 с указаниями в испытании на мышьяк *(2.4.2, 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. $(C_2H_3O_2)_2Zn,2H_2O$. (M_r 219.5). *1102300.* [5970-45-6]. Цинка диацетата дигидрат.
Блестящие кристаллы белого цвета, слегка выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.
При температуре 100 °С теряет кристаллизационную воду.

d_{20}^{20}: около 1.735.

Температура плавления: около 237 °С.

Цинка ацетата раствор. *1102301.*
54.9 г *цинка ацетата Р* растворяют при перемешивании в смеси 600 мл *воды Р* и 150 мл *кислоты уксусной ледяной Р.* При перемешивании прибавляют 150 мл *раствора аммиака концентрированного Р,* охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 6.4 *раствором*

аммиака Р, доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл.

Цинка оксид. *1096700.* [1314-13-2]. См. статью *Цинка оксид.*

Цинка порошок. Zn. (A_r 65.4). *1096800.* [7440-66-6].
Содержит не менее 90.0 % Zn (A_r 65.4).
Очень мелкий порошок серого цвета. Растворим в *кислоте хлороводородной разбавленной Р.*

Цинка сульфат. *1097000.* [7446-20-0]. См. статью *Цинка сульфат.*

Цинка хлорид. *1096600.* [7646-85-7]. См. статью *Цинка хлорид.*

Цинка хлорида раствор в кислоте муравьиной. *1096601.*
20 г *цинка хлорида Р* растворяют в 80 г раствора 850 г/л *кислоты муравьиной безводной Р.*

Цинка хлорида раствор йодированный. *1096602.*
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 защищённом от света месте.

Цинка йодида и крахмала раствор. *1096502.*
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 объём раствора *водой Р* до 100 мл, фильтруют.
Хранят в защищённом от света месте.
Испытание на чувствительность. 0.05 мл *раствора натрия нитрита Р* доводят *водой Р* до объёма 50 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл *кислоты серной 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).
1020400. [485-71-2]. (*R*)-(Хинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,-5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.
Кристаллический порошок белого цвета. Очень мало растворим в воде и петролейном эфире, растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$: от −105 до −110. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в *96 % спирте Р.*
Температура плавления: около 208 °С, с разложением.
Хранят в защищённом от света месте.

Цинхонин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (M_r 294.4).
1020500. [118-10-5]. (*S*)-(Хинол-4-ил)[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.
Кристаллический порошок белого цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте и метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$: от +225 до +230. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в *96 % спирте Р.*
Температура плавления: около 263 °С.
Хранят в защищённом от света месте.

Цирконила нитрат. Основная соль, соответствующая примерно формуле $ZrO(NO_3)_2,2H_2O$. *1097200.* [14985-18-3].
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Гигроскопичен, растворим в воде. Водный раствор прозрачный или слегка опалесцирующий.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Цирконила нитрата раствор. *1097201.*
Раствор 1 г/л в смеси растворителей *вода Р - кислота хлороводородная Р* (40:60).

Цирконила хлорид. Основная соль, соответствующая примерно формуле $ZrCl_2O,8H_2O$. *1097100.* [15461-27-5].
Содержит не менее 96.0 % $ZrCl_2O$, $8H_2O$.
Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.
Количественное определение. 0.600 г растворяют в смеси 5 мл *кислоты азотной Р* и 50 мл *воды Р*, прибавляют 50.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата*, 3 мл *раствора дибутилфталата Р*, взбалтывают и титруют *0.1 М раствором аммония тиоцианата* до красновато-жёлтого 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 $ZrCl_2O$, $8H_2O$.

L-Цистеин. $C_3H_7NO_2S$. (M_r 121.1). *1024200.* [52-90-4].
Порошок. Легко растворим в воде, 96 % спирте и кислоте уксусной, практически не растворим в ацетоне.

Цистеина гидрохлорид. *1024300.* [7048-04-6]. См. статью *Цистеина гидрохлорида моногидрат.*

L-Цистин. $C_6H_{12}N_2O_4S_2$. (*M*, 240.3). *1024400.* [56-89-3].
Кристаллический порошок белого цвета.
Практически не растворим в воде и 96 % спирте, растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов. Разлагается при температуре 250 °С.

$[\alpha]_D^{20}$: от -218 до -224. Определение проводят в *1 М кислоте хлороводородной.*

Цитраль. $C_{10}H_{16}O$. (*M*, 152.2). *1020300.* [5392-40-5].
Смесь (2*E*)- и (2*Z*)-3,7-Диметилокта-2,6-диеналя.
Жидкость светло-жёлтого цвета. Практически не растворима в воде, смешивается с 96 % спиртом и глицерином.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель* GF_{254} *Р.* 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 пройдёт 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 дополнительно следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28) в соответствии с указаниями в статье *Цитронелловое масло.*
Содержание цитраля (нераль + гераниаль) должно быть не менее 95 %.

Цитрированная плазма кролика. *1020900.*
У кролика, не принимавшего пищу в течение 12 ч, отбирают кровь внутрисердечной пункцией, используя пластиковый шприц с иглой № 1, содержащий соответствующий объем раствора 38 г/л *натрия цитрата Р*, так, чтобы конечное соотношение объёмов раствора натрия цитрата и крови составляло 1:9. Отделяют плазму центрифугированием при ускорении от 1500 g до 1800 g 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.

Цитроптен. $C_{11}H_{10}O_4$. (*M*, 206.2).
1021300. [487-06-9]. Лиметин. 5,7-Диметокси-2*H*-1-бензопиран-2-он.
Игольчатые кристаллы. Практически не растворим в воде и петролейном эфире, легко растворим в ацетоне и 96 % спирте.
Температура плавления: около 145 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии *(2.2.27)*, используя в качестве тонкого слоя *силикагель* GF_{254} *Р.* 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 пройдёт 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. $C_2H_2O_4{,}2H_2O$.
(*M*, 126.1). *1061400.* [6153-56-6]. Этандикарбоновой кислоты дигидрат.
Кристаллы белого цвета. Растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

Щавелевой кислоты и серной кислоты раствор. *1061401.*
Раствор 50 г/л *щавелевой кислоты Р* в охлажденной смеси равных объемов *кислоты серной Р* и *воды Р.*

Эвгенол. $C_{10}H_{12}O_2$. (*M*, 164.2). *1037000.* [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 % спиртом и 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. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло гвоздичное,* используя эвгенол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.
Хранят в защищённом от света месте.

Эметина дигидрохлорид. *1034300.* [316-42-7]. См. статью *Эметина гидрохлорида пентагидрат.*

Эмодин. $C_{15}H_{10}O_5$. (*M*, 270.2). *1034400.* [518-82-1]. 1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.
Игольчатые кристаллы оранжево-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Корень ревеня.* На хроматог-

рамме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Эритритол. $C_4H_{10}O_4$. (M_r 122.1).
1113800. [149-32-6]. (*R*,S**)-Бутан-1,2,3,4-тетрол. *мезо*-Эритритол.
Кристаллы в виде тетрагональных призм. Очень легко растворим в воде, растворим в пиридине, мало растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: около 121.5 °C

Эрукамид. $C_{22}H_{43}NO$. (M_r 337.6).
1034500. [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.
Температура плавления: около 70 °C.

Эскулин. $C_{15}H_{16}O_9$,1 $^1/_2$ H_2O. (M_r 367.3). *1119400.* [531-75-9]. 6-(в-D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2*H*-хромен-2-он.
Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, легко растворим в горячей воде и горячем 96 % спирте.
Хроматография (2.2.27). Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Корень элеутерококка*; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Эстрагол. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148.2). *1034700.* [140-67-0]. 1-Метокси-4-пропенилбензол.
Жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.

n_D^{20}: около 1.52.

Температура кипения: около 216 °C.
Эстрагол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.
Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28)* в соответствии с указаниями в статье *Масло анисовое,* используя эстрагол в качестве испытуемого раствора.
Площадь основного пика должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

17α-Эстрадиол. $C_{18}H_{24}O_2$. (M_r 272.4).
1034600. [57-91-0].
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.
Температура плавления: от 220 °C до 223 °C.

Эсцин. *1001700.* [11072-93-8].
Смесь родственных сапонинов, полученных из семян *Aesculus hippocastanum L.*
Очень мелкий аморфный порошок почти белого или слегка красноватого или желтоватого цвета.
Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье *Корень сенеги,* но используют 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. *1034800.* [64-17-5]. См. статью *Этанол безводный.*

Этанол Р1. *1034801.*
Должен выдерживать требования для *этанола Р* и следующее дополнительное испытание.
Метанол. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % *(об/об).*
Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28).*
Испытуемый раствор. Испытуемый этанол.
Раствор сравнения. 0.50 мл *метанола безводного Р* доводят испытуемым этанолом до объёма 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят испытуемым этанолом до объёма 100.0 мл.
Хроматографирование проводят с использованием пламенно-ионизационного детектора 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 °C;
- температура инжектора при вводе проб 150 °C;
- температура детектора 200 °C.

Вводят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения, поочередно, три раза. После каждого хроматографирования нагревают колонку до температуры 230 °C в течение 8 мин. Интегрируют пик метанола.

Содержание метанола *(X)*, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{a \cdot b}{c - b},$$

где
a - содержание метанола в растворе сравнения, в процентах *(об/об);*
b - площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;
c - площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения.

Этаноламин. C_2H_7NO. (M_r 61.1).
1034900. [141-43-5]. 2-Аминоэтанол.
Прозрачная, бесцветная, вязкая, гигроскопичная 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).
1035400. [140-88-5]. Этилпроп-2-еноат.
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). *1035300.* [141-78-6].
Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: от 0.901 до 0.904.

Температура кипения: от 76 °С до 78 °С.

Этилацетат обработанный. *1035301.*
200 г *кислоты сульфаминовой Р* диспергируют в *этилацетате Р* и доводят тем же растворителем до объёма 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). *1035800.* [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 % спирте.

d_{20}^{20}: около 0.87.

n_D^{20}: около 1.496.

Температура кипения: около 135 °С.

2-Этилгексан-1,3-диол. $C_8H_{18}O_2$. (M_r 146.2). *1105900.* [94-96-2].
Слегка маслянистая жидкость. Растворим в этаноле, 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).
1036600. [149-57-5].
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20}: около 0.91.

n_D^{20}: около 1.425.

Родственные вещества. Определение проводят методом газовой хроматографии *(2.2.28).* Хроматографируют 1 мкл раствора, приготовленного следующим образом: 0.2 г кислоты 2-этилгексановой суспендируют в 5 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и 5 мл *гексана Р*, встряхивают в течение 1 мин, после разделения слоёв используют верхний слой. Проводят хроматографирование в соответствии с испытанием на кислоту 2-этил-гексановую, указанным в статье *Амоксициллин натрия.*
Сумма площадей любых пиков, кроме основного и пика растворителя, не должна превышать 2.5 % площади основного пика.

Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил)бутират]. $C_{50}H_{66}O_8$. (M_r 795). *1035900.* [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, эфире и метаноле.
Температура плавления: около 165 °С.

Этиленбис[3,3-ди(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират]. *1035900.* [32509-66-3]. См. *Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират] Р.*

Этиленгликоль. $C_2H_6O_2$. (M_r 62.1).
1036100. [107-21-1]. Этан-1,2-диол.
Бесцветная, слегка вязкая гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

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 (2.5.12). Не более 0.2 %.

Этиленгликоля монометиловый эфир. $C_3H_8O_2$. (M_r 76.1). *1036300.* [109-86-4]. 2-Метоксиэтанол.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном, 96 % спиртом.

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). *1036200.* [110-80-5]. 2-Этоксиэтанол.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном, 96 % спиртом.

d_{20}^{20}: около 0.93.

n_D^{25}: около 1.406.

Температура кипения: около 135 °С.

Этилендиамин. $C_2H_8N_2$. (M_r 60.1).
1036500. [107-15-3]. Этан-1,2-диамин.
Прозрачная, бесцветная, дымящаяся жидкость; имеет сильно щелочную реакцию.
Смешивается с водой и 96 % спиртом.
Температура кипения: около 116 °С.

(Этилендинитрил)тетрауксусная кислота.
$C_{10}H_{16}N_2O_8$. (M_r 292.2). *1105800.* 60-00-4]. *N,N*-1,2-этандиилбис[*N*-(карбоксиметил)глицин]. Эдетовая кислота.
Кристаллический порошок белого цвета. Очень мало растворима в воде.
Температура плавления: около 250 °С, с разложением.

Этиленоксид. C_2H_4O. (M_r 44.05).
1036400. [75-21-8]. Оксиран.
Бесцветный воспламеняющийся газ. Очень легко растворим в воде и этаноле.
Температура ожижения: около 12 °С.

Этиленоксида исходный раствор. *1036401.*
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, охлаждённую в смеси из 1 части *натрия хлорида Р* и 3 частей измельчённого 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 (соответствующее 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}). Разводят *макроголом 200 Р1* до объёма 100.0 мл. Перед использованием тщательно перемешивают.
Количественное определение. К 10 мл суспензии 500 г/л *магния хлорида Р* в *этаноле Р* прибавляют 20.0 мл *0.1 М кислоты хлороводородной в спирте.* Колбу закрывают пробкой, взбалтывают до получения насыщенного раствора и для достижения равновесия выдерживают в течение ночи. 5.00 г исходного 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 *(2.2.20).*
Проводят контрольный опыт, используя вместо исходного раствора этиленоксида такое же количество *макрогола 200 Р1.*
Содержание этиленоксида *(X)* в миллиграммах в одном грамме вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_0 - V_1) \cdot f \cdot 4.404}{m},$$

где
V_0 и V_1 – объём *0.1 М раствора калия гидроксида спиртового*, израсходованный на титрование контрольного и испытуемого раствора, соответственно;
f – поправочный коэффициент к молярности *0.1 М раствора калия гидроксида спиртового;*
m – масса испытуемого образца, в граммах.

Этиленоксида раствор. *1036402.*
Взвешивают количество охлаждённого *исходного раствора этиленоксида Р*, соответствующее 2.5 мг этиленоксида, в охлаждённой колбе и доводят *макроголом 200 Р1* до 50.0 г, тщательно перемешивают. 2.5 г полученного раствора доводят *макроголом 200 Р1* до объёма 25.0 мл (5 мкг этиленоксида в 1 г раствора).

Готовят непосредственно перед использованием.

Этиленоксида раствор Р1. *1036403.*
1.0 мл (точная навеска) охлаждённого *исходного раствора этиленоксида Р*, доводят *макрого-лом 200 Р1* до объёма 50.0 мл и тщательно перемешивают. 2.5 г полученного раствора доводят *макроголом 200 Р1* до объёма 25.0 мл. Содержание этиленоксида, в млн$^{-1}$, вычисляют из объема, определенного взвешиванием, принимая плотность *макрогола 200 Р1* равной 1.127.
Готовят непосредственно перед использованием.

Этиленоксида раствор Р2. *1036404.*
1.00 г охлажденного *исходного раствора этиленоксида Р*, (соответствующее 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 расчётной 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 объёма 50.0 мл (10 мкг/мл этиленоксида).
Готовят непосредственно перед использованием.

Этиленоксида раствор Р3. *1036405.*
10.0 мл *раствора этиленоксида Р2* доводят *водой Р* до объёма 50.0 мл (2 мкг/мл этиленоксида).
Готовят непосредственно перед использованием.

Этиленхлорид. $C_2H_4Cl_2$. (M_r 99.0).
1036000. [107-06-2]. 1,2-Дихлорэтан.
Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим примерно в 120 частях воды и 2 частях 96 % спирта.

d_{20}^{20}: около 1.25.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 82 °С до 84 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

1,1'-Этилиденбис(триптофан). $C_{24}H_{26}N_4O_4$. (M_r 434.5). *1106000.* [132685-02-0]. 3,3'-[Этилиденбис(*1Н*-индол-1,3-ди-ил)]бис[(2*S*)-2-аминопропановая кислота].
Содержит не менее 98.0 % $C_{24}H_{26}N_4O_4$.
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в эфире.
Температура плавления: около 223 °С, с разложением.
Количественное определение. Проводят в соответствии с указаниями в статье *Триптофан* в разделе «1,1'-Этилиденбис(триптофан) и другие родственные примеси».
Площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) должна быть не менее 98.0 % суммы площадей всех пиков.

N-Этилмалеимид. $C_6H_7NO_2$. (M_r 125.1). *1036700.* [128-53-0]. 1-Этил-1*Н*-пиррол-2,5-дион.
Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.
Температура плавления: от 41 °С до 45 °С.
Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Этилметилкетон. *1054100.* [78-93-3]. См. *Метилэтилкетон Р.*

2-Этил-2-метилянтарная кислота. $C_7H_{12}O_4$. (M_r 160.2). *1036800.* [631-31-2].
2-Этил-2-метилбутандиоевая кислота.
Температура плавления: от 104 °С до 107 °С.

Этилпарагидроксибензоат. *1035700.* 120-47-8]. См. статью *Этилпарагидроксибензоат.*

Этилформиат. $C_3H_6O_2$. (M_r 74.1).
1035600. [109-94-4]. Этилметаноат.
Прозрачная, бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
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). *1035500.* [105-56-6].
Бесцветная или светло-жёлтого цвета жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.
Температура кипения: от 205 °С до 209 °С, с разложением.

Этоксихризоидина гидрохлорид. $C_{14}H_{17}ClN_4O$.
(M_r 292.8). *1035200.* [2313-87-3]. 4-[(4-Этоксифенил)-диазенил]фенилен-1,3-диамина гидрохлорид.
Порошок красноватого цвета. Растворим в 96 % спирте.

Этоксихризоидина раствор. *1035201.*
Раствор 1 г/л в *96 % спирте Р.*
Испытание на чувствительность. К смеси 5 мл *кислоты хлороводородной 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-жёлтой в течение 2 мин.

Эуглобулины бычьи. *1037100.*

Используют свежую бычью кровь, собранную в раствор антикоагулянта (например, раствор натрия цитрата). Отбрасывают любую гемолизированную кровь. Центрифугируют с ускорением от 1500 g до 1800 g 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 1500 g до 1800 g при температуре от 15 °С до 20 °С и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0.2 мг/мл *апротинина Р* и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с температурой 4 °С помещают 25 л *воды дистиллированной Р*, охлаждённой 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 pH до 7.2 - 7.4 раствором 10 г/л *натрия гидроксида Р* и фильтруют через стеклянный фильтр. 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 объёма 100 мл и лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1 л плазмы бычьей.

Испытание на пригодность. Готовят раствор, используя *фосфатный буферный раствор с pH 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. *1037200.*

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 гемолизированную кровь. Центрифугируют с ускорением от 1500 g до 1800 g при температуре 15 °С для получения супернатанта плазмы с низким содержанием тромбоцитов. Можно смешивать плазмы, полученные 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 1500 g и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0.2 мг/мл *апротинина Р* и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с температурой 4 °С помещают 25 л *воды дистиллированной Р*, охлаждённой 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 pH до 7.2 - 7.4 раствором *натрия гидроксида Р*. Фильтруют через стеклянный фильтр. 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 разбавляют до объёма 100 мл тем же раствором. Лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1 л плазмы человеческой.

Испытание на пригодность. Для этого испытания готовят раствор, используя *фосфатный буферный раствор с pH 7.2 Р*, содержащий 30 г/л *альбумина бычьего Р*.

В тест-пробирку диаметром 8 мм, помещённую 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). *1035000.* [60-29-7].
Прозрачная, бесцветная, летучая, очень подвижная, легко воспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичен, растворим в воде, смешиваемая с 96 % спиртом.

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 притёртой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1.5 см. Объём цилиндра заполняют полностью испытуемым эфиром, перемешивают и выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно обнаруживаться окрашивание.
Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищённом от света месте, при температуре не выше 15 °С.

Эфир, свободный от пероксидов. *1035100.* См. *Эфир для наркоза.*

Янтарная кислота. $C_4H_6O_4$. (M_r 118.1). *1085600.* [110-15-6]. Бутандикарбоновая кислота.
Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы белого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.
Температура плавления: от 184 °С до 187 °С.

4.1.2. СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

Алюминия стандартный раствор (200 млн$^{-1}$ Al^{3+}). *5000200.*
0.352 г *алюминия-калия сульфата Р* в пересчете на $AlK(SO_4)_2,12H_2O$ растворяют *в воде Р*, прибавляют 10 мл *кислоты серной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Алюминия стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Al^{3+}). *5000203.*
8.947 г *алюминия хлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Алюминия стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Al^{3+}). *5000201.*
1.39 г *алюминия нитрата Р* в пересчёте на $Al(NO_3)_3$, $9H_2O$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Алюминия стандартный раствор (2 млн$^{-1}$ Al^{3+}). *5000202.*
0.352 г *алюминия-калия сульфата Р* в пересчёте на $AlK(SO_4)_2,12H_2O$ растворяют в 10 мл *кислоты серной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Аммония стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ NH_4^+). *5000300.*
0.741 г *аммония хлорида Р* в пересчёте на NH_4Cl растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
10.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 25.0 мл непосредственно перед использованием.

Аммония стандартный раствор (2.5 млн$^{-1}$ NH_4^+). *5000301.*
0.741 г *аммония хлорида Р* в пересчёте на NH_4Cl растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Аммония стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ NH_4^+). *5000302.*
Стандартный раствор аммония (2.5 млн$^{-1}$ NH_4^+) Р разводят *водой Р* в 2.5 раза непосредственно перед использованием.

Ацетальдегида стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ C_2H_4O). *5000100.*
1.0 г *ацетальдегида Р* растворяют в *2-пропаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят *2-пропанолом Р* до объёма 500.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Ацетальдегида стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ C_2H_4O) Р1. *5000101.*
1.0 г *ацетальдегида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

5.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 500.0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.

Бария стандартный раствор (50 млн$^{-1}$ Ba^{2+}). *5000600.*
0.178 г *бария хлорида Р* в пересчёте на $BaCl_2,2H_2O$ растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят в 20 раз *водой дистиллированной Р* непосредственно перед использованием.

Ванадия стандартный раствор (1 г/л V^{+5}). *5003300.*
0.230 г *аммония ванадата Р* в пересчёте на NH_4VO_3 растворяют в *воде Р* и доводят тем же растворителем до объёма 100.0 мл.

Германия стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Ge^{4+}). *5004400.*
0.307 г *аммония гексафторгерманата (IV) R* в пересчете на $(NH_4)_2GeF_6$ растворяют в 0.01 % (об/об) растворе *кислоты фтороводородной Р* доводят *водой Р* до объема 1000.0 мл.

Глиоксаля стандартный раствор (20 млн-^{1} $C_2H_2O_2$). *5003700.*
В мерной колбе вместимостью 100 мл взвешивают количество *раствора глиоксаля Р*, соответствующее 0.200 г $C_2H_2O_2$, и доводят объём раствора *этанолом Р* до метки.
Раствор разводят *этанолом Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (0.1 % Fe^{2+}). *5001605.*
0.100 г Fe растворяют в минимально необходимом количестве смеси равных объёмов *кислоты хлороводородной Р* и *воды Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Железа стандартный раствор (250 млн$^{-1}$ Fe^{3+}). *5001606.*
4.840 г *железа(III) хлорида Р* растворяют в растворе 150 г/л *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора той же кислотой до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 40 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (20 млн$^{-1}$ Fe^{3+}). *5001600.*
0.863 г *железа(III) аммония сульфата Р* в пересчете на $FeNH_4(SO_4)_2\ 12H_2O$ растворяют в 25 мл *кислоты серной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Fe^{2+}). *5001601.*
7.022 г *железа(III) аммония сульфата Р* в пересчете на $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2,6H_2O$ растворяют в 25 мл *кислоты серной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (8 млн$^{-1}$ Fe^{2+}). *5001602.*
80.0 мг *железа Р* растворяют в 50 мл раствора 220 г/л (HCl) *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (2 млн$^{-1}$ Fe^{2+}). *5001603.*
Стандартный раствор железа (20 млн$^{-1}$ Fe^{3+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ Fe^{2+}). *5001604.*
Стандартный раствор железа (20 млн$^{-1}$ Fe^{3+}) Р разводят *водой Р* в 20 раз.

Йодида стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ I^-). *5003800.*
0.131 г *калия йодида Р* в пересчете на KI растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Кадмия стандартный раствор (0.1 % Cd^{2+}). *5000700.*
0.100 г *кадмия Р* в пересчёте на Cd растворяют в минимально необходимом количестве смеси равных объёмов *кислотой хлороводородной Р* и *воды Р*; доводят объём раствора 1 % (об/об) *кислотой хлороводородной Р* до 100.0 мл.

Кадмия стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Cd^{2+}). *5000701.*
Стандартный раствор кадмия (0.1 % Cd^{2+}) Р разводят 1 % *(об/об)* раствором *кислоты хлороводородной Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Калия стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ K^+). *5002400.*
0.446 г *калия сульфата Р* в пересчёте на K_2SO_4 ра-

створяют в 100.0 мл *воды Р*.
Раствор разводят *водой Р* в 20 раз непосредственно перед использованием.

Калия стандартный раствор (20 млн$^{-1}$ K^+). *5002401.*
Стандартный раствор калия (100 млн$^{-1}$ K^+) Р разводят *водой Р* в 5 раз непосредственно перед использованием.

Кальция стандартный раствор (400 млн$^{-1}$ Ca^{2+}). *5000800.*
1.000 г *кальция карбоната Р* в пересчёте на $CaCO_3$ растворяют в 23 мл *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой дистиллированной Р* до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой дистиллированной Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Ca^{2+}). *5000801.*
0.624 г *кальция карбоната Р* в пересчёте на $CaCO_3$ растворяют в 3 мл *кислоты уксусной Р* и доводят объём раствора *водой дистиллированной Р* до 250.0 мл.
Раствор разводят *водой дистиллированной Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Ca^{2+}) Р1. *5000804.*
2.769 г *кальция хлорида безводного Р* в пересчёте на $CaCl_2$ растворяют в *кислоте хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция стандартный раствор спиртовой (100 млн$^{-1}$ Ca^{2+}). *5000802.*
2.50 г *кальция карбоната Р* в пересчёте на $CaCO_3$ растворяют в 12 мл *кислоты уксусной Р* и доводят объём раствора *водой дистиллированной Р* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *96 % спиртом Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Ca^{2+}). *5000803.*
0.624 г *кальция карбоната Р* в пересчёте на $CaCO_3$ растворяют в 3 мл *кислоты уксусной Р* и доводят объём раствора *водой дистиллированной Р* до 250.0 мл.
Раствор разводят *водой дистиллированной Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Магния стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Mg^{2+}). *5001800.*
1.010 г *магния сульфата Р* в пересчёте на $MgSO_4,7H_2O$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Магния стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Mg^{2+}). *5001801.*
Стандартный раствор магния (100 млн$^{-1}$ Mg^{2+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Магния стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Mg^{2+}) Р1. *5001802.*
8.365 г *магния хлорида Р* растворяют в *кислоте хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Меди стандартный раствор (0.1 % Cu^{2+}). *5001100.*
0.393 г *меди(II) сульфата Р* в пересчёте на $CuSO_4,5H_2O$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Меди стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Cu^{2+}). *5001101.*
Стандартный раствор меди (0.1 % Cu^{2+}) Р разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Меди стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ Cu^{2+}). *5001102.*
Стандартный раствор меди (10 млн$^{-1}$ Cu^{2+}) Р разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ As^{3+}). *5000500.*
0.330 г *мышьяка(III) оксида Р* в пересчёте на As_2O_3 растворяют в 5 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 250.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ As^{3+}). *5000501.*
Стандартный раствор мышьяка (10 млн$^{-1}$ As^{3+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ As^{3+}). *5000502.*
Стандартный раствор мышьяка (1 млн$^{-1}$ As^{3+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Натрия стандартный раствор (200 млн$^{-1}$ Na^+). *5002700.*
0.509 г *натрия хлорида P* в пересчёте на NaCl растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой P* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Натрия стандартный раствор (50 млн$^{-1}$ Na^+). *5002701.*
Стандартный раствор натрия (200 млн$^{-1}$ Na^+) P разводят *водой P* в 4 раза.

Никеля стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Ni^{2+}). *5002000.*
4.78 г *никеля(II) сульфата P* в пересчёте на $NiSO_4 7H_2O$ растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой P* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Никеля стандартный раствор (0.2 млн$^{-1}$ Ni^{2+}). *5002002.*
Стандартный раствор никеля (10 млн$^{-1}$ Ni^{2+}) P разводят *водой P* в 50 раз непосредственно перед использованием.

Никеля стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ Ni^{2+}). *5002001.*
Стандартный раствор никеля (10 млн$^{-1}$ Ni^{2+}) P разводят *водой P* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Нитрата стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ NO_3^-). *5002100.*
0.815 г *калия нитрата P* в пересчёте на KNO_3 растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 500.0 мл.

Раствор разводят *водой P* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Нитрата стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ NO_3^-). *5002101.*
Стандартный раствор нитрата (100 млн$^{-1}$ NO_3^-) P разводят *водой P* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Нитрата стандартный раствор (2 млн$^{-1}$ NO_3^-). *5002102.*
Стандартный раствор. нитрата (10 млн$^{-1}$ NO_3^-) P разводят *водой P* в 5 раз непосредственно перед использовонием.

Олова стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ Sn^{2+}). *5003100.*
0.500 г *олова P* в пересчёте на Sn, растворяют в смеси 5 мл *воды P* и 25 мл *кислоты хлороводородной P*, доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.
Раствор разводят 2.5 % *(об/об) кислотой хлороводородной P* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Олова стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ Sn^{2+}). *5003101.*
Стандартный раствор олова (5 млн$^{-1}$ Sn^{2+}) P разводят *водой P* в 50 раз непосредственно перед использованием.

Палладия стандартный раствор (500 млн$^{-1}$ Pd^{2+}). *5003600.*
50.0 мг *палладия P* растворяют в 9 мл *кислоты хлороводородной P* и доводят объём раствора *водой P* до 100.0 мл.

Палладия стандартный раствор (20 млн$^{-1}$ Pd^{2+}). *5003602.*
0.333 мг *палладия хлорида P* растворяют в 2 мл теплой *кислоты хлороводородной P* и доводят объём раствора смесью равных объёмов *кислоты хлороводородной разбавленной P* и *воды P* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой P* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Палладия стандартный раствор (0.5 млн$^{-1}$ Pd^{2+}). *5003601.*
Стандартный раствор палладия (500 млн$^{-1}$ Pd^{2+}) P разводят смесью 0.3 объёма *кислоты азотной P* и 99.7 объёма *воды P.*

Платины стандартный раствор (30 млн$^{-1}$ Pt^{2+}). *5002300.*
80.0 мг *кислоты хлорплатиновой P* растворяют в *1 М кислоте хлороводородной* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *1 М кислотой хлороводородной* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Ртути стандартный раствор (0.1 % Hg^{2+}). *5001900.*
1.354 г *ртути(II) хлорида P* в пересчёте на $HgCl_2$ растворяют в 50 мл *кислоты азотной разбавленной P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Свинца стандартный раствор (0.1 % Pb^{2+}). *5001700.*
0.400 г *свинца(II) нитрата P* в пересчёте на $Pb(NO_3)_2$ растворяют в *воде P* и доводят тем же растворителем до объёма 250.0 мл.

Свинца стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Pb^{2+}). *5001701.*
Стандартный раствор свинца (0.1 % Pb^{2+}) P разводят

водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}). *5001702.*
Стандартный раствор свинца (100 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р1. *5001706.*
0.160 г *свинца(II) нитрата Р* растворяют в 100 мл *воды Р*, прибавляют 1 мл *кислоты азотной, свободной от свинца, Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор (2 млн$^{-1}$ Pb^{2+}). *5001703.*
Стандартный раствор свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р разводят *водой Р* в 5 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}). *5001704.*
Стандартный раствор свинца (10 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}). *5001705.*
Стандартный раствор свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Селена стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Se^{+4}). *5002500.*
0.100 г *селена Р* растворяют в 2 мл *кислоты азотной Р*, выпаривают досуха. Остаток растворяют 2 мл *воды Р* и выпаривают досуха; эту операцию повторяют три раза. Остаток растворяют в 50 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и доводят объём раствора той же кислотой до 1000.0 мл.

Селена стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ Se^{+4}). *5002501.*
6.54 мг *кислоты селенистой Р* в пересчёте на H_2SeO_3 растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 40 раз непосредственно перед использованием.

Серебра стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ Ag^{+}). *5002600.*
0.790 г *серебра нитрата Р* в пересчёте на $AgNO_3$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Стронция стандартный раствор (1.0 % Sr^{2+}). *5003900.*
1.6849 г *стронция карбоната Р* в пересчёте на $SrCO_3$ покрывают *водой Р*; прибавляют *кислоту хлороводородную Р* до растворения и прекращения пузырьков газа, фильтруют и доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл.

Сульфата стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ SO_4^{2}). *5002802.*
0.181 г *калия сульфата Р* в пересчёте на K_2SO_4 растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой дистиллированной Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Сульфата стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ SO_4^{2}). *5002800.*
0.181 г *калия сульфата Р* в пересчёте на K_2SO_4 растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой дистиллированной Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Сульфата стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ SO_4^{2}) Р1. *5002801.*
0.181 г *калия сульфата Р* в пересчёте на K_2SO_4 растворяют в *спирте (30 %, об/об) Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *спиртом (30 %, об/об) Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Сульфита стандартный раствор (1.5 млн$^{-1}$ SO_3^{2}). *5002900.*
0.152 г *натрия метабисульфита Р* в пересчёте на $Na_2S_2O_5$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
5.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл (раствор 1). К 3 мл раствора 1 прибавляют 4.0 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Сурьмы стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ Sb^{5+}). *5000400.*
0.274 г *антимонила калия тартрата Р* в пересчёте на $C_4H_4KO_7Sb,1/2H_2O$ растворяют в 20 мл *кислоты хлороводородной Р1* и доводят прозрачный раствор *водой Р* до объёма 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 200 мл *кислоты хлороводородной Р1* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000 мл (раствор 1). К 100.0 мл раствора 1 прибавляют 300 мл *кислоты хлороводородной Р1* и доводят объём раство-

ра *водой Р* до 1000.0 мл.
Разбавленные растворы готовят непосредственно перед использованием.

Сурьмы стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Sb^{+3}). *5000401.*
0.274 г *антимонил калия тартрата Р* в пересчете на $C_4H_4KO_7Sb,^1/_2H_2O$ растворяют в 500 мл *1 М кислоты хлороводородной* и разводят раствор *водой Р* до 1000.0 мл.

Таллия стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Tl^+). *5003000.*
0.1235 г *таллия сульфата Р* в пересчёте на Tl_2SO_4 растворяют в растворе 9 г/л *натрия хлорида Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до объёма 100.0 мл.

Титана стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Ti^{2+}). *5003200.*
100.0 мг *титана Р* растворяют, при необходимости нагревая в 100 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*, доводят *водой Р* до объема 150 мл; дают остыть и доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.

Ферроцианида стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ $Fe(CN)_6^{4-}$). *5001200.*
0.20 г *калия ферроцианида Р* в пересчёте на $K_4Fe(CN)_6$, $3H_2O$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Феррицианида стандартный раствор (50 млн$^{-1}$ $Fe(CN)_6^{3-}$). *5001300.*
0.78 г *калия феррицианида Р* в пересчёте на $K_3Fe(CN)_6$ растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Формальдегида стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ CH_2O). *5001500.*
1.0 г *раствора формальдегида Р* в пересчёте на CH_2O разводят *водой Р* до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 200 раз непосредственно.

Фосфата стандартный раствор (200 млн$^{-1}$ PO_4^{3}). *5004200.*
0.286 г *калия дигидрофосфата Р* в пересчёте на KH_2PO_4 растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Фосфата стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ PO_4^{3-}). *5002200.*
0.716 г *калия дигидрофосфата Р* в пересчёте на KH_2PO_4 растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Фторида стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ F^-). *5001400.*
0.442 г *натрия фторида Р* в пересчёте на NaF предварительно высушенного при температуре 300 °С в течение 12 ч, растворяют в *воде Р* и доводят объём 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.

Фторида стандартный раствор (1 млн$^{-1}$ F^-). *5001401.*
Стандартный раствор фторида (10 млн$^{-1}$ F^-) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Хлорида стандартный раствор (8 млн$^{-1}$ Cl^-). *5000900.*
1.32 г *натрия хлорида Р* в пересчёте на NaCl растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Хлорида стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ Cl^-). *5000901.*
0.824 г *натрия хлорида Р* в пересчёте на NaCl растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 100 раз непосредственно перед использованием.

Хрома стандартный раствор (0.1 % Cr^{+7}). *5001002.*
2.83 г *калия дихромата Р* в пересчёте на $K_2Cr_2O_7$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Хрома стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Cr^{+7}). *5001000.*
0.283 г *калия дихромата Р* в пересчёте на $K_2Cr_2O_7$ растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Хрома стандартный раствор (0.1 млн$^{-1}$ Cr^{+7}). *5001001.*
Стандартный раствор хрома (100 млн$^{-1}$ Cr^{+7}) Р разводят *водой Р* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Цинка стандартный раствор (5 мг/мл Zn^{2+}). *5003400.*
3.15 г *цинка оксида Р* растворяют в 15 мл *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Цинка стандартный раствор (100 млн$^{-1}$ Zn^{2+}). *5003401.*
0.440 г *цинка сульфата Р* в пересчёте на $ZnSO_4,7H_2O$ растворяют 1 мл *уксусной кислоты Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.
Раствор разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Цинка стандартный раствор (10 млн$^{-1}$ Zn^{2+}). *5003402.*
Стандартный раствор цинка (100 млн$^{-1}$ Zn^{2+}) Р разводят *водой Р* в 10 раз непосредственно перед использованием.

Цинка стандартный раствор (5 млн$^{-1}$ Zn^{2+}). *5003403.*
Стандартный раствор цинка (100 млн$^{-1}$ Zn^{2+}) Р разводят *водой Р* в 20 раз непосредственно перед использованием.

Циркония стандартный раствор (1 г/л Zr^{+4}). *5003500.*
0.293 г *цирконила нитрата Р* в пересчёте на $ZrO(NO_3)_2,2H_2O$ растворяют в смеси *кислоты хлороводородной Р – воды Р (218)* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

4.1.3. РАСТВОРЫ И БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

Забуференный ацетоновый раствор. *4000100.*
8.15 г *натрия ацетата Р* и 42 г *натрия хлорида Р* растворяют в *воде Р*, прибавляют 68 мл *0.1 М кислоты хлороводородной*, 150 мл *ацетона Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Раствор с pH 2.0. *4000200.*
6.57 г *калия хлорида Р* растворяют в *воде Р*, прибавляют 119.0 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 2.0. *4007900.*
8.95 г *натрия гидрофосфата Р* и 3.40 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. При необходимости, доводят pH *(2.2.3)* раствора *кислотой фосфорной Р*.

Сульфатный буферный раствор с pH 2.0. *4008900.*
132.1 г *аммония сульфата Р* растворяют в *воде Р*, доводят объём раствора тем же растворителем до 500.0 мл (раствор I).
Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл *кислоты серной Р* прибавляют к приблизительно 400 мл *воды Р*; охлаждают и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл (раствор II).
Смешивают равные объёмы растворов I и II, при необходимости, доводят pH *(2.2.3)*.

Раствор с pH 2.5. *4000300.*
100 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в 800 мл *воды Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* до 2.5 с помощью *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Буферный раствор с pH 2.5 Р1. *4000400.*
К 4.9 г *кислоты фосфорной разбавленной Р* прибавляют 250 мл *воды Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *раствора натрия гидроксида разбавленного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Буферный раствор с pH 3.0. *4008000.*
21.0 г *кислоты лимонной Р* растворяют в 200 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
40.3 мл полученного раствора доводят *0.1 М кислотой хлороводородной* до объёма 100.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 3.0. *4000500*
0.7 мл *кислоты фосфорной Р* смешивают со 100 мл *воды Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 900 мл. Устанавливают pH *(2.2.3)* до 3.0 с помощью *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Фосфатный раствор с pH 3.0 Р1. *4010000.*
3.40 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в 900 мл *воды Р*. Устанавливают pH *(2.2.3)* до 3.0 с помощью *кислоты фосфорной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Фосфатный раствор с pH 3.2. *4008100.*
К 900 мл раствора 4 г/л *натрия дигидрофосфата Р* прибавляют 100 мл раствора 2.5 г/л *кислоты фосфорной Р*. При необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

Фосфатный буферный раствор с pH 3.2 Р1. *4008500.*
Устанавливают pH *(2.2.3)* до 3.2 раствора 35.8 г/л *натрия гидрофосфата Р* с помощью *кислоты фосфорной разбавленной Р*.
100.0 мл раствора доводят *водой Р* до объёма 2000.0 мл.

Буферный раствор с pH 3.5. *4000600.*
25.0 г *аммония ацетата Р* растворяют в 25 мл *воды Р,* прибавляют 38.0 мл *кислоты хлороводородной Р1.* При необходимости, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты хлороводородной разбавленной Р* или *раствора аммиака разбавленнного Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Фосфатный раствор с pH 3.5. *4000700.*
68.0 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р,* доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. Устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты фосфорной Р.*

Буферный раствор с pH 3.6. *4000800.*
К 250.0 мл *0.2 М раствора калия гидрофталата Р* прибавляют 11.94 мл *0.2 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 *мл.*

Буферный раствор с pH 3.7. *4000900.*
К 15.0 мл *кислоты уксусной Р* прибавляют 60 мл 96 % *спирта Р* и 20 мл *воды Р;* устанавливают pH *(2.2.3)* до 3.7 с помощью *раствора аммиака Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Забуференный раствор меди сульфата с pH 4.0. *4001000.*
0.25 г *меди(II) сульфата Р* и 4.5 г *аммония ацетата Р* растворяют в *кислоте уксусной разбавленной Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Ацетатный буферный раствор с pH 4.4. *4001100.*
136 г *натрия ацетата Р* и 77 г *аммония ацетата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл, затем прибавляют 250.0 мл *кислоты уксусной ледяной Р* и перемешивают.

Фталатный буферный раствор с pH 4.4. *4001200.*
2.042 г *калия гидрофталата Р* растворяют в 50 мл *воды Р,* прибавляют 7.5 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 200.0 мл.

0.05 М фосфатный раствор с pH 4.5. *4009000.*
6.80 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в 1000.0 мл *воды Р.*
pH *(2.2.3)* раствора должно быть 4.5.

Ацетатный буферный раствор с pH 4.5. *4012500.*
63 г *натрия ацетата безводного Р* растворяют в *воде Р,* прибавляют 90 мл *кислоты уксусной Р,* доводят pH *(2.2.3)* до 4.5 и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Ацетатный буферный раствор с pH 4.6. *4001400.*
5.4 г *натрия ацетата Р* растворяют в 50 мл *воды Р,* прибавляют 2.4 г *кислоты уксусной ледяной Р,* доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл. При необходимости доводят pH *(2.2.3).*

Сукцинатный буферный раствор с pH 4.6. *4001500.*
11.8 г *кислоты янтарной Р* растворяют в смеси 600 мл *воды Р* и 82 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Ацетатный буферный раствор с pH 4.7. *4001600.*
136.1 г *натрия ацетата Р* растворяют в 500 мл *воды Р.* 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл *кислоты уксусной разбавленной Р.* Встряхивают дважды со свежеприготовленным отфильтрованным раствором 0.1 г/л *дитизона Р* в *хлороформе Р.* Встряхивают с *углеродом тетрахлорида Р* до обесцвечивания экстракта. Водный слой фильтруют для удаления следов углерода тетрахлорида.

Буферный (ацетатный) раствор с pH 5.0. *4009100.*
К 120 мл раствора 6 г/л *кислоты уксусной ледяной Р* прибавляют 100 мл *0.1 М раствора калия гидроксида* и примерно 250 мл *воды Р,* перемешивают. Устанавливают pH до 5.0 с помощью раствора 6 г/л *кислоты уксусной Р* или *0.1 М раствора калия гидроксида* и доводят объём полученного раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Буферный раствор с pH 5.2. *4001700.*
1.02 г *калия гидрофталата Р* растворяют в 30.0 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Буферный раствор с pH 5.5. *4001800.*
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 *кислоты уксусной безводной Р,* перемешивают и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Ацетатно-эдетатный буферный раствор с pH 5.5. *4001900.*
250 г *аммония ацетата Р* и 15 г *натрия эдетата Р* растворяют в 400 мл *воды Р* и прибавляют 125 мл *кислоты уксусной ледяной Р.*

Фосфатный буферный раствор с pH 5.5. *4002000.*
Раствор I. 13.61 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор II. 35.81 г *натрия гидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Смешивают 96.4 мл раствора I и 3.6 мл раствора II.

Фосфатно-цитратный буферный раствор с pH 5.5. *4008700*
Смешивают 56.85 мл раствора 28.4 г/л *натрия гидрофосфата безводного P* и 43.15 мл раствора 21 г/л *кислоты лимонной P.*

Фосфатный буферный раствор с pH 5.8. *4002100.*
1.19 г *натрия гидрофосфата дигидрата P* и 8.25 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Ацетатный буферный раствор с pH 6.0. *4002200.*
100.0 г *аммония ацетата P* растворяют в 300 мл *воды P,* прибавляют 4.1 мл *кислоты уксусной ледяной P.* При необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *раствора аммиака P* или *кислоты уксусной P* и доводят объём раствора *водой P* до 500.0 мл.

Диэтиламмония фосфата буферный раствор с pH 6.0. *4002300.*
68.0 мл *кислоты фосфорной P* доводят *водой P* до объёма 500 мл. К 25.0 мл полученного раствора прибавляют 450 мл *воды P* и 6 мл *диэтиламина P,* при необходимости доводят pH *(2.2.3)* до 6 ± 0.05 с помощью *диэтиламина P* или *кислоты фосфорной P* и доводят объём раствора *водой P* до 500.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6.0. *4002400.*
Смешивают 63.2 мл раствора 71.5 г/л *динатрия гидрофосфата P* и 36.8 мл раствора 21 г/л *кислоты лимонной P.*

Фосфатный буферный раствор с pH 6.0 P1. *4002500.*
6.8 г *натрия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл. Доводят pH *(2.2.3) раствором натрия гидроксида концентрированным P.*

Фосфатный буферный раствор с pH 6.0 P2. *4002600.*
К 250.0 мл *0.2 M раствора калия дигидрофосфата P* прибавляют 28.5 мл *0.2 M раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6.4. *4002700.*
1.79 г *натрия гидрофосфата P,* 1.36 г *калия дигидрофосфата P* и 7.02 г *натрия хлорида P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6.4 P1. *4002800.*
2.5 г *натрия гидрофосфата P,* 2.5 г *натрия дигидрофосфата P* и 8.2 г *натрия хлорида P* растворяют в 950 мл *воды P. При* необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* до 6.4 с помощью *1 M раствора натрия гидроксида* или *1 M кислотой хлороводородной* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

0.5 M фталатный буферный раствор с pH 6.4. *4009200.*
100.0 г *калия гидрофталата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 *мл.* При необходимости доводят pH *(2.2.3) раствором натрия гидроксида концентрированным P.*

Буферный раствор с pH 6.5. *4002900.*
60.5 г *динатрия гидрофосфата P* и 46 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P,* прибавляют 100 мл *0.02 M раствора натрия эдетата,* 20 мг *ртути(II) хлорида P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Имидазольный буферный раствор с pH 6.5. *4003000.*
6.81 г *имидазола P* и 1.23 г *магния сульфата P* растворяют в 752 мл *0.1 M кислоты хлороводородной.* При необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6.6. *4003100.*
К 250.0 мл *0.2 M раствора калия дигидрофосфата P* прибавляют 89.0 мл *0.2 M раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Фосфатный забуференный физиологический раствор с pH 6.8. *4003200.*
1.0 г *калия дигидрофосфата P,* 2.0 г *дикалия гидрофосфата P* и 8.5 г *натрия хлорида P* растворяют в 900.0 мл *воды P. При* необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6.8. *4003300.*
Смешивают 77.3 мл раствора 71.5 г/л *натрия гидрофосфата P* и 22.7 мл раствора 21 г/л *кислоты лимонной P.*

Фосфатный буферный раствор с pH 6.8 P1. *4003400.*
К 51.0 мл раствора 27.2 г/л *калия дигидрофосфата P* прибавляют 49.0 мл раствора 71.6 г/л *натрия гидрофосфата P,* при необходимости доводят pH *(2.2.3).*
Хранят при температуре от 2 °C до 8 °C.

1 M трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 6.8. *4009300.*
60.6 г *трис(гидроксиметил)аминометана P* растворяют в 400 мл *воды P,* устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью

кислоты хлороводородной Р и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Буферный раствор с pH 7.0. *4003500.*
К 1000 мл раствора, содержащего 18 г/л *натрия гидрофосфата Р* и 23 г/л *натрия хлорида Р,* прибавляют для установления pH *(2.2.3)* достаточное количество (около 280 мл) раствора, содержащего 7.8 г/л *натрия дигидрофосфата Р* и 23 г/л *натрия хлорида Р.* Растворяют в полученном растворе необходимое количество *натрия азида Р* до получения раствора 0.2 г/л.

Малеатный буферный раствор с pH 7.0. *4003600.*
10.0 г *натрия хлорида Р,* 6.06 г *трис(гид-роксиметил)-аминометана Р* и 4.90 г *малеинового ангидрида Р* растворяют в 900 мл *воды Р.* Устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью раствора 170 г/л *натрия гидроксида Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.
Срок хранения 3 сут.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4003700.*
Смешивают 82.4 мл раствора 71.5 г/л *натрия гидрофосфата Р* с 17.6 мл раствора 21 г/л *кислоты лимонной Р.*

0.025 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4009400.*
Смешивают 1 объём *0.063 М фосфатного буферного раствора pH 7.0 Р* с 1.5 объёмами *воды Р.*

0.063 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4009500.*
5.18 г *динатрия гидрофосфата безводного Р* и 3.65 г *натрия дигидрофосфата моногидрата Р* растворяют в 950 мл *воды Р,* устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты фосфорной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

0.067 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4003800.*
Раствор I. 0.908 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Раствор II. 2.38 г *динатрия гидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Смешивают 38.9 мл раствора I и 61.1 мл раствора II, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

0.1 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4008200.*
1.361 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Доводят pH *(2.2.3)* раствором 35 г/л *натрия гидрофосфата Р.*

0.03 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0. *4010300.*
5.2 г *дикалия гидрофосфата Р* растворяют в 900 мл *воды для хроматографии Р.* Устанавливают pH до 7.0 ± 0.1 с помощью *кислоты фосфорной Р* и доводят объём раствора *водой для хроматографии Р* до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.0 Р1. *4003900.*
Смешивают 250.0 мл *0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р* и 148.2 мл раствора 8 г/л *натрия гидроксида Р,* при необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.0 Р2. *4004000.*
Смешивают 50.0 мл раствора 136 г/л *калия дигидрофосфата Р* и 29.5 мл *1 М раствора натрия гидроксида,* доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл и устанавливают pH *(2.2.3)* до 7.0 ± 0.1.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.0 Р3. *4008600.*
5.0 г *калия дигидрофосфата Р* и 11.0 г *дикалия гидрофосфата Р* растворяют в 900.0 мл *воды Р.* Устанавливают pH *(2.2.3)* до 7.0 с помощью *кислоты фосфорной разбавленной Р* или *раствора натрия гидроксида разбавленного Р,* доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл и перемешивают.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.0 Р4. *4010200.*
28.4 г *динатрия гидрофосфата безводного Р* и 18.2 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 500.0 мл.

Буферный раствор с pH 7.2. *4004100.*
К 250.0 мл *0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р* прибавляют 175.0 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида.* Доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл и, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.2. *4004200.*
Смешивают 87.0 мл раствора 71.5 г/л *натрия гидрофосфата Р* и 13.0 мл раствора 21 г/л *кислоты лимонной Р.*

Забуференный солевой раствор с pH 7.2. *4004300.*
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 *натрия гидрофосфата Р* и 0.2 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Фосфатно-альбуминовый забуференный физиологический раствор с pH 7.2. *4004400.*
10.75 г *динатрия гидрофосфата P*, 7.6 г *натрия хлорида P* и 10 г *альбумина бычьего P* растворяют в *воде P* и доводят тем же растворителем до объёма 1000.0 мл. Непосредственно перед использованием устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *раствора натрия гидроксида разбавленного P* или *кислоты фосфорной разбавленной P*.

Фосфатно-альбуминовый забуференный физиологический раствор pH 7.2 P1. *4009600.*
10.75 г *динатрия гидрофосфата P*, 7.6 г *натрия хлорида P* и 1 г *альбумина бычьего P* растворяют в *воде P* и доводят тем же растворителем до объёма 1000.0 мл. Непосредственно перед использованием доводят pH *(2.2.3) раствором натрия гидроксида разбавленным P* или *кислотой фосфорной разбавленной P*.

Имидазольный буферный раствор с pH 7.3. *4004500.*
3.4 г *имидазола P* и 5.8 г *натрия хлорида P* растворяют в *воде P*, прибавляют 18.6 мл *1 M кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

Буферный раствор с pH 7.4. *4004600.*
0.6 г *калия дигидрофосфата P*, 6.4 г *динатрия гидрофосфата P* и 5.85 г *натрия хлорида P* растворяют в *воде P*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

Барбитал-буферный раствор с pH 7.4. *4004700.*
Смешивают 50 мл раствора, содержащего 19.44 г/л *натрия ацетата P* и 29.46 г/л *барбитал-натрия P* в *воде P*, и 50.5 мл *0.1 M кислоты хлороводородной*, прибавляют 20.0 мл раствора 85 г/л *натрия хлорида P* и доводят объём раствора *водой P* до 250.0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 7.4. *4004800.*
К 393.4 мл *0.1 M раствора натрия гидроксида* прибавляют 250.0 мл *0.2 M раствора калия дигидрофосфата P*.

Трис(гидроксиметил)аминометан-натрия хлорид буферный раствор с pH 7.4. *4004900.*
6.08 г *трис(гидроксиметил)аминометана P* и 8.77 г *натрия хлорида P* растворяют в 500 мл *воды дистиллированной P*, прибавляют 10.0 г *альбумина бычьего P*. Устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты хлороводородной P* и доводят объём раствора *водой дистиллированной P* до 1000.0 мл.

Фосфатный забуференный физиологический раствор с pH 7.4. *4005000.*
2.38 г *динатрия гидрофосфата P*, 0.19 г *калия дигидрофосфата P* и 8.0 г *натрия хлорида P* растворяют в *воде P*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

Боратный буферный раствор с pH 7.5. *4005200.*
2.5 г *натрия хлорида P*, 2.85 г *натрия тетрабората P* и 10.5 г *кислоты борной P* растворяют в *воде P*, доводят объём тем же растворителем до 1000.0 мл, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.
Хранят при температуре от 2 °C до 8 °C.

Буферный (HEPES) раствор с pH 7.5. *4009700.*
2.38 г *кислоты 2-[4-(2-гидроксиэтил)пипера-зин-1-ил]этансульфоновой P* растворяют в около 90 мл *воды P*, устанавливают pH до 7.5 с помощью *раствора натрия гидроксида P* и доводят объём раствора *водой P* до 100.0 мл.

0.33 M фосфатный буферный раствор с pH 7.5. *4005300.*
Раствор I. 119.31 г *динатрия гидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор II. 45.36 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Смешивают 85 мл раствора I и 15 мл раствора II, при необходимости доводят pH *(2.2.3)*.

0.2 M фосфатный буферный раствор с pH 7.5. *4005400.*
27.22 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в 930 мл *воды P*, устанавливают pH *(2.2.3)* до 7.5 с помощью раствора 300 г/л *калия гидроксида P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометан- буферный раствор с pH 7.5. *4005500.*
7.27 г *трис(гидроксиметил)аминометана P* и 5.27 г *натрия хлорида P* растворяют в *воде P*, при необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

0.05 M трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 7.5. *4005600.*
6.057 г *трис(гидроксиметил)аминометана P* растворяют в *воде P*, при необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты хлороводородной P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

Натрия цитрата буферный раствор с pH 7.8 (0.034 M раствор натрия цитрата и 0.101 M раствор натрия хлорида). *4009800.*
10.0 г *натрия цитрата P* и 5.90 г *натрия хлорида P* растворяют в 900 мл *воды P*, устанавливают pH *(2.2.3)*

с помощью *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Буферный раствор с pH 8.0. *4005900.*
К 50.0 мл *0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р* прибавляют 46.8 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 200.0 мл.

Буферный раствор с pH 8.0 Р1. *4010400.*
20.0 г *дикалия гидрофосфата Р* растворяют в 900 мл *воды Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты фосфорной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

0.0015 М боратный буферный раствор с pH 8.0. *4006000.*
0.572 г *натрия тетрабората Р* и 2.94 г *кальция хлорида Р* растворяют в 800 мл *воды Р*. Устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

1 М фосфатный буферный раствор с pH 8.0. *4007800.*
136.1 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в *воде Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

0.1 М фосфатный буферный раствор с pH 8.0. *4008400.*
0.523 г *калия дигидрофосфата Р* и 16.73 г *дикалия гидрофосфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.02 М фосфатный буферный раствор с pH 8.0. *4006100.*
К 50.0 мл *0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р* прибавляют 46.8 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 8.1. *4006200.*
0.294 г *кальция хлорида Р* растворяют в 40 мл *раствора трис(гидроксиметил)аминометана Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Трис-глицина буферный раствор pH 8.3. *4006300.*
6.0 г *трис(гидроксиметил)аминометана Р* и 28.8 г *глицина Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Непосредственно перед использованием к 1 объёму прибавляют 10 объёмов *воды Р*.

Барбиталовый раствор с pH 8.4. *4006400.*
8.25 г барбитал-*натрия Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Трис-ЭДТА-BSA буферный раствор с pH 8.4. *4006500.*
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*, устанавливают pH *(2.2.3)* до 8.4 с помощью *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометан-ЭДТА буферный раствор с pH 8.4. *4006600.*
5.12 г *натрия хлорида Р*, 3.03 г *трис(гидроксиметил) аминометана Р* и 1.40 г *натрия эдетата Р* растворяют в 250 мл *воды дистиллированной Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* до 8.4 с помощью *кислоты хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой дистиллированной Р* до 500.0 мл.

Трис-ацетатный буферный раствор с pH 8.5. *4006700.*
0.294 г *кальция хлорида Р* и 12.11 г *трис-(гидроксиметил)аминометана Р* растворяют в *воде Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *кислоты уксусной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Барбитал-буферный раствор с pH 8.6 Р1. *4006900.*
1.38 г *барбитала Р*, 8.76 г *барбитал-натрия Р* и 0.38 г *кальция лактата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

1.5 М трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 8.8. *4009900.*
90.8 г *трис(гидроксиметил)аминометана Р* растворяют в 400 мл *воды Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* *кислотой хлороводородной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 500.0 мл.

Буферный (фосфатный) раствор с pH 9.0. *4008300.*
1.74 г *калия дигидрофосфата Р* растворяют в 80 мл *воды Р*, при необходимости устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М раствора калия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Буферный раствор с pH 9.0. *4007000.*
Раствор I. 6.18 г *кислоты борной Р* растворяют в *0.1 М растворе калия хлорида Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор II. 0.1 М раствор натрия гидроксида.
Смешивают 1000.0 мл раствора I и 420.0 мл раствора II.

Буферный раствор с pH 9.0 Р1 *4007100.*
6.20 г *кислоты борной Р* растворяют в 500 мл *воды Р*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М раствора натрия гидроксида* (около 41.5 мл) и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Аммиачный буферный раствор с pH 9.5 *4007200.*
33.5 г *аммония хлорида P* растворяют в 150 мл *воды P*, прибавляют 42.0 мл *раствора аммиака концентрированного P* и доводят объём раствора *водой P* до 250.0 мл.
Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Аммиачный буферный раствор с pH 10.0. *4007300.*
5.4 г *аммония хлорида P* растворяют в 20 мл *воды P*, прибавляют 35.0 мл *раствора аммиака P* и доводят объём раствора *водой P* до 100.0 мл.

Диэтаноламин-буферный раствор с pH 10.0. *4007500.*
96.4 г *диэтаноламина P* растворяют в *воде P*, доводят объём раствора тем же растворителем до 400 мл, прибавляют 0.5 мл раствора 186 г/л *магния хлорида P*, устанавливают pH *(2.2.3)* с помощью *1 М кислоты хлороводородной* и доводят объём раствора *водой P* до 500.0 мл.

Буферный раствор с pH 10.9. *4007600.*
6.75 г *аммония хлорида P* растворяют в *растворе аммиака P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы. *4007700.*
58.5 г *натрия хлорида P*, 57.0 мл *кислоты уксусной ледяной P*, 61.5 г *натрия ацетата P* и 5.0 г *циклогексилендинитрилтетрауксусной кислоты P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 500 мл. Устанавливают pH до 5.0-5.5 с помощью раствора 335 г/л *натрия гидроксида P* и доводят объём раствора *водой дистиллированной P* до 1000.0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы P1. *4008800.*
Раствор (a). 210.0 г *кислоты лимонной P* растворяют в 400 мл *воды дистиллированной P*, устанавливают pH *(2.2.3)* до 7.0 с помощью *раствора аммиака концентрированного P* и доводят объём раствора *водой дистиллированной P* до 1000.0 мл.
Раствор (b). 132.0 г *аммония фосфата P* растворяют в *дистиллированной воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Раствор (c). К суспензии 292.0 г *(этилендинитрил)тетрауксусной кислоты P* приблизительно в 500 мл *воды дистиллированной P* прибавляют до растворения около 200 мл *раствора аммиака концентрированного P*. Устанавливают pH *(2.2.3)* до 6-7 с помощью *раствора аммиака концентрированного P* и доводят объём раствора *водой дистиллированной P* до 1000.0 мл.
Смешивают равные объемы растворов (a), (b) и (c) и доводят pH до 7.5 *раствором аммиака концентрированным P*.

4.2. РЕАКТИВЫ, ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ОБЪЕМНОГО АНАЛИЗА

4.2.1. ИСХОДНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Исходные стандартные вещества для установки титра титрованных растворов обозначают буквами PO и готовят следующим образом.

Калия бромат. $KBrO_3$. (M_r 167.0). *2000300.* [7758-01-2].
Калия бромат P перекристаллизовывают из кипящей *воды P*. Кристаллы собирают и сушат до постоянной массы при температуре 180 °C.

Калия гидрофталат. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204.2). *2000400.* [877-24-7].
Калия гидрофталат P перекристаллизовывают из кипящей *воды P*. Кристаллы собирают при температуре выше 35 °C и сушат до постоянной массы при температуре 110 °C.

Кислота бензойная. $C_7H_6O_2$ (M_r 122.1). *2000200.* [65-85-0].
Кислоту бензойную P возгоняют.

Мышьяка(III) оксид. As_2O_3. (M_r 197.8). *2000100.* [1327-53-3].
Мышьяка(III) оксид P сублимируют.
Хранят над *силикагелем безводным P*.

Натрия карбонат. Na_2CO_3. (*М.м.* 106.0). *2000500.* [497-19-8].
Насыщенный раствор *натрия карбоната P* фильтруют при комнатной температуре. Через фильтрат медленно пропускают поток *углерода диоксида P* при постоянном охлаждении и перемешивании. Через 2 ч осадок собирают на стеклянном фильтре, промывают фильтр ледяной *водой P*, насыщенной углерода диоксидом. Сушат при температуре от 100 °C до 105 °C и прокаливают до постоянной массы при температуре от 270 °C до 300 °C, периодически перемешивая.

Натрия хлорид. NaCl. (M_r 58.44). *2000600.* [7647-14-5].
К 1 объёму насыщенного раствора *натрия хлорида P* прибавляют 2 объёма *кислоты хлороводородной P*. Полученные кристаллы собирают и промывают *кислотой хлороводородной P1*, которую удаляют нагреванием на водяной бане. Прокаливают до постоянной массы при температуре 300 °C.

Сульфаниловая кислота. $C_6H_7NO_3S$. (M_r 173.2). *2000700.* [121-57-3].
Кислоту сульфаниловую P перекристаллизовывают из кипящей *воды P*, фильтруют и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С.

Цинк. Zn. (A_r 65.4). *2000800.* [7440-66-6].
Используют цинк с содержанием не менее 99.9 % Zn.

4.2.2. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

Титрованные растворы должны готовиться в соответствии с обычными требованиями химического анализа. Проверку точности используемого оборудования проводят для того, чтобы удостовериться в её пригодности для предполагаемого применения.
Концентрацию титрованных растворов выражают их молярной концентрацией – количество вещества в молях, растворенного в 1 л раствора. Раствор, содержащий *x* молей в одном литре, обозначают *x*М раствором.
Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10 %. Молярную концентрацию титрованных растворов определяют с точностью 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 разведением последних *водой, свободной от углерода диоксида, P*. Поправочные коэффициенты исходных и полученных растворов должны быть одинаковы.

1 М раствор азотной кислоты. *3003600.*
96.6 г *кислоты азотной P* доводят *водой P* до объёма 1000.0 мл.
Установка титра. 1.000 г *натрия карбоната PO* растворяют в 50 мл *воды P*, прибавляют 0.1 мл *раствора метилового оранжевого P* и титруют приготовленным раствором кислоты азотной до появления красновато-жёлтого окрашивания раствора; кипятят в течение 2 мин, раствор приобретает жёлтую окраску, затем охлаждают и продолжают титрование до появления красновато-жёлтого окрашивания.
1 мл *1 М раствора кислоты азотной* соответствует 53.00 мг Na_2CO_3.

0.1 М раствор аммония тиоцианата. *3000500.*
7.612 г *аммония тиоцианата P* растворяют в *воде P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1 л.
Установка титра. К 20.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* прибавляют 25 мл *воды P*, 2 мл *кислоты азотной разбавленной P*, 2 мл *раствора железа(III) аммония сульфата P2* и титруют приготовленным раствором аммония тиоцианата до появления красновато-желтого окрашивания.

0.1 М раствор аммония церия нитрата. *3000100.*
Раствор, содержащий 56 мл *кислоты серной P* и 54.82 г *аммония церия(IV) нитрата P*, взбалтывают в течение 2 мин, прибавляют последовательно пять порций *воды P* по 100 мл каждая, перемешивая после каждого прибавления. Доводят объём прозрачного раствора *водой P* до 1000.0 мл.
Титр полученного раствора устанавливают через 10 сут.
Установка титра. К 25.0 мл *аммония церия нитрата* прибавляют 2.0 г *калия йодида P* и 150 мл *воды P* и титрируют *0.1 М раствором тиосульфата натрия*, используя в качестве индикатора 1 мл раствора *крахмала P*.
Хранят в защищенном от света месте.

0.01 М раствор аммония церия нитрата. *3000200.*
К 100.0 мл *0.1 М раствора аммония церия нитрата* прибавляют при охлаждении 30 мл *кислоты серной P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

0.1 М раствор аммония церия сульфата. *3000300.*
65.0 г *аммония(IV) церия сульфата P* растворяют в смеси 500 мл *воды P* и 30 мл *кислоты серной P*; охлаждают и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.
Установка титра. К 25.0 мл *аммония церия нитрата* прибавляют 2.0 г *калия йодида P* и 150 мл *воды P* и титрируют *0.1 М раствором тиосульфата натрия*, используя в качестве индикатора 1 мл раствора *крахмала P*.

0.01 М раствор аммония церия сульфата. *3000400.*
К 100.0 мл *0.1 М раствора аммония церия сульфата P* прибавляют при охлаждении 30 мл *кислоты серной P* и доводят объём раствора *водой P* до 1000.0 мл.

0.05 М раствор бария перхлората. *3000700.*
15.8 г *бария гидроксида P* растворяют в смеси 75 мл *воды P* и 7.5 мл *кислоты хлорной P*, доводят pH раствора до 3 *кислотой хлорной P* и фильтруют при необходимости. Прибавляют 150 мл *96 % спирта P*, разводят *водой P* до объёма 250 мл и доводят объём раствора *буферным раствором с pH 3.7 P* до 1000.0 мл.
Установка титра. К 5.0 мл *0.05 М раствора кислоты серной* прибавляют 5 мл *воды P*, 50 мл *буферного*

раствора с pH 3.7, 0.5 мл *раствора ализарина S Р* и титруют приготовленным раствором бария перхлората до появления оранжево-красного окрашивания.
Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0.025 М раствор бария перхлората. *3009600.*
500.0 мл *0.05 М раствора бария перхлората* доводят *буферным раствором с pH 3.7 Р* до объёма 1000.0 мл.

0.1 М раствор бария хлорида. *3000600.*
24.4 г *бария хлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём 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 пурпурового Р* и титруют *0.1 М раствором натрия эдетата.* Когда окраска раствора начнет ослабевать, прибавляют 50 мл *96 % спирта Р* и продолжают титрование до исчезновения синевато-фиолетового окрашивания.

0.004 М раствор бензэтония хлорида. *3000900.*
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 объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. Вычисляют молярную концентрацию раствора, исходя из содержания $C_{27}H_{42}ClNO_2$ в высушенном бензэтония хлориде, определенного следующим образом. 0.350 г высушенного вещества растворяют в 30 мл *кислоты уксусной безводной Р,* прибавляют 6 мл *раствора ртути(II) ацетата Р* и титруют *0.1 М раствором кислоты хлорной,* используя в качестве индикатора 0.05 мл *раствора кристаллического фиолетового Р.* Параллельно проводят контрольный опыт.
1 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной* соответствует 44.81 мг $C_{27}H_{42}ClNO_2$.

0.0167 М раствор бромид-бромата. *3001000.*
2.7835 г *калия бромата РО* и 13 г *калия бромида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.1 М раствор железа аммония сульфата. *3001300.*
50.0 г *железа(III) аммония сульфата Р* растворяют в смеси 6 мл *кислоты серной Р* и 300 мл *воды Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Установка титра. К 25.0 мл приготовленного раствора железа аммония сульфата прибавляют 3 мл *кислоты хлороводородной Р,* 2 г *калия йодида Р* и через 10 мин 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 48.22 мг $FeNH_4(SO_4)_2,12H_2O$.

0.1 М раствор железа сульфата. *3001400.*
27.80 г *железа(III) сульфата Р* растворяют в 500 мл *кислоты серной разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.
Установка титра. К 25.0 мл приготовленного раствора железа сульфата прибавляют 3 мл *кислоты фосфорной Р* и тотчас титруют *0.02 М раствором калия перманганата.*
Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0.5 М раствор йода. *3009400.*
127 г *йода Р* и 200 г *калия йодида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. К 2.0 мл приготовленного раствора йода прибавляют 1 мл *кислоты уксусной разбавленной Р,* 50 мл *воды Р* и титруют *0.1 М раствором тиосульфата натрия,* используя в качестве индикатора раствор *крахмала Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

0.05 М раствор йода. *3002700.*
12.7 г *йода Р* и 20 г *калия йодида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. К 20.0 мл приготовленного раствора йода прибавляют 1 мл *кислоты уксусной разбавленной,* 30 мл *воды Р* и титруют *0.1 М раствором тиосульфата натрия,* используя в качестве индикатора раствор *крахмала Р.*
Хранят в защищённом от света месте.

0.01 М раствор йода. *3002900.*
0.3 г *калия йодида Р* растворяют в 20.0 мл *0.05 М раствора йода* и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл.

0.033 М раствор калия бромата. *3004200.*
5.5670 г *калия бромата РО* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.02 М раствор калия бромата. *3004300.*
3.340 г *калия бромата РО* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

0.0167 М раствор калия бромата. *3004400.*
Готовят разведением *0.033 М раствора калия бромата.*

0.083 М раствор калия бромата. *3004500.*
Готовят разведением *0.033 М раствора калия бромата.*

1 М раствор калия гидроксида. *3009100.*
60.0 г *калия гидроксида Р* растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют *1 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.*

0.1 М раствор калия гидроксида. *3004800.*
6.0 г *калия гидроксида Р* растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют *0.1 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.*

0.5 М раствор калия гидроксида в спирте (60%, *об/об*). *3004900.*
3.0 г *калия гидроксида Р* растворяют в *спирте (60 %, об/об), свободном от альдегидов, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100.0 мл.
Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора калия гидроксида в спирте (60 %, *об/об*) титруют *0.5 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.*

0.5 М раствор калия гидроксида спиртовой. *3005000.*
3.0 г *калия гидроксида Р* растворяют в 5 мл *воды Р* и доводят объём раствора *96 % спиртом, свободным от альдегидов, Р* до 100.0 мл.
Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора калия гидроксида спиртового титруют *0.5 М кислотой хлороводородной,* используя в качестве индикатора 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р.*

0.1 М раствор калия гидроксида спиртовой. *3005100.*
20.0 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового* доводят *96 % спиртом, свободным от альдегидов, Р* до объёма 100.0 мл.

0.01 М раствор калия гидроксида спиртовой. *3009000.*
2.0 мл *0.5 М раствора калия гидроксида спиртового* доводят *96 % спиртом, свободным от альдегидов, Р* до объёма 100.0 мл.

0.1 М раствор калия гидрофталата. *3004700.*
Около 800 мл *кислоты уксусной безводной Р* помещают в коническую колбу, прибавляют 20.42 г *калия гидрофталата РО* и нагревают на водяной бане до растворения, защищая от действия влаги. Охлаждают до температуры 20 °С и доводят объём раствора *кислотой уксусной безводной Р* до 1000.0 мл.

0.0167 М раствор калия дихромата. *3004600.*
4.90 г *калия дихромата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём 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 *кислоты хлороводородной разбавленной Р,* 250 мл *воды Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата* до перехода окраски раствора от синей до светло-зелёной, используя в качестве индикатора 3 мл *раствора крахмала Р.*

0.05 М раствор калия йодата. *3005200.*
10.70 г *калия йодата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. 25.0 мл приготовленного раствора калия йодата доводят *водой Р* до объема 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 2 г *калия йодида Р,* 10 мл *кислоты серной разбавленной Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата,* используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р,* прибавляемого в конце титрования.

0.001 М раствор калия йодида. *3009200.*
10.0 мл *раствора 166 г/л калия йодида Р* доводят *водой Р* до объёма 100.0 мл. 5 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объёма 500.0 мл.

0.02 М раствор калия перманганата. *3005300.*
3.2 г *калия перманганата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл; полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр.
Установка титра. К 20.0 мл приготовленного раствора калия перманганата прибавляют 2 г *калия йодида Р,* 10 мл *кислоты серной разбавленной Р* и титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата,* используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р,* прибавляемого в конце титрования.
Титр устанавливают непосредственно перед использованием.
Хранят в защищённом от света месте.

0.1 М раствор лития метилата. *3003300.*
0.694 г *лития Р* растворяют в 150 мл *метанола безводного Р* и доводят объём 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 *кислоты бензойной РО,* перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором лития метилата до повтор-

ного получения синего окрашивания раствора. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора лития метилата устанавливают по объёму титранта, израсходованного в 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. *3003400.*

20.33 г *магния хлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. Проводят определение магния методом комплексометрии *(2.5.11)*.

1 М щелочной раствор меди этилендиамина. *3008700.*

Молярное отношение этилендиамина к меди составляет 2.00 ± 0.04.

0.02 М раствор меди сульфата. *3001200.*

5.0 г *меди(II) сульфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём 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-зелёной. Вблизи точки эквивалентности титруют медленно.

0.1 М раствор натрия арсенита. *3005800.*

4.946 г *мышьяка(III) оксида РО* в пересчёте на As_2O_3 растворяют в смеси 20 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* и 20 мл *воды Р*, доводят объём раствора *водой Р* до 400.0 мл и нейтрализуют *кислотой хлороводородной 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. *3006300.*

42 г *натрия гидроксида Р* растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора натрия гидроксида титруют *1 М кислотой хлороводородной*, используя индикатор, указанный в методике количественного определения с использованием *1 М раствора натрия гидроксида*.

При необходимости использования раствора натрия гидроксида, свободного от альдегидов, его готовят следующим образом. Растворяют *натрия гидроксид Р* в *воде Р* до получения раствора от 400 г/л до 600 г/л и оставляют стоять. Прозрачную жидкость над осадком сливают, защищая от воздействия углерода диоксида, разводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до необходимой молярной концентрации. Раствор должен выдерживать следующее испытание. Титруют 20.0 мл кислоты хлороводородной той же молярной концентрации, что и приготовленный раствор натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0.5 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. Объём израсходованной кислоты не должен превышать 0.1 мл.

0.1 М раствор натрия гидроксида. *3006600.*

100.0 мл *1 М раствора натрия гидроксида* доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объёма 1000.0 мл.

Установка титра. Проводят титрование, в соответствии с указаниями для *1 М раствора натрия гидроксида*, используя *0.1 М кислоту хлороводородную*.

Установка титра (для испытания солей органических соединений). 0.100 г *кислоты бензойной РО* растворяют в смеси *0.01 М кислота хлороводородная Р - 96 % спирт (5:50)* и титрируют потенциометрически *(2.2.20)*, используя раствор *натрия гидроксида*. В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрирования.

1 мл *0.1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 12.21 мг $C_7H_6O_2$.

0.1 М раствор натрия гидроксида этанольный. *3007000.*

К 250 мл *этанола Р* прибавляют 3.3 г *раствора натрия гидроксида концентрированного Р*.

Установка титра. 0.100 г *кислоты бензойной РО* растворяют в 2 мл *воды Р* и 10 мл *96 % спирта Р* и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида этанольным, 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. *3007100.*

175.0 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 объёма 1000.0 мл.

Установка титра. К 10 мл *диметилформамида Р* при-

бавляют 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 0.200 г *кислоты бензойной 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 объёму 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. *3007200.*

7.5 г *натрия нитрита Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. 0.300 г *кислоты сульфаниловой РО* растворяют в 50 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и проводят определение первичной ароматической аминогруппы *(2.5.8)* 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 перйодата. *3009500.*

21.4 г *натрия перйодата Р* растворяют в 500 мл *воды Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. 20.0 мл приготовленного раствора натрия перйодата помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 5 мл *кислоты хлорной Р*, колбу закрывают пробкой и перемешивают. Доводят pH *(2.2.3)* до 6.4 *насыщенным раствором натрия гидрокарбоната Р*. Прибавляют 10 мл *раствора калия йодида Р*, закрывают пробкой, перемешивают, выдерживают 2 мин и титруют *0.025 М раствором натрия арсенита* до получения слабо жёлтого окрашивания, затем прибавляют 2 мл *раствора крахмала Р* и титруют до обесцвечивания раствора.

0.1 М раствор натрия тиосульфата. *3007300.*

25.0 г *натрия тиосульфата Р* и 0.2 г *натрия карбоната Р* растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. К 10.0 мл *0.033 М раствора калия бромата* прибавляют 40 мл *воды Р*, 10 мл *раствора калия йодида Р*, 5 мл *кислоты хлороводородной Р1* и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р*, прибавляемого в конце титрования.

0.1 М раствор натрия эдетата. *3005900.*

37.5 г *натрия эдетата Р* растворяют в 500 мл *воды Р*, прибавляют 100 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Установка титра. 0.120 г *цинка РО* растворяют в 4 мл *кислоты хлороводородной Р1* и прибавляют 0.1 мл *бромной воды Р*; удаляют избыток брома кипячением, прибавляют *раствор натрия гидроксида разбавленный Р* до слабокислой или нейтральной реакции и проводят количественное определение цинка методом комплексометрии *(2.5.11)*.

1 мл *0.1 М раствора натрия эдетата* соответствует 6.54 мг Zn.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

0.02 М раствор натрия эдетата. *3006000.*

7.444 г *натрия эдетата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. 0.100 г *цинка РО* растворяют в 4 мл *кислоты хлороводородной Р1* и прибавляют 0.1 мл *бромной воды Р*; удаляют избыток брома кипячением. Переносят раствор в мерную колбу и доводят объём раствора *водой Р* до 100.0 мл. 25.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл и доводят *водой Р* до объёма 200 мл. Прибавляют около 50 мг *индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р* и *гексаметилентетрамина Р* до получения фиолетово-розового окрашивания раствора. Прибавляют 2 г *гексаметилентетрамина Р* в избытке. Титруют приготовленным раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розового окрашивания в жёлтое.

1 мл *0.02 М раствора натрия эдетата* соответствует 1.308 мг Zn.

0.02 М раствор ртути нитрата. *3003500.*

6.85 г *ртути(II) нитрата Р* растворяют в 20 мл *1 М раствора кислоты азотной* и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Установка титра. 15.0 мг *натрия хлорида РО* растворяют в 50 мл *воды Р* и титруют приготовленным раствором ртути нитрата потенциометрически *(2.2.20)*, используя в качестве индикаторного электрода платиновый или ртутный, а в качестве электрода сравнения – ртутьсульфатный.

1 мл *0.02 М раствора ртути нитрата* соответствует 2.338 мг NaCl.

0.1 М раствор серебра нитрата. *3005600.*

17.0 г *серебра нитрата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. 0.100 г *натрия хлорида РО* растворяют в 30.0 мл *воды Р* и титруют приготовленным раствором серебра нитрата потенциометрически *(2.2.20)*.

1 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* соответствует 5.844 мг NaCl.
Хранят в защищённом от света месте.

0.001 М раствор серебра нитрата. *3009300.*
5.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* доводят *водой Р* до объема 500.0 мл.

0.5 М раствор серной кислоты. *3007800.*
28.0 мл *кислоты серной Р* смешивают с *водой Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. 1.000 г *натрия карбоната РО* растворяют в 50 мл *воды Р,* прибавляют 0.1 мл *раствора метилового оранжевого Р* и титруют приготовленным раствором кислоты серной до появления красновато-жёлтого окрашивания. Кипятят около 2 мин; раствор снова приобретает жёлтое окрашивание, охлаждают и титруют вновь до повторного появления красновато-жёлтого окрашивания.
1 мл *0.5 М раствора кислоты серной* соответствует 53.00 мг Na_2CO_3.

0.05 М раствор серной кислоты. *3008000.*
100.0 мл *0.5 М раствора кислоты серной* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.
Установка титра. Определение проводят в соответствии с указаниями для *0.5 М раствора кислоты серной,* используя 0.100 г *натрия карбоната РО,* растворённого в 20 мл *воды Р.*
1 мл *0.05 М раствора кислоты серной* соответствует 5.30 мг Na_2CO_3.

0.1 М раствор свинца нитрата. *3003100.*
33 г *свинца(III) нитрата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.
Установка титра. К 20.0 мл приготовленного раствора свинца нитрата прибавляют 300 мл *воды Р* и проводят определение свинца методом комплексометрии *(2.5.11).*

0.1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида. *3008300.*
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 жидкости над осадком на йодиды. При получении положительной реакции дополнительно прибавляют 2 г *серебра оксида Р* и встряхивают в течение последующих 30 мин; эту процедуру повторяют до тех пор, пока жидкость не будет свободна от йодидов, смесь фильтруют через стеклянный фильтр и промывают реакционный сосуд и фильтр тремя порциями *толуола Р* по 50 мл каждая. К полученному фильтрату прибавляют промывной толуол и доводят *толуолом Р* до объёма 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 тетра-бутиламмония гидроксида до получения чистого синего окрашивания раствора. Немедленно прибавляют 0.200 г *кислоты бензойной РО,* перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида снова до получения синего окрашивания раствора. Титр раствора тетрабутиламмония гидроксида устанавливают по объёму титранта, израсходованного в повторном титровании. 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-пропаноле. *3008400.*
Готовят в соответствии с указаниями для *0.1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида,* используя, в качестве растворителя *2-пропанол Р* вместо *толуола Р;* титр устанавливают в соответствии с указаниями для *0.1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида.*

6 М хлороводородная кислота. *3001500.*
618.0 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.

3 М хлороводородная кислота. *3001600.*
309.0 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.

2 М хлороводородная кислота. *3001700.*
206.0 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.

1 М хлороводородная кислота. *3001800.*
103.0 г *кислоты хлороводородной Р* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.
Установка титра. 1.000 г *натрия карбоната РО* растворяют в 50 мл *воды Р,* прибавляют 0.1 мл *раствора метилового оранжевого Р* и титруют приготовленной кислотой хлороводородной до появления красновато-жёлтого окрашивания. Кипятят в течение 2 мин; раствор снова приобретает жёлтое окрашивание, охлаждают и продолжают титрование до появления красновато-жёлтого окрашивания.
1 мл *1 М кислоты хлороводородной* соответствует 53.00 мг Na_2CO_3.

0.1 М хлороводородная кислота. *3002100.*
100.0 мл *1 М кислоты хлороводородной* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.
Установка титра. Проводят титрование в соответствии

с указаниями для *1 М кислоты хлороводородной*, используя 0.100 г ***натрия карбоната РО***, растворённого в 20 мл ***воды Р***.

1 мл *0.1 М кислоты хлороводородной* соответствует 5.30 мг Na_2CO_3.

0.1 М хлороводородная кислота в спирте. *3008800.*

9.0 мл *кислоты хлориоводородной Р* доводят *96 % спиртом, свободным от альдегидов, Р* до объёма 1000.0 мл.

0.1 М раствор хлорной кислоты. *3003900.*

8.5 мл *кислоты хлорной Р* помещают в мерную колбу, содержащую около 900 мл *кислоты уксусной ледяной Р*, и перемешивают. Прибавляют 30 мл *уксусного ангидрида Р*, доводят объём раствора *кислотой уксусной ледяной Р* до 1000.0 мл, перемешивают и оставляют на 24 ч. Определяют содержание воды *(2.5.12)* без прибавления метанола и, при необходимости, доводят содержание воды от 0.1 % до 0.2 % прибавлением *уксусного ангидрида Р* или *воды Р*. Оставляют на 24 ч.

Установка титра 0.350 г *калия гидрофталата РО* растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной Р*, при необходимости, осторожно нагревая. Охлаждают, защищая от воздуха, и титруют приготовленным раствором кислоты хлорной, 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 кислоты хлорной*, тогда объем ($V_{исп}$), израсходованный для количественного определения вычисляют по формуле:

$$V_{исп} = V[1+(t_1-t_2)0.0011],$$

где

t_1 – температура, при которой устанавливают титр;

t_2 – температура, при которой проводят количественное определение;

V – объём, израсходованный на титрование фактически, в миллилитрах.

1 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной* соответствует 20.42 мг $C_8H_5KO_4$.

0.05 М раствор хлорной кислоты. *3004000.*

50.0 мл *0.1 М раствора кислоты хлорной* доводят *кислотой уксусной безводной Р* до объёма 100.0 мл.

0.1 М раствор уксусной кислоты. *3008900.*

6.0 г *кислоты уксусной ледяной Р* доводят *водой Р* до объёма 1000.0 мл.

Установка титра. К 25.0 мл приготовленного раствора кислоты уксусной прибавляют 0.5 мл *раствора фенолфталеина Р* и титруют *0.1 М раствором натрия гидроксида.*

0.1 М раствор церия сульфата. *3001100.*

40.4 г *церия(IV) сульфата Р* растворяют в смеси 500 мл *воды Р* и 50 мл *кислоты серной Р;* охлаждают и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Установка титра. К 25.0 мл приготовленного раствора церия сульфата прибавляют 2.0 г *калия йодида Р*, 150 мл *воды Р* и тотчас титруют *0.1 М раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала Р.*

0.05 М раствор цинка хлорида. *3008500.*

6.82 г *цинка хлорида Р*, взвешенного с соответствующими предосторожностями, растворяют в *воде Р*. При необходимости по каплям прибавляют *кислоту хлороводородную разбавленную Р* до исчезновения опалесценции и доводят объём раствора *водой Р* до 1000.0 мл.

Установка титра. К 20.0 мл приготовленного раствора цинка хлорида прибавляют 5 мл *кислоты уксусной разбавленной Р* и проводят определение цинка методом комплексометрии *(2.5.11).*

0.1 М раствор цинка сульфата. *3008600.*

29.0 г *цинка сульфата Р* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Установка титра. К 20.0 мл приготовленного раствора цинка сульфата прибавляют 5 мл *кислоты уксусной разбавленной Р* и проводят определение цинка методом комплексометрии *(2.5.11).*

5. ОБЩИЕ СТАТЬИ ПО СТЕРИЛЬНОСТИ

5.1.1. МЕТОДЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СТЕРИЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ

Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов. Стерильность не может быть гарантирована испытанием на стерильность; она должна обеспечиваться надлежащим образом валидированным процессом производства. Важно, чтобы при изучении воздействия выбранной процедуры стерилизации на продукт (включая контейнер и укупорочные средства) была подтверждена ее эффективность, а также сохранение целостности продукта. Процедура стерилизации должна быть валидирована до ее применения на практике. Рекомендуется выбирать такой контейнер, чтобы иметь возможность использовать оптимальный режим стерилизации. Малейшее нарушение валидированного процесса стерилизации влечет за собой риск получения нестерильного или некачественного продукта. Повторную валидацию следует проводить каждый раз при внесении изменений в процедуру стерилизации, в том числе при изменении объема продукта, стерилизуемого за один раз.

При проектировании производственного процесса следует учитывать принципы надлежащей производственной практики (изложенные, например, в Руководстве Европейского Сообщества по GMP), в том числе:

- привлечение квалифицированного персонала, имеющего надлежащую подготовку;
- использование соответствующих помещений;
- использование подходящего производственного оборудования, которое легко очищается и стерилизуется;
- принятие адекватных мер для сведения к минимуму биозагрязнений перед стерилизацией;
- использование валидированных процедур на всех критических стадиях производства;
- мониторинг окружающей среды и проведение контроля на промежуточных стадиях.

Необходимые меры по сведению к минимуму биозагрязнений перед стерилизацией включают использование ингредиентов с низким уровнем микробного загрязнения. Для ингредиентов, которые вследствие своего происхождения, природы или метода приготовления подвержены микробному загрязнению, может быть рекомендован микробиологический мониторинг и установлены допустимые пределы микробного загрязнения.

Методы, описанные ниже, применимы главным образом для инактивации или устранения бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. Для продуктов животного происхождения или полученных от человека, а также в тех случаях, когда такие продукты используются в процессе производства, при валидации производственного процесса следует доказать, что используемые методы пригодны для инактивации или устранения соответствующих вирусных загрязнений. Рекомендации по этим вопросам приведены, например, в соответствующих «Руководящих указаниях Европейского Сообщества».

Во всех случаях, когда это возможно, стерилизацию продукта следует проводить в контейнере (конечная стерилизация). При использовании полностью валидированного метода конечной стерилизации – стерилизации паром, сухим жаром или ионизирующим излучением по согласованию с соответствующим компетентным уполномоченным органом допускается параметрический выпуск серии стерильного продукта, при котором заключение о качестве серии принимается на основании данных о процессе стерилизации, а не результатов испытания на стерильность.

В тех случаях, когда невозможно осуществить конечную стерилизацию, используют фильтрацию через фильтры, способные задерживать бактерии, или производство в асептических условиях. По возможности при этом следует проводить дополнительную обработку продукта (например, нагревание) в контейнере. Во всех случаях контейнер и укупорочные средства должны обеспечивать сохранение стерильности продукта на протяжении срока годности.

СТЕПЕНЬ НАДЕЖНОСТИ СТЕРИЛИЗАЦИИ (СНС)

В тех случаях, когда это возможно, для методов, приведенных ниже, указывают «степень надежности стерилизации» (СНС). Невозможно гарантировать или доказать, что стерильность достигнута для каждой единицы из множества единиц, подвергнутых стерилизации. Процесс инактивации микроорганизмов физическими или химическими методами описывается экспоненциальным законом, следовательно, всегда существует вероятность выживания микроорганизмов в процессе стерилизации. В конкретном случае эта вероятность определяется количеством, видом и устойчивостью микроорганизмов, а также средой, в которой микроорганизмы находятся в процессе обработки. Под СНС процесса стерилизации понимают степень надежности, с которой может быть гарантирована стерильность всех единиц в серии. Для конкретного процесса СНС определяют как вероятность наличия нестерильной единицы в совокупности единиц, подвергнутых стерилизации. Например, СНС=10^{-6} означает, что в подвергнутой стерилизации серии готового продукта объемом 10^6 единиц существует вероятность обнаружить не более одного жизнеспособного микроорганизма. СНС процесса стерилизации для

конкретного продукта устанавливают в ходе надлежащего процесса валидации.

МЕТОДЫ И УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стерилизация может быть проведена одним из методов, описанных ниже. Допускается модифицировать или комбинировать эти методы при условии проведения валидации выбранной процедуры стерилизации как в отношении ее эффективности, так и в отношении сохранения целостности продукта, в том числе контейнера и укупорочных средств.

При применении любого из методов стерилизации следует проводить мониторинг на критических стадиях процесса с целью подтвердить, что необходимые условия стерилизации обеспечиваются для всей серии на протяжении всего процесса стерилизации. Это требование следует выполнять во всех случаях, в том числе при использовании стандартных условий.

Конечная стерилизация. При проведении конечной стерилизации следует учитывать неоднородность физических и химических (если они имеют отношение к процессу стерилизации) условий внутри стерилизационной камеры. Для каждой конфигурации загрузки контейнеров определенного типа или размера следует определить область стерилизационной камеры, наименее доступную для стерилизующего агента (например, область в паровом стерилизаторе с наименьшей температурой). Для подтверждения того, что каждая из загрузок будет обработана требуемым образом, следует также определить возможную наименьшую летальность микроорганизмов в ходе цикла стерилизации и подтвердить воспроизводимость процесса стерилизации.

После окончательного выбора режима конечной стерилизации в повседневной практике следует при возможности пополнять информацию о протекании процесса стерилизации путем мониторинга и регистрации подходящим способом физических и химических (если они имеют отношение к процессу стерилизации) условий, в которых находится стерилизуемый материал в стерилизационной камере в ходе каждого цикла стерилизации.

Паровая стерилизация (автоклавирование). Наиболее предпочтительно, если возможно, проводить стерилизацию насыщенным паром под давлением, в особенности при стерилизации готовых лекарственных средств в виде водных растворов. Стандартные условия при таком методе конечной стерилизации готовых лекарственных средств в виде водных растворов следующие: прогревание при температуре не менее 121°С в течение 15 мин. Допускается использовать другие сочетания времени и температуры, если достаточно убедительно доказано, что выбранный режим при рутинном применении обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов в рамках установленных допусков. Используемые процедуры и меры предосторожности должны обеспечивать СНС не более 10^{-6}. Рекомендации по проведению валидации с использованием концепции F_0 приведены ниже *(5.1.5)*.

В ходе процесса стерилизации следует регистрировать физические условия (температуру и давление) в камере парового стерилизатора. Температуру, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, которые помещают в контрольные контейнеры. Дополнительные термоэлементы помещают в области загруженной камеры с наименьшей температурой (определенные предварительно). В ходе каждого цикла стерилизации следует регистрировать условия стерилизации, например, в виде температурных диаграмм или другим подходящим способом.

Если предусмотрена биологическая оценка, то ее проводят с использованием подходящих биологических индикаторов *(5.1.2)*.

Сухожаровая стерилизация. При таком методе конечной стерилизации стандартными условиями являются: прогревание при температуре не менее 160 °С в течение не менее 2 ч. Допускается использовать другие сочетания времени и температуры, если достаточно убедительно доказано, что выбранный режим при рутинном применении обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов в рамках установленных допусков. Используемые процедуры и меры предосторожности должны обеспечивать СНС не более 10^{-6}.

Сухожаровую стерилизацию осуществляют в сухожаровом шкафу, оснащенном устройством для принудительной циркуляции воздуха, или при помощи другого оборудования, специально предназначенного для этих целей. Стерилизатор следует загружать таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. Температуру в стерилизаторе измеряют, как правило, с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные контейнеры, и дополнительных термоэлементов, расположенных в области загруженного стерилизатора с наименьшей температурой (определенной предварительно). В ходе каждого цикла стерилизации регистрируют температуру подходящим способом.

Если предусмотрена биологическая оценка, ее проводят с использованием подходящих биологических индикаторов *(5.1.2)*.

Сухожаровую стерилизацию при температуре более 220 °С проводят для стерилизации стеклянной посуды и устранения пирогенов. В этом случае вместо использования биологических индикаторов должно быть

доказано уменьшение на три порядка количества термостойких эндотоксинов *(5.1.2)*.

Радиационная стерилизация. Этот вид стерилизации осуществляют путем облучения продукта ионизирующим излучением. Это может быть либо гамма-излучение, источником которого служит подходящий радиоактивный изотоп (например, кобальт-60), либо пучок электронов, ускоренных с помощью подходящего ускорителя.

В некоторых странах существуют руководящие документы, регламентирующие использование ионизирующего излучения для стерилизации, например, соответствующие «Руководящие указания Европейского сообщества».

Для этого метода конечной стерилизации стандартная поглощенная доза составляет 25 кГр. Могут быть использованы другие дозы, если достаточно убедительно доказано, что выбранный режим при рутинном применении обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов в рамках установленных допусков. Используемые процедуры и меры предосторожности должны обеспечивать СНС не более 10^{-6}.

В процессе стерилизации следует постоянно осуществлять измерения поглощенного продуктом излучения при помощи установленных дозиметрических методов, не зависящих от дозы. Дозиметры следует калибровать по отношению к стандартному источнику на эталонной радиационной установке непосредственно после получения от поставщика, а затем через подходящие промежутки времени, не превышающие одного года.

Если предусмотрена биологическая оценка, ее проводят с использованием подходящих биологических индикаторов *(5.1.2)*.

Газовая стерилизация. Этот метод стерилизации допускается использовать только в том случае, когда не могут быть применены другие методы. При этом должно быть обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый продукт, а также последующее удаление газа способом, позволяющим снизить концентрацию газа и продуктов его превращений в стерилизуемом продукте до уровня, не вызывающего токсических эффектов при использовании продукта. Способ удаления газа должен быть предварительно обоснован. Соответствующие рекомендации в случае использования этилена оксида приведены, например, в соответствующих «Руководящих указаниях Европейского Сообщества».

Там, где это возможно, при проведении стерилизации следует измерять и регистрировать концентрацию газа, относительную влажность, температуру и продолжительность процесса. Измерения следует проводить в тех областях, где условия стерилизации достигаются хуже всего, что устанавливают в ходе валидации.

Для каждой загрузки определяют эффективность стерилизации с использованием подходящего биологического индикатора *(5.1.2)*.

Перед выпуском каждой серии следует проводить контроль стерильности на соответствующем количестве образцов *(2.6.1)*.

Фильтрация. Некоторые продукты, не подлежащие конечной стерилизации, могут быть подвергнуты фильтрации через фильтры, пригодность которых предварительно доказана путем микробиологических испытаний с использованием подходящих тест-микроорганизмов, например, суспензии *Pseudomonas diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091 или CIP 103020). При испытании рекомендуется использовать концентрацию микроорганизмов не менее 10^7 КОЕ/см^2 активной поверхности фильтра. Суспензию микроорганизмов рекомендуется готовить в триптонно-соевом бульоне. После прохождения через фильтр бульон собирают, соблюдая правила асептики, и инкубируют в аэробных условиях при температуре 32 °С. При производстве таких продуктов требуются специальные меры предосторожности. Организация процесса производства и состояние окружающей среды должны обеспечивать минимальный риск микробного загрязнения, их следует регулярно подвергать надлежащему мониторингу. Оборудование, контейнеры, укупорочные средства и, по возможности, ингредиенты следует подвергать надлежащей стерилизации. Рекомендуется проводить фильтрацию непосредственно перед стадией наполнения контейнеров. Операции, которые следуют за стадией фильтрации, необходимо проводить в асептических условиях.

Растворы пропускают через мембранные фильтры, способные удерживать бактерии, с номинальным размером пор не более 0.22 мкм, допускается использовать фильтры других типов, не уступающие им по эффективности. Следует предпринимать надлежащие меры для предотвращения потерь растворенного вещества в результате адсорбции на фильтре, а также высвобождения удержанных фильтром загрязнений. Следует учитывать уровень биозагрязнений до начала фильтрации, пропускную способность фильтра, объем серии и продолжительность фильтрации. Срок использования фильтра не должен превышать время, установленное при валидации для данного фильтра в сочетании с конкретным фильтруемым лекарственным средством.

Целостность готового к применению стерилизующего фильтра проверяют до и после использования при помощи испытаний, соответствующих типу фильтра и стадии проверки, например, испытанием точки пузырька, выдерживаемого давления или скорости диффузии.

В связи с тем, что при проведении стерилизующей фильтрации существуют дополнительные потенциальные факторы риска по сравнению с другими методами стерилизации, рекомендуется проводить предварительную фильтрацию через удерживающий бактерии фильтр в тех случаях, когда низкий уровень биозагрязнений не может быть обеспечен другими средствами.

ПРОИЗВОДСТВО В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Целью производства в асептических условиях является сохранение стерильности продукта, изготовленного из компонентов, каждый из которых был предварительно простерилизован одним из методов, описанных выше. Это достигается путем использования условий и оборудования, предназначенных для предотвращения микробного загрязнения. В асептических условиях могут осуществляться такие стадии производственного процесса, как наполнение контейнеров и укупорка, смешение ингредиентов с последующим асептическим наполнением и асептической укупоркой.

Для сохранения стерильности ингредиентов состава и готового лекарственного средства в ходе производственного процесса особое внимание следует уделять:

- состоянию окружающей среды;
- персоналу;
- критическим поверхностям;
- стерилизации контейнеров/укупорочных средств и передаточным процедурам;
- предельному времени хранения лекарственного средства до наполнения контейнера.

Валидация процесса включает надлежащую проверку всего перечисленного выше, а также систематический контроль при помощи имитационных тестов с использованием питательной среды, которую инкубируют и исследуют на наличие микробного загрязнения (тесты наполнения питательными средами). В дополнение к этому перед выпуском каждой серии любого лекарственного средства, простерилизованного методом фильтрации/или изготовленного в асептических условиях, следует проводить испытание стерильности на соответствующем количестве образцов *(2.6.1)*.

5.1.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Биологические индикаторы – это стандартизированные препараты определенных микроорганизмов, используемые для оценки эффективности процедуры стерилизации. Биологический индикатор, как правило, представляет собой популяцию спор бактерий, нанесенных на инертный носитель, например, полоску фильтровальной бумаги, стеклянную пластинку или пластиковую пробирку. Инокулированный носитель изолируют таким образом, чтобы предотвратить его повреждение или загрязнение, но в то же время обеспечить контакт стерилизующего агента с микроорганизмами. Суспензии спор могут находиться в герметично закрытых ампулах. Биологические индикаторы готовят таким образом, чтобы существовала возможность их хранения при определенных условиях, при этом должен быть указан срок годности.

Допускается непосредственно инокулировать жидкий продукт, подлежащий стерилизации, или жидкий продукт, аналогичный стерилизуемому, микроорганизмами того же вида, который используется для производства биологических индикаторов. В этом случае должно быть доказано, что лекарственное средство не оказывает ингибирующего действия на споры, особенно на их прорастание.

Для биологического индикатора указывают следующие характеристики: вид бактерий, используемых в качестве эталонных микроорганизмов, номер штамма в исходной коллекции, число жизнеспособных спор, приходящихся на носитель и величину D. Величина D - это значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), обеспечивающее снижение числа жизнеспособных клеток микроорганизмов до 10 % от их исходного числа. Величина D имеет смысл для строго определенных экспериментальных условий стерилизации. Биологический индикатор должен содержать только указанные микроорганизмы. Допускается использование биологических индикаторов, содержащих более одного вида бактерий на одном носителе. Должна быть указана информация о необходимой питательной среде и условиях инкубации.

Индикаторы рекомендуется размещать в областях, наименее доступных для стерилизующего агента. Эти области определяют эмпирически или на основании предварительных физических измерений, если таковые возможны. По завершении воздействия стерилизующего агента носители спор переносят в питательную среду, соблюдая правила асептики для предотвращения микробного загрязнения в процессе испытания. Допускается использование индикаторов, у которых ампула с питательной средой помещена непосредственно в упаковке, защищающей инокулированный носитель.

Выбор тест-микроорганизма для биологических индикаторов осуществляют с учетом следующих требований:

- устойчивость тест-штамма по отношению к конкретному методу стерилизации должна быть велика по сравнению с устойчивостью всех патогенных микроорганизмов и микроорганизмов, которые могут загрязнять продукт;

- тест-штамм должен быть непатогенным;
- тест-штамм должен легко культивироваться.

Если после инкубации наблюдается рост подвергнутых стерилизации эталонных микроорганизмов, это свидетельствует о неудовлетворительно проведенной процедуре стерилизации.

Паровая стерилизация. Биологические индикаторы, предназначенные для контроля стерилизации паром, рекомендуется использовать при валидации циклов стерилизации. Рекомендуется использовать споры *Bacillus stearothermophilus* (например, ATCC 7953, NCTC 10007, NCIMB 8157 или CIP 52.81). Число жизнеспособных спор должно превосходить 5×10^5 на носитель. Величина *D* при температуре 121 °С должна составлять более 1.5 мин. При обработке биологического индикатора паром при температуре (121 ± 1) °С в течение 6 мин должно наблюдаться сохранение жизнеспособных спор, а обработка при той же температуре в течение 15 мин должна приводить к полной гибели эталонных тест-микроорганизмов.

Сухожаровая стерилизация. Для приготовления биологических индикаторов рекомендуются споры *Bacillus subtilis* (например, var. *niger* ATCC 9372, NCIMB 8058 или CIP 77.18). Число жизнеспособных спор должно превосходить 1×10^5 на носитель. Величина *D* при температуре 160 °С составляет около 5-10 мин. Для стерилизации и депирогенизации стеклянного оборудования часто используют сухой жар при температуре более 220 °С. В этом случае вместо использования биологических индикаторов может быть доказано снижение количества термостойких бактериальных эндотоксинов на три порядка.

Радиационная стерилизация. Биологические индикаторы могут использоваться для мониторинга текущих операций в качестве дополнительной возможности оценки эффективности установленной дозы излучения, особенно в случае стерилизации ускоренными электронами. Рекомендуются споры *Bacillus pumilus* (например, ATCC 27.142, NCTC 10327, NCIMB 10692 или CIP 77.25). Число жизнеспособных спор должно составлять более 1×10^7 спор на носитель. Величина *D* должна составлять более 1.9 кГр. Следует убедиться, что после облучения биологического индикатора дозой 25 кГр *(минимальная поглощенная доза)* рост эталонных микроорганизмов не наблюдается.

Газовая стерилизация. Использование биологических индикаторов необходимо при проведении всех процедур газовой стерилизации, как при валидации циклов стерилизации, так и при проведении рутинных операций. Число жизнеспособных спор должно составлять более 5×10^5 на носитель. В случае применения водорода пероксида и кислоты перуксусной рекомендуется использовать споры *Bacillus stearothermophilus* (например, ATCC 7953, NCTC 10007, NCIMB 8157 или CIP 52.81), при применении этилена оксида и формальдегида рекомендуется использовать споры *Bacillus subtilis* (например, var. *niger* ATCC 9372, NCIMB 8058 или CIP 77.18). Для каждой конкретной процедуры должны быть известны параметры устойчивости тест-микроорганизма.

Например, при использовании этилена оксида величина *D* составляет более 2.5 мин для цикла стерилизации со следующими параметрами: концентрация этилена оксида 600 мг/л, температура 54 °С и относительная влажность 60 %. Следует убедиться, что после 60-минутного цикла стерилизации с указанными параметрами не наблюдается рост эталонных микроорганизмов, тогда как после 15-минутного цикла при более низкой температуре (600 мг/л, 30 °С, 60 %) жизнеспособные споры сохраняются. Биологический индикатор должен выявить недостаточную влажность в стерилизаторе и продукте, чтобы гарантировать инактивацию обезвоженных микроорганизмов. Жизнеспособность спор должна сохраняться при воздействии на индикатор этилена оксида (600 г/л, 54 °С, 60 мин) без увлажнения.

5.1.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

Если готовое лекарственное средство само по себе не обладает достаточной антимикробной активностью, то в его состав могут быть введены антимикробные консерванты, что особенно важно для лекарственных средств в виде водных растворов. Поскольку микробное загрязнение может вызвать инфицирование пациента или порчу готового лекарственного средства, антимикробные консерванты предназначены для предотвращения размножения микроорганизмов либо ограничения микробной загрязненности готового лекарственного средства в процессе хранения и применения, особенно в случае использования многодозовых упаковок. Антимикробные консерванты не должны использоваться как альтернатива надлежащей производственной практике.

Эффективность антимикробного консерванта может усиливаться или ослабляться в результате взаимодействия с действующим веществом или другими компонентами готового лекарственного средства, а также с упаковочными или укупорочными материалами. Поэтому на протяжении срока годности следует контролировать антимикробную активность готового лекарственного средства, хранящегося в контейнере, с целью доказательства того, что она не снижается в процессе хранения. Для такого контроля могут быть использованы образцы, извлеченные из контейнера непосредственно перед испытанием.

На стадии разработки лекарственного средства следует доказать, что антимикробная активность самого лекарственного средства или при необходимости лекарственного средства с добавкой подходящего консерванта(ов) обеспечивает надлежащую защиту от нежелательных эффектов, которые могут быть результатом микробного загрязнения лекарственного средства или размножения в нем микроорганизмов в процессе хранения и использования.

Испытание эффективности антимикробных консервантов может быть проведено в соответствии с указаниями, приведенными ниже. Данное испытание не предназначено для рутинного контроля.

ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

Для проведения испытания в готовое лекарственное средство, находящееся по возможности в контейнере, вносят указанное ниже количество подходящих тест-микроорганизмов и хранят инокулированные образцы при указанной ниже температуре. Через определенные промежутки времени из инокулированных образцов отбирают пробы и определяют в них число микроорганизмов.

Эффективность консервантов в готовом лекарственном средстве считают удовлетворительной, если в условиях проведения испытания, при хранении инокулированных образцов при заданной температуре в течение указанных промежутков времени наблюдается значительное уменьшение или не наблюдается увеличения, в зависимости от требований к готовому лекарственному средству, числа микроорганизмов. Критерии оценки, показывающие уменьшение числа микроорганизмов за определенный период времени, зависят от требуемой степени защиты готовых лекарственных средств (см. Табл. 5.1.3. -1/2/3).

Тест-микроорганизмы

Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118.
Staphylococcus aureus	ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.
Candida albicans	ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48.72.
Aspergillus niger	ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431.83.

При испытании используют монокультуры перечисленных микроорганизмов. При необходимости используют также микроорганизмы, которые могут представлять вероятное микробное загрязнение готового лекарственного средства. Например, при испытании всех готовых лекарственных средств для орального применения рекомендуется использовать *Escherichia coli* (ATCC 8739; NCIMB 8545; CIP 53.126), а при испытании готовых лекарственных средств для орального применения, содержащих высокие концентрации сахара, – *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92).

Приготовление инокулята. При подготовке к проведению испытания свежевыращенную исходную культуру каждого из указанных тест-микроорганизмов пересевают на поверхность плотной питательной среды B *(2.6.12)* в случае выращивания бактерий или плотной питательной среды C без добавления антибиотиков *(2.6.12)* в случае выращивания грибов. Культуры бактерий инкубируют при температуре от 30 °C до 35 °C от 18 ч до 24 ч; культуру *C. albicans* инкубируют при температуре от 20 °C до 25 °C в течение 48 ч; культуру *A. niger* - при температуре от 20 °C до 25 °C в течение одной недели или до получения хорошо развитых спор. Для достижения микроорганизмом его оптимального состояния могут потребоваться пересевы, однако рекомендуется ограничиться минимально возможным их числом.

Для приготовления суспензий бактериальных культур и культуры *C. albicans* микробную массу смывают с поверхности питательной среды стерильной суспендирующей жидкостью, содержащей 9 г/л *натрия хлорида P* и 1 г/л пептона, и переносят в подходящий сосуд. Затем с помощью той же жидкости доводят содержание микроорганизмов до 10^8 в миллилитре. Для приготовления суспензии культуры *A. niger* используют стерильную суспендирующую жидкость, содержащую 9 г/л *натрия хлорида P* и 0.5 г/л *полисорбата-80 P*, и с ее помощью доводят содержание спор до 10^8 в миллилитре.

Из каждой суспензии немедленно отбирают подходящий образец и определяют число колониеобразующих единиц в 1 мл каждой суспензии методом прямого посева на чашки или методом мембранной фильтрации *(2.6.12)*. Полученное значение служит для определения числа жизнеспособных микроорганизмов в инокуляте и исходного числа микроорганизмов при проведении испытания. Инокулят следует использовать немедленно после приготовления.

МЕТОДИКА

Для подсчета жизнеспособных микроорганизмов в инокулированных образцах используют ту же плотную питательную среду, которая была использована

для первоначального выращивания соответствующих микроорганизмов.

Каждый контейнер с испытуемым лекарственным средством инокулируют суспензией, содержащей один из тест-микроорганизмов, обеспечивая микробную нагрузку от 10^5 до 10^6 КОЕ в миллилитре или грамме лекарственного средства. Объем инокулята должен составлять не более 1 % от объема образца. Тщательно перемешивают для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов в образце.

Инокулированные образцы лекарственного средства выдерживают при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от света месте. Из каждого испытуемого образца отбирают пробы (обычно 1 мл или 1 г) непосредственно после инокуляции и через указанные интервалы времени (Табл. 5.1.3-1/2/3) определяют число жизнеспособных микроорганизмов методом посева на чашки или методом мембранной фильтрации *(2.6.12)*. Антимикробную активность готового лекарственного средства следует устранить путем разбавления, фильтрации или с помощью подходящего инактиватора. При использовании процедуры разбавления следует принимать во внимание снижение чувствительности метода при определении малого числа жизнеспособных микроорганизмов. При использовании инактиватора следует подтвердить путем контрольных опытов, что его присутствие не влияет на жизнеспособность микроорганизмов. Следует подтвердить пригодность методики для доказательства требуемого снижения числа жизнеспособных микроорганизмов.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

В Табл. 5.1.3.-1/2/3 представлены критерии оценки антимикробной активности в виде логарифма уменьшения числа жизнеспособных микроорганизмов.

Таблица 5.1.3.-1

Парентеральные и офтальмологические лекарственные средства

		Log уменьшения				
		6 ч	**24 ч**	**7 сут**	**14 сут**	**28 сут**
Бактерии	A	2	3	-	-	НО*
	B	-	1	3	-	НУ**
Грибы	A	-	-	2	-	НУ
	B	-	-	-	1	НУ

* *НО - микроорганизмы не обнаруживаются*

** *НУ - не наблюдается увеличения числа микроорганизмов.*

Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности. Если обосновано, что критерий А не может быть достигнут, например, по причине повышенного риска неблагоприятных воздействий, лекарственное средство должно удовлетворять критерию В.

Таблица 5.1.3.-2

Лекарственные средства для местного применения

		Log уменьшения			
		2 сут	**7 сут**	**14 сут**	**28 сут**
Бактерии	A	2	3	-	НУ
	B	-	-	3	НУ
Грибы	A	-	-	2	НУ
	B	-	-	1	НУ

Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности. Если обосновано, что критерий А не может быть достигнут, например, по причине повышенного риска неблагоприятных воздействий, лекарственное средство должно удовлетворять критерию В.

Таблица 5.1.3.-3

Лекарственные средства для орального применения

	Log уменьшения	
	14 сут	**28 сут**
Бактерии	3	НУ
Грибы	1	НУ

Приведенные критерии соответствуют рекомендуемой эффективности.

ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

Тест-микроорганизмы. При испытании эффективности антимикробных консервантов могут быть также использованы следующие штаммы тест-микроорганизмов:

- Вместо тест-микроорганизма *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545; CIP 53.126) может быть использован тест-микроорганизм *Escherichia coli* ATCC 25922.

- Вместо тест-микроорганизма *Candida albicans* ATCC 10231(NCPF 3179; IP 48.72) может быть использован тест-микроорганизм *Candida albicans* NCTC 885-653.

Допускается использование иных штаммов микроорганизмов по согласованию с компетентным уполномоченным органом.

Для выращивания тест-штаммов бактерий может быть использована плотная питательная среда № 1, для выращивания тест-штаммов грибов – плотная питательная среда № 2 без добавления антибиотиков *(2.6.13)*.

МЕТОДИКА

Для обеспечения однородного распределения микроорганизмов в образце допускается предварительный подогрев лекарственного средства до температуры не более 45 °С.

5.1.4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Данная глава носит справочный и рекомендательный характер и не является обязательной частью Фармакопеи.

При производстве, упаковке, хранении и распространении готовых лекарственных средств должны быть приняты соответствующие меры для обеспечения их микробиологической чистоты. К готовым лекарственным средствам рекомендуется предъявлять требования, приведенные ниже.

КАТЕГОРИЯ 1

Готовые лекарственные средства, к которым предъявляются требования по стерильности в соответствующих общих статьях на лекарственные формы, и другие готовые лекарственные средства, маркированные как стерильные.

- Должны выдерживать испытание на стерильность *(2.6.1)*.

КАТЕГОРИЯ 2

Готовые лекарственные средства для местного применения и применения в респираторном тракте, за исключением тех, к которым предъявляются требования по стерильности, и трансдермальные пластыри.

– Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов *(2.6.12)*: не более 10^2 микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в грамме, в миллилитре или на один пластырь (включая клейкий слой и основу).

– Трансдермальные пластыри: отсутствие энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий на одном пластыре (включая клейкий слой и основу). Другие готовые лекарственные средства: не более 10^1 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в грамме или миллилитре *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г, 1 мл или на одном пластыре (включая клейкий слой и основу) *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г, 1мл или на одном пластыре (включая клейкий слой и основу) *(2.6.13)*.

КАТЕГОРИЯ 3

А. *Готовые лекарственные средства для орального применения и ректального введения.*

– Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов *(2.6.12)*: не более 10^3 бактерий и не более 10^2 грибов в грамме или миллилитре.

– Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл) *(2.6.13)*.

В. *Готовые лекарственные средства для орального применения, в состав которых входят субстанции и вспомогательные вещества природного (животного, растительного или минерального) происхождения, для которых предварительная антимикробная обработка невозможна и в отношении которых компетентный уполномоченный орган допускает микробное загрязнение более 10^3 жизнеспособных микроорганизмов в грамме или миллилитре, за исключением растительных лекарственных средств, относящихся к категории 4.*

– Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов *(2.6.12)*: не более 10^4 бактерий и не более 10^2 грибов в грамме или миллилитре.

– Не более 10^2 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в грамме или миллилитре *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Salmonella* (10 г или 10 мл) *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл) *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл) *(2.6.13)*.

КАТЕГОРИЯ 4

Лекарственные средства, состоящие только из растительных компонентов, одного или нескольких (цельных, измельченных, растертых в порошок).

А. *Растительные лекарственные средства, к которым перед употреблением прибавляют кипящую воду.*

– Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов *(2.6.12)*: не более 10^7 бактерий и не более 10^5 грибов в грамме или миллилитре.

– Не более 10^2 *Escherichia coli* в грамме или миллилитре *(2.6.13)* с использованием подходящих разведений.

В. *Растительные лекарственные средства, к которым перед употреблением не прибавляют кипящую воду.*

– Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов *(2.6.12)*: не более 10^5 бактерий и не более 10^4 грибов в грамме или миллилитре.

– Не более 10^3 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в грамме или миллилитре *(2.6.13)*.

– Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл) *(2.6.13)*.
– Отсутствие *Salmonella* (10 г или 10 мл) *(2.6.13)*.

Категория 3 А. Отсутствие других патогенных микроорганизмов.

Субстанции. Субстанции, используемые для производства стерильных лекарственных препаратов, которые в процессе производства не подвергаются стерилизации, должны быть стерильными.

Микробиологическое качество субстанций для производства других лекарственных препаратов, за исключением сырья природного происхождения, должно соответствовать критериям, изложенным в категории 3А, при отсутствии других указаний в частных статьях.

5.4. ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

ПРЕДЕЛЬНЫЕ НОРМЫ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЯХ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Международной конференцией по гармонизации технических требований при регистрации фармацевтических продуктов для использования человеком (ICH) приняты директивы, регламентирующие примеси органических растворителей (далее – остаточных растворителей) и пределы их содержания в активных субстанциях, вспомогательных веществах и готовых лекарственных средствах в результате производства. Директива, текст которой приведен ниже, не включает лекарственные средства, присутствующие на рынке. Однако Европейской Фармакопеей использованы принципы, изложенные в данной директиве, ко всем активным субстанциям, вспомогательным веществам и готовым лекарственным средствам независимо от того, описаны или не описаны они в монографиях фармакопеи. Все субстанции и лекарственные препараты подлежат анализу на содержание остаточных растворителей, которые могут присутствовать в них.

Предельные нормы содержания остаточных растворителей, приведенные ниже, и методики их определения обычно не упоминаются в отдельных монографиях, поскольку производитель может использовать в каждом случае любые растворители, но требования данного раздела должны соответствовать общей монографии *«Субстанции для фармацевтического использования»*. Уполномоченный орган должен быть информирован о растворителях, используемых в процессе производства. Аналогичная информация должна быть приложена в досье, представленном на получение сертификата соответствия монографии Европейской Фармакопеи, и указана в данном сертификате.

При использовании растворителей третьего класса проводят определение потери в массе при высушивании или количественного содержания растворителя. В случае, если официально установленный предел остаточного содержания растворителя указанного класса превышает 0,5 %, количественное определение такого растворителя является обязательным.

Для определения остаточных растворителей первого и второго классов (или третьего класса с содержанием более 0,5 %) применяют по возможности методику, описанную в общем разделе *(2.4.24)*. В противном случае используют соответствующий валидированный метод.

Количественное содержание остаточных растворителей в субстанции вычисляют в пересчете на сухое вещество.

ПРИМЕСИ: ДИРЕКТИВЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ (CPMP/ICH/283/95)

1. ВВЕДЕНИЕ
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИРЕКТИВЫ
3. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ
3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА
3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
3.3. СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ВТОРОГО КЛАССА

3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

3.5. СОСТАВЛЕНИЕ ОТЧЕТОВ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4. ПРЕДЕЛЫ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, НЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ТРЕБУЮЩИЕ НОРМИРОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ

4.3. МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ НЕОБХОДИМЫЕ ДАННЫЕ ПО ТОКСИЧНОСТИ

ГЛОССАРИЙ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. РАСТВОРИТЕЛИ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В ДИРЕКТИВУ

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

A2.1: ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ОТ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИМИ ЛЕТУЧИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

A2.2: ОСТАТОЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящей директивы является рекомендация допустимых количеств остаточных растворителей в фармацевтических продуктах с целью обеспечения безопасности пациентов. В директиве приведены рекомендуемые для использования малотоксичные растворители и описаны обоснованные токсикологическими исследованиями пределы содержания для ряда из них.

Остаточные растворители в фармацевтическом продуктах определены в данной директиве как органические летучие химические соединения, используемые или полученные в процессе производства активных субстанций, вспомогательных веществ и готовых лекарственных средств. В реальном технологическом процессе производства подобные растворители не могут быть удалены полностью. Выбор подходящего растворителя при синтезе активной субстанции способствует увеличению выхода продукта или улучшению определенных ее характеристик, например кристаллической формы, чистоты и растворимости. Поэтому растворитель зачастую представляет собой критический параметр в процессе синтеза. Настоящая директива не относится к растворителям, используемым в качестве вспомогательных веществ, а также к сольватам. Однако содержание растворителей в рассматриваемых продуктах должно подлежать оценке и обоснованию.

Ввиду отсутствия терапевтического действия, адекватного лекарственному средству, остаточные растворители должны подлежать удалению из фармацевтических продуктов в соответствии с требованиями спецификаций качества, Правил надлежащей производственной практики (GMP) или других документов. Содержание остаточных растворителей в лекарственных препаратах не должно превышать уровня, подтвержденного данными по безопасности. Ряд высокотоксичных растворителей (первый класс, Таблица 1) не рекомендуется к применению в производстве активных субстанций, вспомогательных материалов или готовых лекарственных средств до получения строго обоснованных результатов анализа соотношения «риск-польза». Содержание менее токсичных растворителей (второй класс, Таблица 2) должно подлежать нормированию с целью защиты пациентов от их потенциального неблагоприятного воздействия. Наиболее целесообразно использование на практике наименее токсичных растворителей (третий класс, Таблица 3). Полный перечень растворителей, включенных в настоящую директиву, приведен в Приложении 1.

Приложенные перечни не являются исчерпывающими и могут пополняться другими растворителями, используемыми в данных целях. Рекомендуемые перечни растворителей первого и второго классов или классификация растворителей могут изменяться в связи с новыми доступными данными по безопасности. Подтвержденные данными по безопасности заявки на регистрацию новых лекарственных препаратов, содержащих новый растворитель, должны быть основаны на концепциях настоящей директивы, или концепции квалификации примесей, представленной в директиве на активные субстанции (*Q3A*, Примеси в новых активных субстанциях) и лекарственные препараты (*Q3B*, Примеси в новых лекарственных препаратах), или одновременно на концепциях всех трех директив.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИРЕКТИВЫ

Область применения настоящей директивы распространяется на остаточные растворители в активных субстанциях, вспомогательных веществах и готовых лекарственных средствах. Так как остаточные растворители появляются в перечисленных продуктах в результате процессов производства или очистки, их содержание должно контролироваться. Испытания на содержание остаточных растворителей необходимы

лишь в случае растворителей, используемых или получаемых в производстве, или очистке лекарственных субстанций, вспомогательных веществ или готовых лекарственных средств. Определение содержания остаточных растворителей возможно как непосредственно в готовом лекарственном средстве, так и путем применения кумулятивного метода расчета, основанного на содержании их в ингредиентах, используемых для получения данного лекарственного препарата. Если результаты полученных расчетов равны или ниже значений, рекомендуемых настоящей директивой, определение остаточных растворителей в лекарственном препарате не проводят. Однако если результаты расчетов выше рекомендуемых, следует установить возможность снижения концентрации используемого растворителя в процессе производства до приемлемого уровня. Лекарственный препарат подлежит также испытаниям на содержание того растворителя, который используется в процессе его производства.

Настоящая директива не распространяется на новые активные субстанции, вспомогательные вещества или лекарственные препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний в процессе разработки, а также на лекарственные препараты, присутствующие на рынке.

Настоящая директива применяется ко всем дозированным лекарственным формам независимо от путей их введения. Более высокие концентрации остаточных растворителей могут быть приемлемы лишь в определенных случаях, как, например, короткий период применения лекарственного средства (тридцать дней и менее) или его местное использование. Обоснованность этих концентраций должна рассматриваться в каждом конкретном случае.

Дополнительные материалы, относящиеся к остаточным растворителям, представлены в Приложении 2.

3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА

Термин «Допустимая суточная потребность» (TDI) используется Международной Программой по Химической Безопасности (IPCS) для установления пределов воздействия токсичных химических соединений. Термин «Приемлемая суточная потребность» (ADI) применяется Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и другими национальными и международными уполномоченными органами и институтами. Новый термин «Разрешенное суточное воздействие» (PCB), определяемое в настоящей директиве как фармацевтически приемлемое потребление остаточных растворителей, используется во избежание путаницы с различающимися значениями величины ADI тех же субстанций.

Остаточные растворители, рассматриваемые настоящей директивой, перечислены в Приложении 1, в котором указаны их общепринятые названия и структуры. Растворители были оценены по степени их возможного риска для здоровья человека и распределены в один из трех следующих классов:

Первый класс растворителей - растворители, не рекомендуемые к применению в фармацевтическом производстве. К ним относятся известные и предполагаемые канцерогены, воздействующие на людей, а также растворители, оказывающие вредное воздействие на окружающую среду.

Второй класс растворителей – растворители, требующие нормирования содержания. К ним относятся негенотоксичные канцерогены, воздействующие на 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.

Третий класс растворителей – малотоксичные растворители. К ним относятся растворители, обладающие низким потенциалом токсичности в отношении организма человека. Установление пределов их действия, основанных на данных о риске для здоровья людей, не требуется. Третий класс растворителей имеет значения PCB 50 мг/сутки и более.

3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Метод, применяемый для установления разрешенного суточного воздействия остаточных растворителей, представлен в Приложении 3 [1].

3.3. СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ВТОРОГО КЛАССА

Применяют следующие способы расчета пределов содержания растворителей второго класса.

Способ 1. Пределы концентрации (млн$^{-1}$), значения которых приведены в Таблице 2, рассчитывают по уравнению (1) в предположении, что доза вводимого лекарственного средства составляет 10 г /сутки.

$$Концентрация\ (млн^{-1}) = \frac{1000 \cdot PCB}{доза} \quad (1)$$

[1] Pharmeuropa. – 1997. – Vol. 9, No 1. Supplement.

где PCB выражено в мг/сутки, доза – в г/сутки.

Рассчитанные таким образом пределы содержания применяют для всех активных субстанций, вспомогательных веществ и готовых лекарственных средств.

Данный способ расчета используют в случаях, если суточная доза не известна или не фиксирована. Если активные субстанции и вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, соответствуют пределам, установленным данным способом, то эти компоненты могут быть использованы в любом соотношении. Если суточная доза лекарственного средства не превышает 10 г, дальнейшие расчеты не проводят. Для лекарственных средств, доза которых превышает 10 г/сутки, расчеты проводят по способу 2.

Способ 2. Согласно данному способу не представляется необходимым, чтобы содержание остаточных растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата соответствовало пределам, установленным в способе 1. Для определения концентрации остаточных растворителей, допустимой в лекарственном препарате, наряду с известной максимальной суточной дозой и расчетами по уравнению (1) может быть использована величина PCB, выраженная в мг/день, значения которой приведены в таблице 2. Полученные пределы приемлемы при условии, если содержание остаточных растворителей снижено практически до минимума. Данные пределы должны быть вполне реальными для определения их с необходимой аналитической точностью, а также соответствовать производственным возможностям и принятым изменениям в процессе производства, отражая при этом современные стандарты производства.

Способ 2 основан на сложении количеств остаточных растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата. Полученная сумма должна быть меньше указанного значения PCB.

Рассмотрим применение способов 1 и 2 на примере ацетонитрила, содержащегося в лекарственном препарате. Разрешенное суточное воздействие (PCB) ацетонитрила составляет 4.1 мг/сутки; соответственно предел его содержания согласно способу 1 составляет 410 млн$^{-1}$. Допустим, данный лекарственный препарат включает два вспомогательных вещества, а максимальная суточная доза лекарственного препарата составляет 5.0 г. Состав лекарственного препарата и расчеты максимального содержания остаточного ацетонитрила приведены в следующей таблице:

Компонент	**Количество компонента в составе лекарственного препарата (г)**	**Содержание ацетонитрила (млн$^{-1}$)**	**Суточное воздействие (мг)**
Активная 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

Количество остаточных растворителей во вспомогательном веществе 1 соответствует пределам, рассчитанным по способу 1, но их содержание в активной субстанции, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате не соответствует этим пределам. Несмотря на это предел содержания остаточных растворителей в лекарственном препарате соответствует рассчитанному по способу 2, составляя 4.1 мг/сутки, что согласуется с рекомендациями настоящей директивы.

Рассмотрим другой пример использования ацетонитрила в качестве остаточного растворителя. Допустим, что данный лекарственный препарат включает два вспомогательных вещества, а его максимальная суточная доза составляет 5.0 г. Состав лекарственного препарата и расчет максимального содержания остаточного ацетонитрила приведены в следующей таблице:

Компонент	**Количество компонента в составе лекарственного препарата (г)**	**Содержание ацетонитрила (млн$^{-1}$)**	**Суточное воздействие (мг)**
Активная 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 примере лекарственный препарат по суммарному содержанию ацетонитрила не соответствует пределам, рассчитанным одновременно способами 1 и 2. В этом случае производитель должен определить возможность снижения содержания остаточного растворителя при разработке состава лекарственного препарата. Если количество ацетонитрила в процессе разработки не уменьшается к допустимым пределам, тогда производителю лекарственного препарата необходимо предпринять другие шаги по снижению его содержания в лекарственном препарате. При отрицательных попытках в исключительных случаях производитель должен предоставить в полном объёме результаты исследований, а также анализа соотношения «риск-польза» для получения разрешения на производство лекарственного препарата, содержащего повышенное количество остаточных растворителей.

3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для определения остаточных растворителей обычно применяют хроматографические методы анализа, например, газовую хроматографию. По возможности используют любые гармонизированные методики определения остаточных растворителей, описанные в фармакопеях. При их отсутствии производители могут самостоятельно выбрать в каждом конкретном случае наиболее подходящую валидированную аналитическую методику. Для определения растворителей третьего класса может быть использован такой неспецифический метод, как определение потери в массе при высушивании.

Валидация методик определения остаточных растворителей должна проводиться в соответствии с директивами ICH «Валидация аналитических методик» и статьи «Валидация аналитических методик и испытаний»[2].

3.5. СОСТАВЛЕНИЕ ОТЧЕТОВ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Информация о содержании остаточных растворителей в активных субстанциях или вспомогательных веществах необходима производителям с целью установления соответствия их фармацевтических продуктов требованиям данной директивы. Ниже приведены соответствующие примеры, полезные как для поставщиков активных субстанций или вспомогательных веществ, так и для их производителей. Поставщик может выбрать любой из следующих случаев:

- возможное присутствие растворителей только третьего класса. Потеря в массе при высушивании должна быть менее 0.5 %.

- возможное присутствие растворителей только второго класса (X, Y, ...). Содержание растворителей должно быть ниже пределов, устанавливаемых способом 1 (следует указать наименования растворителей второго класса).

- возможное присутствие растворителей второго класса (X, Y, ...) и растворителей третьего класса. Содержание остаточных растворителей второго класса должно быть ниже пределов, устанавливаемых способом 1, а содержание остаточных растворителей третьего класса - менее 0.5 %.

В случае присутствия растворителей первого класса должны быть проведены их идентификация и количественное определение. Выражение «возможное присутствие» относится к растворителям, используемым на последней и на более ранних стадиях производства, но полностью не удаленным в валидированном процессе производства.

Если количество растворителей второго или третьего классов превышает пределы, устанавливаемые способом 1, или 0.5 %, соответственно, проводят их идентификацию и количественное определение.

4. ПРЕДЕЛЫ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, НЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Растворители первого класса не рекомендуется использовать в производстве активных субстанций, вспомогательных веществ и готовых лекарственных средств вследствие их высокой токсичности или вредного воздействия на окружающую среду. Однако в крайних случаях, когда использование таких растворителей необходимо для производства высокоэффективных лекарственных препаратов, пределы содержания растворителей должны соответствовать нормам, указанным в Таблице 1, за исключением других обоснованных случаев. Включение 1,1,1-трихлорэтана в Таблицу 1 обусловлено высокой степенью его опасности для окружающей среды. Предельная норма содержания 1,1,1-трихлорэтана, составляющая 1500 млн$^{-1}$, установлена на основании анализа данных по безопасности.

[2] *Валидация аналитических методик и испытаний // Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Том 1. – Астана. – 2008.*

Таблица 1. Растворители первого класса, не рекомендуемые в фармацевтическом производстве

Растворитель	**Предел концентрации (млн$^{-1}$)**	**Характеристика**
Бензол	2	Канцерогенный
Углерода тетрахлорид	4	Токсичный и небезопасный для окружающей среды
1,2-Дихлорэтан	5	Токсичный
1,2-Дихлорэтен	8	Токсичный
1,1,1-Трихлорэтан	1500	Небезопасный для окружающей среды

4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ТРЕБУЮЩИЕ НОРМИРОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ

Содержание растворителей, представленных в Таблице 2, должно быть нормировано ввиду свойственной им токсичности. Значения PCB растворителей округлены с точностью до 0.1 мг/сутки, а их концентраций - до 10 млн$^{-1}$. Указанные значения приведены без параметров аналитической точности. Точность их определения должна быть установлена при валидации методик.

Таблица 2. Растворители второго класса в составе лекарственных средств

Растворитель	**PCB (мг/сутки)**	**Предел концентрации (млн$^{-1}$)**
Ацетонитрил	4.1	410
Гексан	2.9	290
N,N-Диметилацетамид	10.9	1090
N,N-Диметилформамид	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
Метанол	30.0	3000
Метилбутилкетон	0.5	50
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
Формамид	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 содержит 60 % м-ксилола, 14 % п-ксилола, 9 % о-ксилола с 17 % этилбензола*

4.3. МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Растворители третьего класса, приведенные в Таблице 3, могут рассматриваться как малотоксичные и обладающие низкой степенью риска для здоровья человека. К указанному классу не относятся растворители, известные своим вредным воздействием на здоровье и присутствующие в количествах, допустимых в лекарственных препаратах. В настоящее время данные долгосрочных исследований токсичности или канцерогенности ряда растворителей третьего класса отсутствуют. Доступные сведения указывают на то, что растворители этого класса проявляют низкую токсичность в острых или краткосрочных исследованиях, отрицательные результаты наблюдаются при изучении генотоксичности. Исходя из изложенного допустимые количества остаточных растворителей, составляющие 50 мг/сутки и менее (соответствующие 5000 млн$^{-1}$ или 0.5 % согласно способу расчета 1) могут быть приняты без обоснования. Большие концентрации растворителей могут быть допущены лишь в случае доказательства их возможности в данном производстве при соблюдении требований Правил надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 3. Растворители третьего класса, требующие нормирования содержания согласно GMP или другим требованиям к качеству продукции

Растворитель	**Растворитель**
Анизол	2-Метил-1-пропанол
Ацетон	Метилэтилкетон
1-Бутанол	Муравьиная кислота
2-Бутанол	Пентан
Бутилацетат	1-Пентанол
трет-Бутилметиловый эфир	1-Пропанол
Гептан	2-Пропанол
Диметилсульфоксид	Пропилацетат
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Кумол	Этилацетат
Метилацетат	Этиловый эфир
3-Метил-1-бутанол	Этилформиат
Метилизобутилкетон	

4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ НЕОБХОДИМЫЕ ДАННЫЕ О ТОКСИЧНОСТИ

Дополнительный интерес для производителей активных субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов представляют растворители, перечень которых приведен в Таблице 4. Однако необходимые данные по токсичности таких растворителей, на которых основаны значения РСВ, до сих пор отсутствуют. Пределы содержания указанных растворителей в лекарственных средствах должно быть обосновано самими производителями.

Таблица 4. Растворители, не имеющие необходимых данных по токсичности

Растворитель	**Растворитель**
1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейный эфир
Изопропиловый эфир	Трифторуксусная кислота
Изооктан	Трихлоруксусная кислота

ГЛОССАРИЙ

Генотоксичные канцерогены – канцерогены, являющиеся причиной возникновения рака на уровне генов или хромосом.

Минимальный уровень наблюдаемого эффекта (МУНЭ) - наименьшая доза вещества, вызывающая значительное увеличение частоты или выраженности биологического эффекта в организме людей или животных, взятых для исследования.

Коэффициент корреляции – коэффициент, определяемый на основании обоснованного мнения токсиколога и используемый для экстраполяции на людей данных по безопасности, полученных в испытаниях на животных.

Нейротоксичность – способность вещества оказывать неблагоприятное воздействие на нервную систему.

Уровень ненаблюдаемого эффекта (УННЭ) – высшая доза вещества, при которой не наблюдается значительного увеличения частоты или выраженности биологического эффекта в организме людей или животных, взятых для исследования.

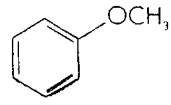
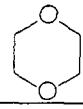
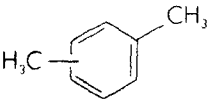
Разрешенное суточное воздействие (РСВ) – максимально допустимое потребление в день остаточных растворителей в составе лекарственных средств.

Обратимая токсичность – способность вещества вызывать неблагоприятные эффекты, исчезающие после прекращения его действия.

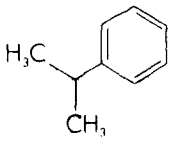
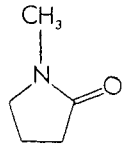
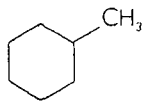
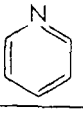
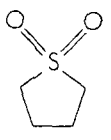
Предполагаемый канцероген, воздействующий на людей - вещество, для которого не найдено эпидемиологического доказательства канцерогенеза, но при этом имеются положительные данные изучения генотоксичности и очевидные доказательства канцерогенеза на грызунах.

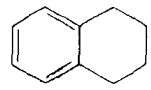
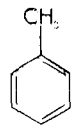
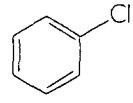
Тератогенность – способность вещества вызывать структурные пороки развития эмбриона при его приеме в период беременности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. РАСТВОРИТЕЛИ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В ДИРЕКТИВУ

Растворитель	**Другие названия**	**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	$CH_3[CH_2]_3OH$	Класс 3
2-Бутанол	*втор*-Бутиловый спирт Бутан-2-ол	$CH_3CH_2CH(OH)CH_3$	Класс 3
Бутилацетат	Уксусной кислоты бутиловый эфир	$CH_3COO[CH_2]_3CH_3$	Класс 3
трет-Бутилметиловый эфир	2-Метокси-2-метилпропан	$(CH_3)_3COCH_3$	Класс 3
Гексан	*н*-Гексан	$CH_3[CH_2]_4CH_3$	Класс 2
Гептан	*н*-Гептан	$CH_3[CH_2]_5CH_3$	Класс 3
N,N-Диметилацетамид	ДМА	$CH_3CON(CH_3)_2$	Класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан Метилсульфоксид ДМСО	$(CH_3)_2SO$	Класс 3
N,N-Диметилформамид	ДМФ	$HCON(CH_3)_2$	Класс 2
1,2-Диметоксиэтан	Диметиловый эфир этиленгликоля Моноглайм Диметилцеллосолв	$H_3COCH_2CH_2OCH_3$	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	CH_2ClCH_2Cl	Класс 1
1,1-Дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен Винилиденхлорид	$H_2C{=}CCl_2$	Класс 1
1,2-Дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен Ацителендихлорид	$ClHC{=}CHCl$	Класс 2
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH_2CH(CH_3)_2$	Класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH(CH_3)_2$	Класс 3
Ксилол[*]	Диметилбензол		Класс 2

[*] *обычно содержит 60 % м-ксилола, 14 % п-ксилола, 9 % о-ксилола с 17 % этилбензола.*

Кумол	Изопропилбензол (1-Метилэтил)бензол		Класс 3
Метанол	Метиловый спирт	CH_3OH	Класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	CH_3COOCH_3	Класс 3
3-Метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт Изопентиловый спирт 3-Метилбутан-1-ол	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	Класс 3
Метилбутилкетон	2-Гексанон Гексан-2-он	$CH_3[CH_2]_3COCH_3$	Класс 2
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он 4-Метил-2-пентанон МИБК	$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$	Класс 3
N-Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он 1-Метил-2-пирролидинон		Класс 2
2-Метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт 2-Метилпропан-1-ол	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	Класс 3
Метилциклогексан	Циклогексилметан		Класс 2
Метилэтилкетон	2-Бутанон МЭК Бутан-2-он	$CH_3CH_2COCH_3$	Класс 3
2-Метоксиэтанол	Метилцелосолв	$CH_3OCH_2CH_2OH$	Класс 2
Муравьиная кислота		$HCOOH$	Класс 3
Нитрометан		CH_3NO_2	Класс 2
Пентан	*н*-Пентан	$CH_3[CH_2]_3CH_3$	Класс 3
1-Пентанол	Амиловый спирт Пентан-1-ол Пентиловый спирт	$CH_3[CH_2]_3CH_2OH$	Класс 3
Пиридин			Класс 2
1-Пропанол	Пропан-1-ол Пропиловый спирт	$CH_3CH_2CH_2OH$	Класс 3
2-Пропанол	Пропан-2-ол Изопропиловый спирт	$(CH_3)_2CHOH$	Класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH_2CH_2CH_3$	Класс 3
Сульфонал	Тетрагидротиофен-1,1-диоксид		Класс 2
Тетрагидрофуран	Тетраметиленоксид Оксациклопентан		Класс 2

Тетралин	1,2,3,4-Тетрагидронафталин		Класс 2
Толуол	Метилбензол		Класс 2
1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	Класс 1
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$HClC{=}CCl_2$	Класс 2
Углерода тетрахлорид	Тетрахлорметан	CCl_4	Класс 1
Уксусная кислота	Этановая кислота	CH_3COOH	Класс 3
Формамид	Метанамид	$HCONH_2$	Класс 2
Хлорбензол			Класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	$CHCl_3$	Класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		Класс 2
Этанол	Этиловый спирт	CH_3CH_2OH	Класс 3
Этилацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH_2CH_3$	Класс 3
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан 1,2-Этандиол	$HOCH_2CH_2OH$	Класс 2
Этиловый эфир	Диэтиловый эфир Этоксиэтан 1,1`-Оксибисэтан	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	Класс 3
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$HCOOCH_2CH_3$	Класс 3
2-Этоксиэтанол	Целлосолв	$CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$	Класс 2

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

А2.1: ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ОТ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИМИ ЛЕТУЧИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

Ряд остаточных растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, входит в перечень токсичных химических веществ в монографиях Критерия Здоровой Окружающей Среды (EHC) и Информационной Системы Интегрированного Риска (IRIS). Предметом деятельности таких организаций, как Международная программа по химической безопасности (IPCS), Управление по охране окружающей среды США (US EPA) и Управление по контролю продуктов питания и лекарств США (US FDA), является определение допустимого уровня действия химических веществ. Целью их является защита здоровья человека и охрана окружающей среды от возможного вредного воздействия химических соединений в течение продолжительного времени. Методы оценки максимальных пределов безопасности действия обычно основаны на долгосрочных исследованиях. В случае недоступности результатов долгосрочных исследований могут быть использованы данные краткосрочного изучения вместе с модификацией подхода, например путем применения более высоких значений коэффициентов корреляции. Подход, описанный в данном разделе, главным образом, относится к долгосрочным или продолжающимся в течение жизни воздействиям на население таких факторов, как атмосфера, продукты питания, питьевая вода и другие.

А2.2: ОСТАТОЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Пределы действия остаточных растворителей, установленные в настоящей директиве, основаны на ме-

тодологиях и данных по токсичности, приведенных в документах EHC и IRIS. Однако при установлении пределов действия должны быть приняты во внимание следующие предположения в отношении остаточных растворителей, используемых в процессе синтеза, а также в составе лекарственных средств:

1. Лекарственные препараты для лечения или профилактики заболеваний применяют лишь пациенты (не основная часть населения).

2. Предположение о воздействии рассматриваемого фактора на пациента в течение всей его жизни для большинства лекарственных средств не вполне соответствует истине, но может быть использовано в качестве рабочей гипотезы для снижения риска для здоровья человека.

3. Остаточные растворители являются необходимыми компонентами в фармацевтическом производстве и зачастую могут входить в состав лекарственных препаратов.

4. Остаточные растворители не должны превышать рекомендуемые пределы содержания, за исключением особых обстоятельств.

5. Данные токсикологических исследований, применяемых для установления допустимого уровня содержания остаточных растворителей, должны быть обобщены с использованием соответствующих документов, аналогичных описанным, например, в Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) и Красной Книге FDA.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Для оценки риска канцерогенных растворителей первого класса наиболее подходящим является метод Гейлора-Коделла[3]. При установлении пределов воздействия растворителей экстраполяцию с применением математических моделей используют лишь при наличии достоверных данных по канцерогенности. Пределы воздействия растворителей первого класса должны быть определены с использованием высоких значений коэффициента корреляции (например, от 10 000 до 100 000) для уровня ненаблюдаемого эффекта (УННЭ). Обнаружение и количественное определение этих растворителей должно проводиться с помощью апробированных методик анализа.

Допустимые пределы воздействия растворителей второго класса, указанные в настоящей директиве, были установлены путем расчета значений PCB в соответствии с методикой определения пределов содержания в лекарственных препаратах[4] и методом, утвержденным IPCS для оценки риска химических соединений здоровью человека[5]. Данные методы аналогичны методам, используемым US EPA (IRIS), US FDA (Красная Книга) и другим. Приведенный ниже метод дает наилучшее понимание о происхождении значений PCB. При использовании значений PCB, представленных в таблицах раздела 4 настоящего документа, выполнение расчетов не представляется необходимым.

В большинстве исследований на животных величину PCB определяют по уровню ненаблюдаемого эффекта (УННЭ) или минимальному уровню наблюдаемого эффекта (МУНЭ) по формуле:

$$PCB = \frac{\text{УННЭ} \cdot \text{масса тела}}{F_1 \cdot F_2 \cdot F_3 \cdot F_4 \cdot F_5} \quad (1)$$

Значения PCB предпочтительно рассчитывать из значений УННЭ, в случае их отсутствия могут быть использованы значения МУНЭ. Приведенные в формуле коэффициенты корреляции, предназначенные для экстраполяции на людей данных по безопасности, полученных в испытаниях на животных, аналогичны «коэффициентам неопределенности»[5] и «коэффициентам корреляции» или «коэффициентам безопасности», используемым в материалах журнала «Фармакопейный Форум». Для всех расчетов независимо от способов введения лекарственного средства допускается, что систематическое действие составляет 100 %.

Различают следующие виды коэффициентов корреляции:

F_1 – коэффициент экстраполяции данных испытаний между различными видами.

$F_1 = 2$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на собаках;

$F_1 = 2.5$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на кроликах;

$F_1 = 3$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на обезьянах;

$F_1 = 5$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на крысах;

$F_1 = 10$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на других животных;

$F_1 = 12$ для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на мышах.

F_1 учитывает относительную площадь поверхности,

[3] *Gaylor D.W., Kodell R.L. Linear interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substances//J. Environ. Pathology. – 1980. – No. 4. – P. 305.*

[4] *Pharmacopoeial Forum. – 1989. Nov-Dec.*

[5] *Environmental Health Criteria. – 1994. – WHO. – 170.*

представляющей собой отношение массы тела испытуемых видов животных к массе тела человека. Площадь поверхности (S) вычисляют по формуле:

$$S = km^{0.67} \quad (2)$$

где
m – масса тела;
k – постоянная, равная 10.
Массы тел животных, используемые в данной формуле, приведены в таблице А3.-1.

Таблица А3.-1. – Показатели, использованные в расчетах в настоящем документе

Показатель	**Значение**
Масса тела крысы	425 г
Масса тела беременной крысы	330 г
Масса тела мыши	28 г
Масса тела беременной мыши	30 г
Масса тела морской свинки	500 г
Масса тела макаки-резус	2.5 кг
Масса тела кролика (беременного или небеременного)	4 кг
Масса тела гончей собаки	11.5 кг
Дыхательный объем крысы	290 л/день
Дыхательный объем мыши	43 л/день
Дыхательный объем кролика	1440 л/день
Дыхательный объем морской свинки	430 л/день
Дыхательный объем человека	28800 л/день
Дыхательный объем собаки	9000 л/день
Дыхательный объем обезьяны	1150 л/день
Объем водопотребления мыши	5 мл/день
Объем водопотребления крысы	30 мл/день
Объем потребления пищи крысой	30 г/день

F_2 – коэффициент индивидуальной изменчивости. Значение коэффициента, равное 10, в основном, применяется для всех органических растворителей и использовано в настоящей директиве.
F_3 – переменный коэффициент, используемый для исследования токсичности при краткосрочном воздействии.
F_3 = 1 для исследований в течение периода, равного по меньшей мере половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов и кроликов, 7 лет для кошек, собак и обезьян);
F_3 = 1 для исследований репродуктивной токсичности, охватывающих весь период органогенеза;
F_3 = 2 для исследований в течение 6 месяцев на грызунах и других особях или в течение 3.5 лет не на грызунах;
F_3 = 5 для исследований в течение 3 месяцев на грызунах или в течение 2 лет не на грызунах;
F_3 = 10 для исследований в течение более коротких сроков.
Во всех случаях в исследованиях в течение определенного периода времени должно быть использовано наибольшее значение коэффициента, например, значение, равное 2 для исследований в течение 9 месяцев на грызунах.
F_4 – коэффициент, применяемый в исследованиях высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности. При изучении репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:
F_4 = 1 для исследований эмбриотоксичности, связанной с материнской токсичностью.
F_4 = 5 для исследований эмбриотоксичности, не связанной с материнской токсичностью.
F_4 = 5 для исследований тератогенного эффекта, связанного с материнской токсичностью.
F_4 = 10 для исследований тератогенного эффекта, не связанного с материнской токсичностью.
F_5 – переменный коэффициент, используемый в случае неустановленного уровня ненаблюдаемого эффекта (УННЭ).

При наличии лишь величины МУНЭ могут быть использованы значения коэффициента от 1 до 10 в зависимости от вида токсичности.

Допускается, что масса тела взрослого человека любого пола равна 50 кг. Такая относительно низкая масса обусловливает дополнительное введение коэффициента безопасности для равенства со стандартной массой тела 60 кг или 70 кг, часто используемой в расчетах подобного типа. Установлено наличие некоторой части взрослых пациентов, масса которых меньше 50 кг, что требует введения коэффициентов безопасности для определения величины РСВ. При наличии растворителя в составе лекарственного средства, в особенности предназначенного для использования в педиатрии, следует проводить перерасчет значений РСВ для более низкой массы тела.

Применение формулы (1) может быть рассмотрено на примере изучения токсичности ацетонитрила на мышах[6]. Вычисленное значение УННЭ составляет 50.7 мг·кг$^{-1}$·сутки$^{-1}$. Значение РСВ для ацетонитрила в данном случае рассчитывают следующим образом:

[6] *Pharmeuropa. – 1997. – Vol. 9., No. 1. – Supplement. – P. S24.*

$$РСВ = \frac{50.7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сутки}^{-1} \cdot 50 \text{ кг}}{12 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1} = 4.22 \text{ мг} \cdot \text{сутки}$$

где

F_1 = 12 для экстраполяции на людей данных, полученных в испытаниях на мышах;

F_2 = 10 для индивидуальной изменчивости;

F_3 = 5, так как период исследований составлял лишь13 недель;

F_4 = 1 ввиду отсутствия высокой токсичности;

F_5 = 1 для неустановленного уровня ненаблюдаемого эффекта.

При ингаляционных исследованиях для преобразования концентрации газов, выраженной в млн$^{-1}$, в единицы мг/л или мг/м^3 используется уравнение идеального газа $PV = nRT$. Результаты изучения репродуктивной токсичности на крысах при вдыхании углерода тетрахлорида (молекулярная масса 153.84) опубликованы в статье[7].

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \cdot 10^{-6} \text{ атм} \cdot 153840 \text{ мг} \cdot \text{моль}^{-1}}{0.082 \text{ л} \cdot \text{атм} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ мг}}{24.45 \text{ л}} = 1.89 \text{ мг/л}$$

Для пересчета результата в единицах мг/м^3 используют соотношение 1000 литров = 1 м^3.

[7] *Pharmeuropa. – 1997. – Vol. 9., No. 1. – Supplement. – P. S9.*

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ophthalmica

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные лекарственные средства представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и/или конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок.

Контейнеры для глазных лекарственных средств должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1.* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2.* и подразделы).

Глазные лекарственные средства могут быть классифицированы как:
- глазные капли;
- глазные примочки;
- порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек;
- глазные мягкие лекарственные средства;
- глазные вставки.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке глазных лекарственных средств, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов»* (*5.1.3*).

Глазные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями раздела *«Методы приготовления стерильных продуктов»* (*5.1.1*).

При производстве глазных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (*2.6.1*). Глазные лекарственные средства должны выдерживать испытания на стерильность. Аппликаторы, прилагаемые отдельно, также должны выдерживать испытания на стерильность. Их извлекают из контейнера в асептических условиях и помещают в емкость с питательной средой до полного погружения. Инкубацию посевов и оценку результатов проводят в соответствии с требованиями статьи *«Стерильность»*.

Номинальная масса или объем (*2.9.28*). Жидкие или мягкие глазные лекарственные средства, выпускаемые в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям испытания.

ХРАНЕНИЕ

В стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия при отсутствии других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают название каждого антимикробного консерванта.

Глазные капли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные капли представляют собой стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз.

Глазные капли могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимой тоничности или вязкости, создания или стабилизации значения pH, увеличения растворимости действующих веществ, обеспечения стабильности лекарственного средства. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства и оказывать чрезмерного местного раздражения.

Водные лекарственные средства, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать подходящие антимикробные консерванты в необходимых концентрациях, за исключением тех случаев, когда сам препарат обладает достаточным антимикробным действием. Выбранные антимикробные консерванты должны быть совместимы с другими ингредиентами препарата и сохранять эффективность в течение всего периода использования глазных капель.

Если глазные капли не содержат антимикробных консервантов, они должны быть упакованы преимущественно в однодозовые контейнеры. Глазные капли,

предназначенные для использования при хирургических процедурах, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться в однодозовых контейнерах.

Глазные капли, представляющие собой растворы, в соответствующих условиях наблюдения должны быть практически прозрачными и практически свободными от частиц.

Глазные капли в виде суспензий могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, которая должна быть достаточно стабильной и обеспечивать необходимую дозу при введении.

Препараты в многодозовых контейнерах выпускают в таких контейнерах, которые позволяют дозировать по каплям. Контейнер должен содержать не более 10 мл препарата при отсутствии других указаний в частной статье.

ИСПЫТАНИЯ

Размер частиц. При отсутствии других указаний в частной статье, глазные капли в виде суспензий должны выдерживать следующее испытание: определенное количество суспензии вносят в счетную камеру или с помощью микропипетки наносят на предметное стекло и просматривают под микроскопом площадь, соответствующую 10 мкг твердого действующего вещества. Вначале образец просматривают при малом увеличении (например, х 50), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем производят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от х 200 до х 500). Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого действующего вещества, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, и из них не более двух частиц с максимальным размером более 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм.

МАРКИРОВКА

На этикетке многодозовых контейнеров указывают срок хранения препарата после вскрытия контейнера. Этот срок не должен превышать четырех недель при отсутствии других указаний в частной статье.

Глазные примочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные примочки представляют собой стерильные водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаз.

Глазные примочки могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимой тоничности, вязкости, создания или стабилизации необходимого значения pH. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства и не оказывать чрезмерного местного раздражения.

Глазные примочки, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать подходящие антимикробные консерванты в необходимых концентрациях, за исключением тех случаев, когда сам препарат обладает достаточным антимикробным действием. Выбранные антимикробные консерванты должны быть совместимы с другими ингредиентами препарата и сохранять эффективность в течение всего периода использования глазных примочек.

Если глазные примочки не содержат антимикробных консервантов, они должны быть упакованы в однодозовые контейнеры. Глазные примочки, предназначенные для использования при хирургических процедурах и для оказания первой медицинской помощи, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться только в контейнерах для одноразового использования.

Глазные примочки в соответствующих условиях наблюдения должны быть практически прозрачными и практически свободными от частиц. Многодозовый контейнер должен содержать не более 200 мл глазной примочки при отсутствии других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– для однодозовых контейнеров – содержимое должно использоваться только один раз;
– для многодозовых контейнеров – срок хранения препарата после вскрытия контейнера. Этот срок не должен превышать четырех недель при отсутствии других указаний в частной статье.

Порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек, выпускаемые в сухих, стерильных формах, перед применением растворяют или суспендируют в соответствующем растворителе.

Порошки могут содержать вспомогательные вещества, например, для увеличения растворимости или диспер-

гируемости, предотвращения слипания, обеспечения необходимой тоничности, создания или стабилизации необходимого значения pH или обеспечения стабильности лекарственного средства.

После растворения или диспергирования в указанной жидкости полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к глазным каплям или глазным примочкам.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, B).* Порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5).* Порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания действующего вещества предусмотрено для всех действующих веществ.

Глазные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные мягкие лекарственные средства представляют собой однородные, стерильные мази, кремы или гели, предназначенные для нанесения на конъюнктиву. Они содержат одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе.

Глазные мягкие лекарственные средства должны соответствовать требованиям монографии *«Мягкие лекарственные средства для местного применения»*. Основа не должна раздражать конъюнктиву.

Глазные мягкие лекарственные средства упаковывают в стерильные, необратимо сжимаемые, мелкоемкие тубы со встроенным или приложенным наконечником. Содержимое тубы должно быть не более 5 г. Тубы должны быть плотно укупорены, чтобы предотвращать микробное загрязнение. Глазные мягкие лекарственные средства могут также выпускать в специально предназначенных однодозовых контейнерах. Не допускается микробная контаминация контейнеров или наконечников тубы с формой, облегчающей применение.

ИСПЫТАНИЯ

Размер частиц. Глазные мягкие лекарственные средства, содержащие диспергированные твердые частицы, должны выдерживать следующее испытание: пробу, содержащую не менее 10 мкг твердого действующего вещества, осторожно наносят тонким слоем и просматривают под микроскопом всю площадь образца. Вначале образец просматривают при малом увеличении (например, x 50), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем производят измерения этих частиц при большем увеличении (например, от x 200 до x 500). Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого действующего вещества, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, и из них не более двух частиц с максимальным размером более 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм.

Глазные вставки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Глазные вставки представляют собой стерильные твердые или мягкие лекарственные средства соответствующего размера и формы, предназначенные для вставки в конъюнктивальный мешок. Они обычно состоят из матрицы, в которую включено действующее вещество, или действующее вещество окружено мембраной, контролирующей скорость высвобождения. Действующее вещество должно быть достаточно растворимо в физиологической жидкости и высвобождаться в течение определенного периода времени.

Каждая глазная вставка выпускается в индивидуальном стерильном контейнере.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве глазных вставок, выбранный метод должен обеспечивать соответствующее протекание процесса растворения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6).* Если необходимо, определение проводят в соответствии с требованиями раздела *«Однородность содержания действу-*

ющего вещества в единице дозированного лекарственного средства», используя тест А.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:
– общее количество действующего вещества в одной вставке;
– дозу, высвобождаемую за единицу времени.

ПРОИЗВОДСТВО

В некоторых случаях для обеспечения стабильности *глазных капель, они могут выпускаться* в сухой стерильной форме, которая непосредственно перед использованием растворяется или суспендируется в предписанной стерильной жидкости.

При производстве глазных капель применяют стерильные растворители: воду для инъекций, изотонические и буферные растворы, масла и др.

В качестве стабилизаторов, консервантов, пролонгаторов и других вспомогательных веществ используют: натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия дигидрофосфат и натрия гидрофосфат, кислоту борную, кислоту сорбиновую, метил- и пропилпарагидроксибензоаты, бензалкония хлорид, производные целлюлозы и др.

Обычно глазные капли должны быть изотоничны слезной жидкости.

Допускается производство растворов, осмоляльность (осмолярная концентрация) которых находится в пределах осмоляльности (осмолярной концентрации) 0.6 - 2 % раствора натрия хлорида.

ИСПЫТАНИЯ

Глазные капли контролируют по следующим показателям качества:
– *описание;*
– подлинность;
– прозрачность;
– цветность;
– pH;
– объем содержимого упаковки (для многодозовых контейнеров);
– стерильность;
– механические включения;
– осмоляльность (осмолярная концентрация);
– количественное определение;
– показатель «Родственные примеси» определяют в случаях, когда он обоснован.

Для однодозовых глазных капель контролируют однородность дозирования.

Для глазных капель в виде суспензий дополнительно контролируют размер частиц.

Для глазных капель, содержащих метилцеллюлозу или подобные вещества, дополнительно контролируют вязкость.

Для глазных средств, содержащих антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, метил- и пропилпарагидроксибензоаты и др.) проводят испытания подлинности и их количественное определение.

pH. Определяют для глазных средств, за исключением масляных растворов. Оптимальным значением pH является 7.4, что соответствует pH слезной жидкости.

Если действующие вещества лекарственного средства при указанном значении pH не стабильны или плохо растворяются, значение pH может отличаться от оптимального и должно находиться в пределах от 3.5 до 8.5.

Однородность дозирования. *(2.9.6, A).* При отсутствии других указаний в частной статье глазные *капли в* однодозовых контейнерах должны выдерживать требования раздела «*Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства*».

Количественное определение. Содержание действующих веществ указывают в граммах, миллиграммах и единицах действия в 1 мл препарата, которое должно составлять 90-110 % от содержания, указанного в разделе «Состав», при отсутствии других указаний в частной статье.

УПАКОВКА

Контейнеры должны обеспечивать герметичность, стерильность, стабильность и удобство дозирования препарата при применении.

ХРАНЕНИЕ

В прохладном, защищенном от света месте, при отсутствии других указаний в частных статьях.

Глазные мягкие лекарственные средства дополнительно контролируют по следующим показателям качества: масса содержимого контейнера, герметичность контейнера.

Для глазных мазей, основы которых содержат триглицериды жирных кислот, дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа.

ГРАНУЛЫ

Granulata

Требования к гранулам, используемым для приготовления растворов или суспензий для орального применения, приведены в монографии «Жидкие лекарственные средства для орального применения». Требования данной монографии не распространяются на гранулы для применения в ветеринарии, при отсутствии других указаний в частной статье.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы – лекарственная форма, состоящая из твердых сухих, достаточно прочных агрегатов частиц порошка. Гранулы предназначены для приема внутрь: для глотания, разжевывания, растворения, диспергирования в воде или в другой подходящей жидкости перед применением.

Гранулы содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них. При необходимости, используют красители и ароматизаторы, разрешенные к медицинскому применению.

Гранулы выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах. Каждую дозу гранул из многодозового контейнера получают с помощью соответствующего приспособления для отмеривания предписанного количества. При однодозовой фасовке каждая доза упакована в индивидуальный контейнер, например, пакетик, бумажный пакет или флакон.

Контейнеры для гранул должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1.* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2.* и подразделы) при отсутствии других указаний в частной статье.

Гранулы могут быть классифицированы как:
- гранулы «шипучие»;
- гранулы, покрытые оболочкой;
- гранулы кишечнорастворимые;
- гранулы с модифицированным высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации гранул должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6, B*). Гранулы в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, при отсутствии других указаний в частной статье. Для гранул, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Гранулы в однодозовых контейнерах, за исключением гранул, покрытых оболочкой, должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Однородность массы препарата в одной дозе многодозового контейнера (*2.9.27*). Гранулы, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны соответствовать требованиям статьи.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренных контейнерах, или, если лекарственное средство содержит летучие вещества или содержимое должно быть необходимым образом защищено, – в воздухонепроницаемых контейнерах.

Гранулы «шипучие»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы «шипучие» – гранулы без оболочки, главным образом содержащие кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида. Они предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Одну дозу гранул «шипучих» помещают в стакан с 200 мл *воды Р* при температуре от 15 °С до 25 °С; выделяются многочисленные пузырьки газа. Гранулы считают распавшимися, если после прекращения выделения газа они или растворились, или диспергировались в воде. Повторяют процедуру

на пяти других дозах. Гранулы выдерживают испытание, если каждая из шести доз распадается в течение не более 5 мин.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемых контейнерах.

Гранулы, покрытые оболочкой

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы, покрытые оболочкой, – лекарственные средства в многодозовых контейнерах, обычно состоящие из гранул, покрытых одним или несколькими слоями из смеси различных вспомогательных веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

Вещества, используемые для получения оболочки, обычно наносят в виде раствора или суспензии в условиях, в которых происходит испарение растворителя.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение *(2.9.3)*. Испытание может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Гранулы с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы с модифицированным высвобождением – гранулы, покрытые оболочкой или без оболочки, полученные с использованием специальных вспомогательных веществ или специальных способов, которые отдельно или вместе предназначены для изменения скорости, места или времени высвобождения действующего вещества или веществ.

Гранулы с модифицированным высвобождением включают гранулы с длительным и замедленным высвобождением действующего вещества или веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение *(2.9.3)*. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Гранулы кишечнорастворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулы кишечнорастворимые – гранулы с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующие вещества в кишечном соке. Это достигается покрытием гранул материалом, устойчивым к желудочному соку, или другими подходящими способами.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, которое подтверждает, что технология обеспечивает необходимое высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение *(2.9.3)*. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Гранулы контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- подлинность;
- размер гранул;
- потеря в массе при высушивании;
- распадаемость;
- растворение;
- однородность массы*;
- однородность содержания;
- масса содержимого контейнера (для гранул в многодозовых контейнерах);

**Испытание на однородность массы не требуется, если предусмотрено испытание однородности содержания для всех действующих веществ.*

- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

Распадаемость *(2.9.1)*. Определение проводят из навески 0.5 г с использованием сетки размером 0.5 мм; гранулы должны распадаться в течение не более 15 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

Размер гранул *(2.9.12)*. Определение проводят в соответствии с требованиями раздела *«Ситовой анализ»*. Размер гранул должен соответствовать требованиям, указанным в частной статье. Обычно он находится в пределах от 0.2 до 3.0 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5 %.

Растворение. Для гранул в многодозовых контейнерах для испытания отбирают шесть проб, содержащих одну дозу в каждой пробе.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы.

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Preparationes liquida peroraliae

Требования данной монографии не распространяются на жидкие лекарственные средства для орального применения, используемые в ветеринарии, при отсутствии других указаний.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие лекарственные средства для орального применения обычно представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе. Некоторые жидкие лекарственные средства для орального применения могут состоять только из жидких действующих веществ (оральные жидкости).

Некоторые лекарственные средства для орального применения готовят путем разведения жидких концентратов или из порошков, или гранул для приготовления оральных растворов, или суспензий, оральных капель или сиропов с помощью соответствующего растворителя.

Растворитель для приготовления лекарственных средств для орального применения выбирают в соответствии с природой действующего вещества или веществ и обеспечивания необходимых органолептических характеристик в соответствии с предназначенным применением.

Жидкие лекарственные средства для орального применения могут содержать подходящие антимикробные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества, обеспечивающие диспергирование, суспендирование, а также загустители, эмульгаторы, вещества, предназначенные для создания или стабилизации необходимого значения pH, для обеспечения смачивания и растворимости, стабилизаторы, ароматизаторы, вкусовые добавки и красители, разрешенные к медицинскому применению.

Эмульсии могут расслаиваться, однако при взбалтывании должны легко восстанавливаться. Суспензии могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при приёме.

Контейнеры для жидких лекарственных средств орального применения должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (3.1. и подразделы) и *«Контейнеры»* (3.2. и подразделы).

Жидкие лекарственные средства для орального применения классифицируют как:
- оральные растворы, эмульсии и суспензии;
- порошки и гранулы для приготовления оральных растворов и суспензий;
- оральные капли;
- порошки для приготовления оральных капель;
- сиропы;
- порошки и гранулы для приготовления сиропов.

ПРОИЗВОДСТВО

Для жидких лекарственных средств, предназначенных для орального применения, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов»* (5.1.3).

При производстве, упаковке, хранении и реализации жидких лекарственных средств для орального применения должны быть предприняты меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту, в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (5.1.4).

При производстве жидких лекарственных средств для орального применения, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, B).* При отсутствии других указаний в частной статье, жидкие лекарственные средства в виде суспензий в однодозовых контейнерах должны выдерживать следующее испытание: после взбалтывания освобождают каждый контейнер как можно полнее и проводят определение содержания действующего вещества. Указанные суспензии должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства.

Однородность массы. Жидкие лекарственные средства в виде растворов или эмульсий в однодозовых контейнерах должны выдерживать следующее испы-

тание. Освобождают каждый из 20 контейнеров как можно полнее и взвешивают содержимое каждого контейнера. Определяют среднюю массу содержимого. Масса содержимого не более чем двух контейнеров может отклоняться более чем на 10 % от средней массы и масса содержимого ни одного контейнера не должна отклоняться более чем на 20 %.

Доза и однородность дозирования капель для орального применения. Количество капель, соответствующее одной дозе, с помощью входящего в комплект упаковки капающего или дозирующего устройства помещают в мерный цилиндр. Скорость капания не должна превышать двух капель в секунду. 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.

Номинальная масса или объем *(2.9.28)*. Жидкие лекарственные средства для орального применения, выпускаемые в однодозовых контейнерах, должны соответствовать требованиям.

Однородность массы препарата в одной дозе многодозового контейнера *(2.9.27)*. Жидкие лекарственные средства для орального применения, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны соответствовать требованиям.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– название всех антимикробных консервантов.

Оральные растворы, эмульсии и суспензии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Оральные растворы, эмульсии и суспензии выпускают в одно- или многодозовых контейнерах. Каждая доза из многодозового контейнера применяется с помощью дозирующего устройства, предназначенного для измерения предписанного объема. Обычно дозирующее устройство представляет собой ложку или стаканчик вместимостью 5 мл или кратное ему, или шприц для других объемов.

Порошки и гранулы для приготовления оральных растворов и суспензий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и гранулы для приготовления растворов и суспензий для орального применения в основном соответствуют определениям, приведенным в монографиях *«Порошки для орального применения»* или *«Гранулы»*.

Они могут содержать также вспомогательные вещества, способствующие диспергированию или растворению или предотвращающие слипание.

После растворения или суспендирования они должны удовлетворять требованиям, предъявляемым к растворам и суспензиям для орального применения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, B)*. Порошки и гранулы в однодозовом контейнере с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Для порошков и гранул, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5)*. Порошки и гранулы в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– способ приготовления раствора или суспензии;
– условия и срок хранения после приготовления.

Оральные капли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Оральные капли представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, применяемые в малых объемах, таких как, например, капли с помощью дозирующего устройства.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают количество капель в одном миллилитре или в одном грамме препарата, если доза измеряется в каплях.

Порошки для приготовления оральных капель

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления оральных капель соответствуют определениям, описанным в монографии *«Порошки для орального применения»*. Они могут содержать вспомогательные вещества, способствующие растворению или суспендированию в описанной жидкости или предотвращающие слипание.

После растворения или суспендирования полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к оральным каплям.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, В)*. Порошки для приготовления оральных капель в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5)*. Порошки для приготовления оральных капель в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания действующего вещества предусмотрено для всех действующих веществ.

Сиропы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сиропы представляют собой водные лекарственные средства, характеризующиеся сладким вкусом и вязкой консистенцией. Сиропы могут содержать сахарозу в концентрации не менее 45 % *(м/м)*. Сладкий вкус сиропу могут придавать также полиолы или другие подсластители. Обычно сиропы содержат ароматические или другие вкусовые добавки.

Каждая доза из многодозового контейнера применяется с помощью дозирующего устройства, предназначенного для измерения предписанного объема. Обычно дозирующее устройство представляет собой ложку или стаканчик вместимостью 5 мл или кратное ему.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают название и концентрацию полиола или подсластителей.

Порошки и гранулы для приготовления сиропов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и гранулы для приготовления сиропов соответствуют определениям, описанным в монографиях *«Порошки для орального применения»* или *«Гранулы»* .

Они могут содержать вспомогательные вещества, способствующие растворению.

После растворения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к сиропам.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, В)*. Порошки и гранулы для приготовления сиропов в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5)*. Порошки и гранулы для приготовления сиропов в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания действующего вещества предусмотрено для всех действующих веществ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К жидким лекарственным средствам для орального применения относят также сиропы, настойки и экстракты для орального применения.

ИСПЫТАНИЯ

Жидкие лекарственные средства для орального применения обычно контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- pH;
- родственные примеси;
- объём содержимого контейнера;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы.

Для вязких жидких лекарственных средств для орального применения дополнительно контролируют плотность и вязкость.

Для жидких лекарственных средств для орального применения в виде суспензий дополнительно контролируют устойчивость суспензии.

Количественное определение. Содержание определяемых веществ обычно указывают в граммах или единицах действия (ЕД) в 1 мл или в одной дозе препарата.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно указывают:
- название действующих веществ и антимикробных консервантов;
- содержание действующих веществ в дозе или в объеме;
- для эмульсий и суспензий – время взбалтывания препарата перед употреблением.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать стабильность и удобство дозирования препарата при применении.

Сиропы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Густые, прозрачные жидкости, содержащие одно или более действующих веществ, растворённых в концентрированных водных растворах сахарозы или других сахаров. При необходимости к сиропам прибавляют антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, ароматизаторы, вкусовые добавки и др. вспомогательные вещества.

Порошки и гранулы для приготовления оральных растворов и суспензий

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы.

КАПСУЛЫ

Capsulae

Требования данной монографии не обязательны для лекарственных средств в капсулах, предназначенных к применению не оральным, а другим способом. Требования к таким лекарственным средствам приведены в других монографиях, например, «Лекарственные средства для ректального применения» или «Лекарственные средство для вагинального применения».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы – твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости, обычно капсула содержит одну дозу действующего вещества. Капсулы предназначены для орального применения.

Оболочку капсулы изготавливают из желатина или других веществ. Консистенция оболочки может быть обеспечена путем прибавления таких веществ, как глицерин или сорбит. В состав оболочки могут входить такие вспомогательные вещества, как поверхностно-активные вещества, непрозрачные наполнители, антимикробные консерванты, подсластители, красители, разрешенные к медицинскому применению, ароматизаторы и др. Поверхность капсул может быть маркирована.

Содержимое капсул может быть твердым, жидким или пастообразным. Оно состоит из одного или более действующих веществ и вспомогательных веществ, таких как растворители, разбавители, смазывающие и разрыхляющие вещества и др., или без вспомогательных веществ. Содержимое капсулы не должно разрушать оболочку. Однако оболочка под воздействием пищеварительных соков должна разрушаться и высвобождать содержимое капсулы.

Там, где это необходимо, контейнеры для капсул должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы).

Капсулы могут быть классифицированы как:
- капсулы твердые;
- капсулы мягкие;
- капсулы кишечнорастворимые;
- капсулы с модифицированным высвобождением;
- облатки.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации капсул должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6, B*). Капсулы с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от массы содержимого должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Если лекарственная форма содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Капсулы должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение (*2.9.3*). Испытание может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

ХРАНЕНИЕ

При температуре не выше 30 °С.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают название всех входящих в состав антимикробных консервантов.

Капсулы твердые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы твердые имеют оболочку, состоящую из двух предварительно изготовленных частей цилиндрической формы, один конец каждой части закруглен и закрыт, а другой конец открыт.

ПРОИЗВОДСТВО

Действующее вещество или вещества, обычно в твердом состоянии (в виде порошка или гранул) засыпают в одну из частей оболочки, которую плотно закрывают второй частью. Надежность закрытия капсулы может быть усилена соответствующими средствами.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.1)*. Твердые капсулы должны выдерживать испытание распадаемости таблеток или капсул. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. Если указано в частной статье, в качестве жидкой среды может быть использована *0.1 М кислота хлороводородная* или *искусственный желудочный сок Р*. Если капсула всплывает на поверхность воды, следует использовать диск. Прибор включают на 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье и исследуют состояние капсул. Испытание считают выдержанным, если распались все 6 капсул.

Капсулы мягкие

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы мягкие обычно имеют более толстую оболочку, чем твердые капсулы. Оболочка состоит из одной части и имеет различные формы.

ПРОИЗВОДСТВО

Мягкие капсулы обычно изготавливают, заполняют и запечатывают в одной технологической стадии, но для экстемпорального применения оболочка может быть изготовлена предварительно. Материал оболочки может содержать действующее вещество.

Жидкости могут быть заключены в капсулу непосредственно; твердые вещества обычно растворяют или диспергируют в подходящем растворителе для образования раствора или суспензии почти пастообразной консистенции.

Возможна частичная миграция составных компонентов содержимого капсулы в оболочку и наоборот, обусловленная природой контактирующих материалов и поверхностей.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.1)*. Мягкие капсулы должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток или капсул. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. Если указано в частной статье, в качестве жидкой среды может быть использована *0.1 М кислота хлороводородная* или *искусственный желудочный сок Р*. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Жидкие лекарственные вещества, распределенные в мягкой капсуле, могут обволакивать диск; в таком случае или при указании в частной статье, использование дисков исключают. Прибор включают на 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье и исследуют состояние капсул. Если капсулы не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих 6 капсулах без дисков. Испытание считают выдержанным, если распались все 6 капсул.

Капсулы с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы с модифицированным высвобождением – твердые или мягкие капсулы, которые имеют в составе содержимого или оболочки, или в том и другом одновременно специальные вспомогательные вещества, или изготовленные специальными методами, которые предназначены для изменения скорости, места или времени высвобождения действующего вещества или веществ.

Капсулы с модифицированным высвобождением включают капсулы с длительным и замедленным высвобождением действующего вещества или веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

Капсулы кишечнорастворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Капсулы кишечнорастворимые – капсулы с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующее вещество или вещества в кишечном соке. Они могут быть изготовлены путем покрытия твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой (кишечнорастворимые капсулы) или путем заполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой.

ПРОИЗВОДСТВО

Для капсул, заполненных гранулами или частицами с кислотоустойчивой оболочкой, проводят испытание,

подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.1)*. Для капсул с кишечнорастворимой оболочкой проводят определение распадаемости со следующими изменениями. В качестве жидкой среды используют *0.1 М кислоту хлороводородную* и включают прибор на 2 ч, при отсутствии других указаний в частной статье без дисков. Исследуют состояние капсул. Время устойчивости в кислой среде колеблется в зависимости от состава испытуемых капсул. Обычно оно составляет от 2 ч до 3 ч, но, в любом случае, оно должно быть не менее 1 ч. Ни одна из капсул не должна обнаруживать признаков распада или разрывов, через которые возможен выход содержимого. Кислоту заменяют *фосфатным буферным раствором с pH 6.8 Р*. Если указано в частной статье, 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). В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 1 ч и исследуют состояние капсул. Если капсулы не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на следующих 6 капсулах, без дисков. Испытание считают выдержанным, если распались все 6 капсул.

Растворение *(2.9.3)*. Для капсул, приготовленных из гранул или частиц, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Облатки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Облатки – твердые лекарственные средства с твердой оболочкой, содержащие одну дозу одного или более действующих веществ. Облатки получают из пресного теста, обычно приготовленной из рисовой муки. Облатки состоят из двух заранее изготовленных плоских цилиндрических частей. Перед применением облатки погружают в воду на несколько секунд, затем помещают на язык и проглатывают, запивая водой.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают способ приема облаток.

Твердые капсулы имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей – корпуса и крышечки. Обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров и обеспечивая «замок».

Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Твердые капсулы в зависимости от вместимости изготавливают восьми размеров – от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера). Номера капсул и соответствующая им вместимость приведены в таблице.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсулы, в мл	1.37	0.95	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21	0.13

Мягкие капсулы имеют сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без шва. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1.5 мл.

Оболочка мягких капсул может быть жесткой или эластичной в зависимости от содержания пластификаторов.

ИСПЫТАНИЯ

Капсулы контролируют по следующим показателям:
- описание оболочки и содержимого капсулы;
- идентификация;
- однородность массы;
- однородность содержания;
- родственные примеси;
- распадаемость;
- растворение;
- потеря в массе при высушивании или вода;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

Для мягких капсул, содержимое которых представляет собой масла или масляные растворы, допускается определение кислотного и пероксидного чисел.

Идентификация. Обязательна для всех действующих веществ и антимикробных консервантов, входящих в состав содержимого капсул.

Однородность содержания *(2.9.6)*. При отсутствии

других указаний в частной статье капсулы должны выдерживать требования раздела *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»*.

Количественное определение. При отсутствии других указаний в частной статье используют содержимое 20 капсул.

При отсутствии других указаний в частной статье отклонения в содержании действующих веществ должны составлять при дозировке менее 1 мг ± 15 %, от 1 мг до 10 мг – ± 10 %, от 10 мг до 100 мг – ± 7.5 % и от 100 мг и выше – ± 5 %.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Vaginalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для вагинального применения (вагинальные лекарственные средства) могут быть жидкими, мягкими или твердыми и предназначены для применения во влагалище с целью обеспечения местного действия. Они содержат одно или более действующих веществ в соответствующей основе.

При отсутствии других указаний, контейнеры для вагинальных лекарственных средств должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1.* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2.* и подразделы).

Лекарственные средства для вагинального применения могут быть классифицированы как:
- пессарии;
- вагинальные таблетки;
- вагинальные капсулы;
- вагинальные растворы, эмульсии и суспензии;
- таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий;
- мягкие лекарственные средства для вагинального применения;
- вагинальные пены;
- вагинальные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для вагинального применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6*). При отсутствии других указаний в частной статье, твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А - вагинальные таблетки или тест В - пессарии, вагинальные капсулы). Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствуют вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Номинальная масса или объем (*2.9.28*). Жидкие и мягкие лекарственные средства для вагинального применения, выпускаемые в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям.

Растворение (*2.9.3*). Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из твердых однодозовых лекарственных средств испытание может быть проведено, например, одним из способов, описанных в разделе *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм»*.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

Пессарии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пессарии – твердые однодозовые лекарственные средства. Они могут быть различной формы, обычно яйцевидной; по объему и консистенции должны соответствовать вагинальному применению.

Пессарии содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в соответствующей основе, которая может быть растворимой или диспергируемой в воде или плавящейся при температуре тела. При необходимости используют вспомогательные вещества, такие как, разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные вещества, смазывающие материалы, антимикробные консерванты и красители, разрешенные к медицинскому применению.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство пессариев обычно осуществляют методом формовки. При производстве пессариев следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц действующего вещества или веществ и его контроль. При необходимости действующее

вещество или вещества предварительно растирают и просеивают через соответствующее сито.

При изготовлении пессариев методом формовки лекарственную массу, достаточно сжиженную путем нагревания выливают в соответствующие формы. Пессарии затвердевают при охлаждении. При изготовлении пессариев методом формовки могут быть использованы различные вспомогательные вещества, такие как, твердый жир, макрогол, масло какао, различные желатиновые смеси, содержащие, например, желатин, воду и глицерин.

Выбирают соответствующее испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ из пессариев, предназначенных для пролонгированного местного действия.

При необходимости проводят определение прочности пессариев на разрыв (*2.9.24*).

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.2)*. Если пессарии не предназначены для модифицированного высвобождения или местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозиториев и пессариев. Состояние пессариев исследуют через 60 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Вагинальные таблетки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные таблетки – твердая однодозовая лекарственная форма, в общем сходная с таблетками без оболочки или таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, по определению, приведенному в монографии *«Таблетки»*.

ПРОИЗВОДСТВО

Выбирают соответствующее испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ из вагинальных таблеток, предназначенных для пролонгированного местного действия.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Если вагинальные таблетки не предназначены для местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозиториев и пессариев (специальный метод для вагинальных таблеток, *2.9.2*). Состояние таблеток исследуют через 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Вагинальные капсулы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные капсулы (пессарии с оболочкой) – твердая однодозовая лекарственная форма, в общем сходная с мягкими капсулами, отличающаяся только формой и размером. Вагинальные капсулы могут иметь различную форму, обычно яйцевидную. Они должны быть гладкими и однородными по внешнему виду.

ПРОИЗВОДСТВО

Выбирают соответствующее испытание, подтверждающее высвобождение действующего вещества или веществ из вагинальных капсул, предназначенных для пролонгированного местного действия.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.2)*. Если вагинальные капсулы не предназначены для местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозиториев и пессариев. Состояние капсул исследуют через 30 мин, при отсутствии других указаний в частной статье.

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии предназначены для местного действия, орошения или диагностических целей. Они могут содержать вспомогательные вещества, например, обеспечивающие необходимую вязкость, создающие или стабилизирующие необходимое значение pH, увеличивающие растворимость действующего вещества или веществ или обеспечивающие стабильность лекарственного средства. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства и вызывать чрезмерное местное раздражение.

Вагинальные эмульсии могут расслаиваться, однако при взбалтывании должны легко восстанавливаться. Вагинальные суспензии могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при использовании.

Вагинальные растворы, эмульсии и суспензии выпускают в однодозовых контейнерах. Форма контейнера должна быть адаптирована для непосредственного ввода препарата во влагалище или в комплекте с

контейнером должен быть соответствующий аппликатор.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве вагинальных суспензий следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц веществ и его контроль.

Таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки, предназначенные для приготовления вагинальных растворов и суспензий представляют собой однодозовые лекарственные средства, которые растворяют или диспергируют в воде перед применением. Они могут содержать вспомогательные вещества, способствующие растворению или диспергированию или предотвращающие слипание.

Таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий должны соответствовать требованиям, предъявляемым в монографии *«Таблетки»*, кроме испытания на «Распадаемость».

После растворения или диспергирования полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к вагинальным растворам или вагинальным суспензиям.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.1)*. Таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий должны распадаться в воде при температуре от 15 °С до 25 °С в течение 3 мин в соответствии с требованиями испытания на «Распадаемость» для таблеток и капсул.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- способ приготовления вагинального раствора или суспензии;
- условия и срок хранения раствора или суспензии после растворения.

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения представляют собой мази, кремы или гели.

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения выпускают в однодозовых контейнерах. В комплекте с контейнером имеется соответствующий аппликатор.

Мягкие лекарственные средства для вагинального применения должны соответствовать требованиям монографии *«Мягкие лекарственные средства для местного применения»*.

Вагинальные пены

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные пены должны соответствовать требованиям монографии *«Пены медицинские»*.

Вагинальные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вагинальные тампоны – твердые однодозовые лекарственные средства, предназначенные для введения во влагалище на определенное время.

Они должны соответствовать требованиям монографии « *Тампоны медицинские»*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К вышеперечисленным лекарственным средствам вагинального применения также относятся:
– порошки (для приготовления растворов для вагинального орошения);
– экстракты (для приготовления растворов для вагинального орошения).

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные средства для вагинального применения контролируют по следующим показателям качества:
– описание;
– подлинность;
– средняя масса и однородность массы;
– однородность содержания действующих веществ;
– температура плавления или время полной деформации;
– время растворения;

- родственные примеси (для суппозиториев, вагинальных капсул, таблеток и тампонов в случаях, когда он обоснован);
- pH;
- потеря в массе при высушивании (для порошков);
- спирт;
- тяжелые металлы и сухой остаток (для экстрактов);
- масса или объем содержимого упаковки;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

В лекарственных средствах для вагинального применения при необходимости контролируют кислотное и перекисное числа, вязкость, размер частиц.

Средняя масса *(2.9.5)*. Определение проводят для литых пессариев (суппозиториев), вагинальных таблеток, капсул и тампонов. Отклонение средней массы от массы, указанной в разделе «Состав», не должно превышать ± 5 % при отсутствии указаний в частной статье. Определение средней разделе *«Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства»*.

Однородность содержания *(2.9.6)*. При отсутствии других указаний в частной статье твердые вагинальные лекарственные средства должны выдерживать требования раздела *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»*.

Температура плавления *(2.2.15)*. Для вагинальных суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, температура плавления не должна превышать 37 °С при отсутствии других указаний в частных статьях.

Время полной деформации. Для вагинальных суппозиториев определяют время полной деформации согласно *Приложению 1* к монографии *«Лекарственные средства для ректального применения»*. Время полной деформации должно быть не более 15 мин при отсутствии других указаний в частных статьях.

Время растворения. Для вагинальных суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, определение проводят в сосуде вместимостью 100 мл, содержащем 50 мл *воды Р* с температурой (37 ± 1) °С. Сосуд взбалтывают через каждые 5 мин так, чтобы проба и жидкость приобретали вращательное движение. Время растворения должно быть не более 60 мин.

Количественное определение. Методика определения количественного содержания должна быть указана в частной статье. Содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах, в единицах действия в единице дозированного лекарственного средства или в процентах.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Parenteralia

Требования данной монографии не распространяются на препараты, изготовленные из человеческой крови, иммунологические препараты или радиофармацевтические препараты. Специальные требования могут быть введены для препаратов, используемых в ветеринарии, в зависимости от вида животных, для которых они предназначены.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для парентерального применения (парентеральные лекарственные средства) – стерильные лекарственные средства, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного.

Для изготовления лекарственных средств парентерального применения используют вспомогательные вещества, например, обеспечивающие изотоничность препаратов относительно крови, регулирующие pH, улучшающие растворимость действующих веществ, предотвращающие их разложение, обеспечивающие соответствующие антимикробные свойства препарата. Эти вещества в используемых концентрациях не должны оказывать отрицательного влияния на действие лекарственного средства и не должны вызывать токсичность или нежелательное местное раздражение.

Контейнеры для лекарственных средств парентерального применения должны быть изготовлены из материалов, которые достаточно прозрачны и позволяют визуально просмотреть содержимое контейнера, за исключением имплантатов, при отсутствии других указаний в частной статье.

Контейнеры для лекарственных средств парентерального применения должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1.* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2.* и подразделы), при отсутствии других указаний в частной статье.

Лекарственные средства для парентерального применения выпускают в стеклянных контейнерах *(3.2.1)* или в других, таких как пластмассовые контейнеры *(3.2.2, 3.2.2.1.* и *3.2.9)*, или в предварительно наполненных шприцах, удовлетворяющих требованиям, изложенным в соответствующих нормативных документах. Герметичность контейнера обеспечивают соответствующими способами. Укупорочные средства должны обеспечивать надежную изоляцию, предотвращать доступ микроорганизмов и других загрязнений и обычно позволяют извлекать часть или все содержимое контейнера без удаления укупорочного средства. Пластиковые материалы или эластомеры *(3.2.9)*, которые предназначены для укупорки, должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы выделялось наименьшее количество частиц. Укупорочные средства для многодозовых контейнеров должны быть достаточно эластичными, чтобы обеспечить герметизацию контейнера при удалении иглы.

Лекарственные средства для парентерального применения классифицируют следующим образом:
– инъекционные лекарственные средства;
– внутривенные инфузионные лекарственные средства;
– концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств;
– порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств;
– имплантаты.

ПРОИЗВОДСТВО

Для лекарственных средств парентерального применения, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов» (5.1.3)*.

Лекарственные средства для парентерального применения изготавливают с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями раздела *«Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1)*.

Вода, используемая в производстве лекарственных средств для парентерального применения, должна соответствовать требованиям, указанным в монографии *«Вода для инъекций»*.

ИСПЫТАНИЯ

Механические включения: невидимые частицы (*2.9.19*). Данному испытанию должны подвергаться растворы для инфузий или инъекционные растворы в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл.

Испытанию также подвергаются лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике и выпускаемые в контейнерах с номинальным объемом бо-

лее 100 мл, и когда содержимое контейнера эквивалентно дозе более 1.4 мл на кг массы тела, а также растворы для инфузий или инъекционные растворы. Продукты с указанием на ярлыке, что продукт должен использоваться с заключительным фильтром, освобождены от этих требований.

Стерильность *(2.6.1)*. Лекарственные средства для парентерального применения должны выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

В стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- название и концентрацию каждого антимикробного консерванта;
- при необходимости информацию о том, что раствор прошел фильтр тонкой очистки;
- при необходимости, информацию о том, что лекарственное средство свободно от бактериальных эндотоксинов или апирогенно.

Инъекционные лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Инъекционные лекарственные средства – стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Их готовят путем растворения, эмульгирования или суспендирования действующих и вспомогательных веществ в *воде для инъекций,* или в предписанной стерильной неводной жидкости, или в смеси этих растворителей.

Растворы для инъекций в соответствующих условиях наблюдения должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Многодозовые препараты. Многодозовые водные инъекционные лекарственные средства содержат соответствующий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением препаратов, обладающих соответствующими антимикробными свойствами. При выпуске лекарственного средства для парентерального применения в многодозовом контейнере необходимо указать меры предосторожности по его введению и особенно по хранению между отбором доз.

Антимикробные консерванты. Водные препараты, которые готовят в асептических условиях и которые не могут быть подвергнуты термической стерилизации, должны содержать определенные антимикробные консерванты в соответствующих концентрациях.

Антимикробные консерванты не применяют, если:
– объем, вводимый в одноразовой дозе, превосходит 15 мл, кроме случаев, где это доказано и утверждено;
– препараты предназначены для внутриполостных инъекций или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, или интра- или ретроокулярных инъекций, или эпидуральных инъекций.

Такие препараты выпускают в однодозовых контейнерах.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве инъекционных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

Однодозовые препараты. Объем инъекционного лекарственного средства в однодозовом контейнере должен быть достаточным для отбора и введения номинальной дозы при использовании обычного метода введения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, A)*. Суспензии для инъекций в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Бактериальные эндотоксины – пирогены. Лекарственные средства должны выдерживать испытания на бактериальные эндотоксины *(2.6.14)* или на пирогены *(2.6.8)*. Рекомендации для пределов бактериальных эндотоксинов даны в разделе *(2.6.14)*.

Лекарственные средства, для медицинского применения. Лекарственные средства должны выдерживать

требования испытания на бактериальные эндотоксины *(2.6.14)* или на пирогены *(2.6.8)*.

Лекарственные средства, для применения в ветеринарии. Однодозовые лекарственные средства в объеме 15 мл и более и эквивалентные дозе 0.2 мл на кг массы тела должны выдерживать требования испытания на бактериальные эндотоксины *(2.6.14)* или пирогены *(2.6.8)*.

Другие лекарственные средства. Если на этикетке лекарственного средства указано, что оно свободно от бактериальных эндотоксинов или апирогенно, то оно должно выдерживать требования испытания на бактериальные эндотоксины *(2.6.14)* или пирогены *(2.6.8)*.

Внутривенные инфузионные лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Внутривенные инфузионные лекарственные средства – стерильные водные растворы или эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды; они обычно изотоничны с кровью. Они преимущественно предназначены для применения в больших объемах. Внутривенные инфузионные лекарственные средства не содержат никаких антимикробных консервантов.

Растворы для внутривенных инфузионных лекарственных средств оценивают в соответствующих условиях наблюдения, при этом они должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для внутривенных инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве внутривенных инфузионных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

Объем внутривенного инфузионного лекарственного средства в контейнере должен быть достаточным для введения номинальной дозы при использовании обычного метода введения *(2.9.17)*.

ИСПЫТАНИЯ

Бактериальные эндотоксины – пирогены. Испытание на бактериальные эндотоксины проводят в соответствии с требованиями раздела *(2.6.14)* или, если указано в частной статье, проводят испытание на пирогены в соответствии с требованиями раздела *(2.6.8)*.

Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств представляют собой стерильные растворы, предназначенные для инъекций или инфузий после разведения. Концентраты разводят до указанного объема соответствующей жидкостью перед применением. После разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным средствам.

ИСПЫТАНИЯ

Бактериальные эндотоксины – пирогены. После разведения до определенного объема полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным средствам.

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. При встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости они быстро образуют или прозрачный, свободный от частиц раствор, или однородную суспензию. После растворения или суспендирования они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к внутривенным инфузионным или инъекционным лекарственным средствам.

Лиофилизованные препараты для парентерального применения рассматривают как порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств.

ПРОИЗВОДСТВО

Однородность содержания и однородность массы лиофилизованных препаратов для парентерального применения должна обеспечиваться в промежуточном контроле количества раствора перед лиофилизированной сушкой.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, A)*. Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы, или с массой дозированной единицы, равной 40 мг или менее, должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, в состав которых входит более одного действующего вещества, требования распространяются на вещества, содержание которых соответствуют выше указанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5)*. Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания действующего вещества предусмотрено для всех действующих веществ.

Бактериальные эндотоксины – пирогены. После разведения или суспендирования до определенного объема жидкости должны соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным средствам.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают способ приготовления инъекционного или инфузионного лекарственного средства.

Имплантаты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Имплантаты представляют собой стерильные твердые лекарственные средства, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму и высвобождающие действующие вещества в течение длительного периода времени. Они упакованы в индивидуальные стерильные контейнеры.

ПРОИЗВОДСТВО

Для изготовления лекарственных средств парентерального применения используют действующие, вспомогательные вещества и растворители, разрешенные к медицинскому применению.

Растворители. В качестве водных растворителей обычно применяют *воду для инъекций Р*, изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5 % раствор глюкозы или другие водные растворы.

В качестве неводных растворителей обычно используют жирные растительные масла или другие органические растворители.

При отсутствии других указаний в частной статье, растительные масла, предназначенные для изготовления инъекционных лекарственных средств, должны соответствовать следующим требованиям: кислотное число должно быть не более 0.56, йодное число должно быть от 79 до 137, число омыления должно быть от 185 до 200. Растительные масла должны быть прозрачны при температуре 10 °С и не должны иметь запаха и вкуса прогорклости.

Неомыляемые вещества в растительных маслах определяют по следующей методике: 10 мл масла приливают в колбу, помещенную в кипящую водяную баню, прибавляют 12 мл *раствора натрия гидроксида Р* и 30 мл *96 % спирта Р*, время от времени перемешивая до получения прозрачной смеси. Полученную смесь переносят в подходящую посуду, выпаривают на водяной бане, осадок растворяют в 100 мл *воды Р*. Полученный раствор должен быть прозрачен. По другим показателям качества растительные масла дополнительно должны соответствовать требованиям, указанным в соответствующей частной статье.

В составе комплексного растворителя могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и др.

Вспомогательные вещества. В качестве вспомогательных веществ используют аскорбиновую, хлороводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид, натрия или калия сульфит, гидросульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия цитрат, натрия дигидрофосфат и динатрия гидрофосфат, натрия хлорид, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ронгалит, динатрия эдетат, спирт поливиниловый, хлорбутанол, крезол, фенол и др.

Количество некоторых вспомогательных веществ, при отсутствии других указаний в частной статье, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу, - 0.5 %; сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, гидросульфита или метабисульфита калия или натрия – 0.2 %.

ИСПЫТАНИЯ

Жидкие лекарственные средства для парентерального применения обычно контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- прозрачность;
- цветность;
- pH;
- родственные примеси;
- извлекаемый объем;
- стерильность;
- пирогены или бактериальные эндотоксины;
- аномальная токсичность;
- механические включения;
- количественное определение.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения, представляющих собой вязкие жидкости, дополнительно контролируют плотность.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения, представляющих собой суспензии, дополнительно контролируют размер частиц, однородность содержания (в случае суспензий в однодозовых контейнерах), устойчивость суспензии.

В порошках для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств дополнительно контролируют следующие показатели качества:
- время растворения,
- потеря в массе при высушивании или вода, однородность содержания или однородность массы.

Для проведения испытаний «Прозрачность», «Цветность», «pH» при контроле порошков для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств используют раствор лекарственного средства в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, при отсутствии других указаний в частной статье.

Прозрачность *(2.2.1)*. Растворы должны быть прозрачными по сравнению с *водой Р* или соответствующим растворителем при отсутствии других указаний в частной статье.

Цветность *(2.2.2)*. Окраску лекарственных средств для парентерального применения определяют путем сравнения с эталонами в соответствии с требованиями раздела *«Определение степени окраски жидкостей»* или указаниями частной статьи.

Извлекаемый объем *(2.9.17)*. Определение проводят в соответствии с требованиями раздела *«Извлекаемый объем»*.

Однородность содержания *(2.9.6)* Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств, а также однодозовые суспензии для инъекций должны соответствовать требованиям раздела *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»* при отсутствии других указаний в частной статье. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.

Аномальная токсичность *(2.6.9)*. Испытание на аномальную токсичность проводят в соответствии с требованиями.

Устойчивость суспензии и другие показатели. Суспензии для парентерального применения после встряхивания до получения однородной суспензии должны сохранять однородность в течение не менее 5 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840 при отсутствии других указаний в частной статье.

Размер частиц для суспензий контролируют по методикам, указанным в частной статье.

Количественное определение. Содержание определяемых веществ в жидких лекарственных средствах для парентерального применения выражают в граммах или миллиграммах в 1 мл препарата, при отсутствии других указаний в частной статье.

Содержание определяемых веществ в порошках для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств в однодозовых контейнерах выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) в одной дозе если нет других указаний в частной статье.

Инъекционные лекарственные средства

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.

На каждом контейнере указывают название лекарственного средства, его концентрацию или активность, объем или массу, номер серии.

На этикетке дополнительно указывают:
- название и концентрацию действующих веществ для многокомпонентных препаратов;
- способ введения;
- стерильно;
- апирогенен или свободен от эндотоксинов;
- перечень вспомогательных веществ;
- срок годности;
- условия хранения.

На этикетке лекарственных средств для парентерального применения в однодозовых контейнерах указывают, что любая оставшаяся порция содержимого не должна больше использоваться.

Внутривенные инфузионные лекарственные средства

На этикетке дополнительно к маркировке, приведенной для инъекционных лекарственных средств, указывают:

- осмоляльность (осмолярность);
- состав препарата;
- ионный состав препарата в ммоль/л.

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.

На этикетке дополнительно к маркировке, приведенной для инъекционных лекарственных средств, указывают сведения о применении.

Если к порошку для приготовления инъекций прилагается контейнер с растворителем для приготовления парентерального лекарственного средства, то на этикетке контейнера указывают состав растворителя.

Концентраты инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств

На этикетке дополнительно к маркировке, приведенной для инъекционных лекарственных средств, указывают, что раствор разводят перед использованием в соответствии с инструкцией по применению.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Rectalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства для ректального применения (ректальные лекарственные средства) предназначены для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного действия, или они могут быть использованы для диагностических целей.

Контейнеры для ректальных лекарственных средств должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы) при отсутствии других указаний в частной статье.

Лекарственные средства для ректального применения могут быть классифицированы как:
- суппозитории;
- ректальные капсулы;
- ректальные растворы, эмульсии и суспензии;
- порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов и суспензий;
- мягкие лекарственные средства для ректального применения;
- ректальные пены;
- ректальные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке лекарственных средств для ректального применения, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Подходящий метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов» (5.1.3)*.

При производстве, упаковке, хранении и реализации лекарственных средств для ректального применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств» (5.1.4)*.

При производстве мягких и жидких лекарственных средств для ректального применения, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6)*. При отсутствии других указаний в частной статье, твердые дозированные лекарственные средства с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства тест А (таблетки) или тест В (суппозитории, ректальные капсулы). Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы *(2.9.5)*. Твердые дозированные лекарственные средства должны выдерживать испытание однородности массы. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Извлекаемая масса или объем *(2.9.28)*. Жидкие или мягкие ректальные лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям.

Растворение *(2.9.3)*. Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из твердых дозированных лекарственных средств испытание может быть проведено, например, одним из способов, описанных для суппозиториев и мягких капсул.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают название каждого антимикробного консерванта.

Суппозитории

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Суппозитории – твердые однодозовые лекарственные средства. Форма, объем и консистенция суппозиториев должны соответствовать ректальному применению.

Они содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей

основе, которая может растворяться или диспергироваться в воде или плавиться при температуре тела. В состав суппозиториев при необходимости могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смазывающие вещества, антимикробные консерванты и красители, разрешенные к медицинскому применению.

ПРОИЗВОДСТВО

Суппозитории готовят прессованием или литьем. При необходимости действующее вещество или вещества предварительно измельчают и просеивают через соответствующие сита. Если суппозитории готовят литьем, приготовленную массу предварительно расплавляют при нагревании и разливают в соответствующие формы. Суппозитории затвердевают при охлаждении. Чтобы обеспечить процесс затвердевания, добавляют такие вспомогательные вещества, как твердый жир, макроголы, масло какао, различные гелеобразующие смеси, содержащие, например, желатин, воду и глицерин. При необходимости проводят определение времени полной деформации для липофильных суппозиториев *(2.9.22)* и/или прочности на разрыв суппозиториев *(2.9.24)*.

Выбирают испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ из суппозиториев, предназначенных для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия.

При производстве суппозиториев, содержащих диспергированные активные вещества, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.2)*. Если суппозитории не предназначены для модифицированного высвобождения или местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозиториев и пессариев. При отсутствии других указаний в частной статье состояние суппозиториев на жировой основе исследуют через 30 мин, а суппозиториев на гидрофильной основе – через 60 мин.

Ректальные капсулы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные капсулы (суппозитории с оболочкой) - твердая дозированная лекарственная форма, в основном сходная по определению с мягкими капсулами, приведенному в монографии *«Капсулы»*, кроме того, что они могут иметь скользящую оболочку. Они должны быть гладкими, однородными по внешнему виду и иметь удлиненную форму.

ПРОИЗВОДСТВО

Выбирают испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ из ректальных капсул, предназначенных для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.2)*. Если ректальные капсулы не предназначены для модифицированного высвобождения или местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозиториев и пессариев. Состояние капсул исследуют через 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии – жидкие лекарственные средства, предназначенные для введения в прямую кишку с целью обеспечения системного или местного действия, или они могут быть также использованы для диагностических целей.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии – лекарственные средства в однодозовых контейнерах, содержащие одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в воде, глицерине, макроголах или в других подходящих растворителях. В эмульсиях может наблюдаться расслоение фазы, легко исчезающее при встряхивании. В суспензиях допускается наличие осадка, который легко диспергируется при взбалтывании с образованием суспензии, достаточно стабильной для введения соответствующей дозы.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии могут содержать вспомогательные вещества, предназначенные для обеспечения необходимой вязкости, обеспечения или стабилизации pH, для улучшения растворимости действующего вещества или веществ, или для стабилизации лекарственного средства. Эти вещества не должны оказывать неблагоприятное влияние на основное терапевтическое действие или, в используемых концентрациях, не должны вызывать чрезмерное местное раздражающее действие.

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии выпускают в контейнерах объемом от 2.5 мл до 2 л. Контейнер должен быть приспособлен для введения лекарственного средства в прямую кишку или снабжен соответствующим аппликатором.

Порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий – однодозовые лекарственные средства, которые растворяют или диспергируют в воде непосредственно перед применением. Они могут содержать вспомогательные вещества, способствующие растворению или диспергированию и предотвращающие агрегацию частиц.

После растворения или диспергирования они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к ректальным растворам и суспензиям.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость *(2.9.1)*. Таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий, должны распадаться в течение 3 мин, если испытание проводят в условиях, принятых для таблеток и капсул, но с использованием в качестве жидкой среды *воды Р* при температуре от 15 °С до 25 °С.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– способ приготовления ректального раствора или суспензии;
– условия и срок хранения раствора или суспензии после приготовления.

Мягкие лекарственные средства для ректального применения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для ректального применения – мази, кремы или гели.

Они обычно представляют собой однодозовые лекарственные средства в контейнерах, снабженных соответствующим аппликатором.

Мягкие лекарственные средства для ректального применения должны соответствовать требованиям монографии *«Мягкие лекарственные средства для местного применения»*.

Ректальные пены

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные пены должны соответствовать требованиям монографии *«Пены медицинские»*.

Ректальные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ректальные тампоны – твердая однодозовая лекарственная форма, предназначенная для введения в нижнюю часть прямой кишки на определенное время.

Они должны соответствовать требованиям монографии *«Тампоны медицинские»*.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6, национальная часть)*. При отсутствии других указаний в частной статье, твердые лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны выдерживать требования раздела *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»*.

Ректальные суппозитории

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Суппозитории могут иметь максимальный диаметр не более 1,5 см.

Масса одного суппозитория обычно находится в пределах от 1 г до 4 г, для детей – от 0,5 г до 1,5 г.

Суппозитории должны быть однородными. Однородность суппозитория определяют визуально на продольном срезе. На срезе должны отсутствовать вкрапления, допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

ПРОИЗВОДСТВО

Термолабильные вещества добавляют к полуостывшей массе непосредственно перед формованием суппозиториев.

В качестве липофильных основ для изготовления суппозиториев применяют масло какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные к медицинскому применению.

В качестве гидрофильных основ используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению. Желатино-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

При изготовлении суппозиториев могут применяться бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, кислота лимонная, эмульгаторы (эмульгатор №1, эмульгатор Т-1), спирты шерстяного воска, титана диоксид коллоидный и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Суппозитории могут быть получены методом выкатывания. В качестве связывающего вещества при этом применяют ланолин безводный.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные средства для ректального применения обычно контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- средняя масса и однородность массы (для суппозиториев и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий, а также для ректальных растворов и суспензий);
- распадаемость (для суппозиториев и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий);
- однородность содержания;
- температура плавления или время полной деформации;
- растворение;
- родственные примеси;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

В лекарственных средствах для ректального применения при необходимости дополнительно контролируют кислотное и пероксидное числа, а также размер частиц.

Средняя масса *(2.9.5)*. Определение средней массы проводят для суппозиториев и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий. Отклонение от средней массы, указанной в разделе «Состав», не должно превышать ± 5 % при отсутствии других указаний в частной статье. Определение средней массы проводят как указано в разделе *«Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства»*.

Температура плавления. Для суппозиториев, изготовленных на липофильной основе, определяют температуру плавления по методу *(2.2.15)*, которая не должна превышать 37 °С при отсутствии других указаний в частной статье.

Время полной деформации. Для суппозиториев определяют время полной деформации согласно Приложению 1. Допускается использование других приборов. Время полной деформации должно быть не более 15 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Количественное определение. Содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или в единицах действия (ЕД) в единице дозированного лекарственного средства или в 1 г лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

Маркировка должна соответствовать требованиям, указанным в соответствующем нормативном документе

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Определение времени полной деформации

Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе (см. Рис. 1), состоящем из открытой с обеих сторон стеклянной трубки с капиллярным переходом *(г)*, стеклянного штока *(в)* и металлического стержня *(д)* массой 7.5 г и диаметром 2 мм. Трубку *(г)* с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры (37±1) °С. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре (37±1) °С. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 мин, вводят в трубку *(г)* и закрепляют с помощью штока *(в)*, затем тотчас на суппозитории устанавливают металлический стержень *(д)* и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку *(г)* до появления стержня *(д)* внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

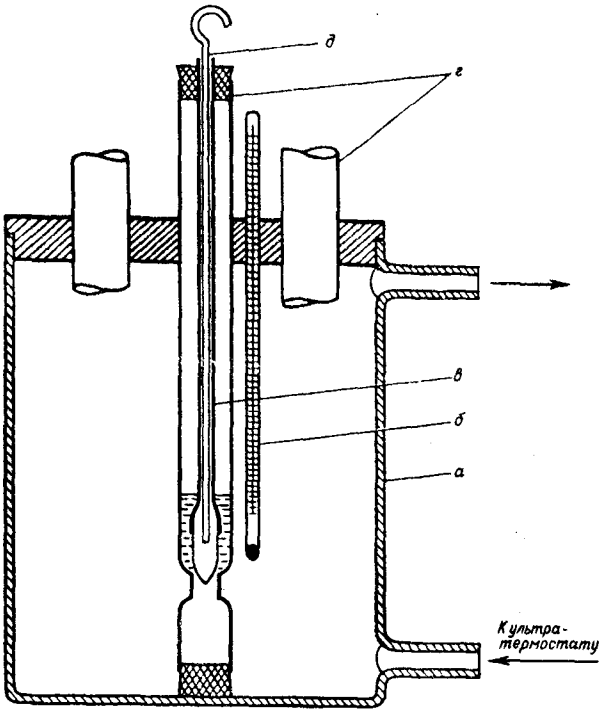


Рис. 1. Прибор для определения времени полной деформации суппозиториев

а – стеклянный сосуд; *б* – термометр, цена деления 1 °С; *в* – стеклянный шток; *г* – стеклянная трубка для проб; *д* – металлический стержень.

Ректальные растворы и суспензии

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания *(2.9.6)*. Ректальные суспензии должны выдерживать следующее испытание. Освобождают каждый контейнер как можно полнее и определяют содержание действующего вещества для каждого контейнера. Они должны выдерживать испытание однородности содержания.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu

При необходимости к лекарственным средствам, находящимся под давлением, предъявляют дополнительные требования, указанные в других монографиях, например, «Лекарственные средства для ингаляции», «Жидкие лекарственные средства для наружного применения», «Порошки для наружного применения», «Назальные лекарственные средства» и «Ушные лекарственные средства».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные средства, находящиеся под давлением – лекарственные средства, находящиеся в специальных контейнерах под давлением газа и содержащие одно или более действующих веществ. Данные лекарственные средства при выходе из контейнера при нажатии на клапан представляют собой аэрозоль (дисперсию твердых или жидких частиц в газе, размер которых зависит от назначения лекарственного средства), жидкость или мягкую пену. Давление, необходимое для выхода лекарственного средства из контейнера, обеспечивают соответствующие пропелленты. Лекарственные средства, находящиеся под давлением, представляют собой раствор, эмульсию или суспензию. Они предназначены для местного нанесения на кожу, на слизистые оболочки или для ингаляций. В состав лекарственных средств могут входить такие вспомогательные вещества, как растворители, суспендирующие вещества, эмульгаторы и скользящие вещества, предотвращающие засорение клапана.

Пропелленты. Пропелленты представляют собой сжиженные под давлением газы, сжатые газы или низкокипящие жидкости. Сжиженными газами являются фторированные углеводороды и углеводороды с низкой молекулярной массой, такие как пропан или бутан. Сжатые газы – это углерода диоксид, азот или азота закись.

Могут использоваться смеси пропеллентов для получения лекарственного средства с оптимальными свойствами и заданными характеристиками давления, дозы и распыления.

Контейнеры. Контейнеры должны быть прочными и устойчивыми по отношению к внутреннему давлению. Они могут быть изготовлены из металла, стекла, пластика или комбинации этих материалов и не должны взаимодействовать с содержимым. Стеклянные контейнеры должны иметь защитное пластиковое покрытие.

Распыляющие устройства. Клапан должен герметично закрывать контейнер в нерабочем положении и обеспечивать необходимую дозу лекарственного средства в процессе использования. На характеристику распыления влияют размеры, количество и расположение отверстий, а также тип распыляющего устройства. Клапаны обеспечивают непрерывный выход (клапан непрерывного действия) или выдают отмеренное количество лекарственного средства при каждом нажатии (клапан дозирующего действия).

Материалы, используемые для производства клапанов, не должны взаимодействовать с содержимым контейнера.

Требования, предъявляемые к лекарственным средствам, находящимся под давлением. *Лекарственные средства, находящиеся под давлением, должны быть оснащены соответствующим распыляющим устройством, согласно его назначению.*

При необходимости лекарственные средства должны соответствовать требованиям, предъявляемым к пропеллентам, размеру частиц, дозе, получаемой при одном нажатии на дозирующий клапан.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- способ применения;
- меры предосторожности;
- для лекарственных средств, находящихся в контейнере с клапаном дозирующего действия, указывают количество действующего вещества в одной дозе.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные средства, находящиеся под давлением, обычно контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- проверка на герметичность;
- измерение давления внутри контейнера;
- определение выхода содержимого контейнера в процентах;
- идентификация;

– родственные примеси;
– микробиологическая чистота;
– количественное определение.

Для лекарственных средств, находящихся под давлением, снабженных клапаном дозирующего устройства, дополнительно контролируют среднюю массу дозы и количество доз, извлекаемых из контейнера.

Для лекарственных средств в виде суспензий или эмульсий, находящихся под давлением, с клапаном дозирующего действия и для системного действия, дополнительно контролируют однородность содержания.

Для лекарственных средств в виде суспензий, находящихся под давлением, дополнительно контролируют размер частиц.

Проверка контейнера на герметичность. Контейнер без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре (45 ± 5) °С не менее, чем на 15 мин и не более, чем на 30 мин для стеклянных баллонов, покрытых пластиковым покрытием, и не менее, чем на 10 мин и не более, чем на 20 мин для металлических баллонов. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см; не должно наблюдаться выделения пузырьков газа.

Измерение давления внутри контейнера. Проводят для лекарственных средств, содержащих в качестве пропеллентов сжатые газы и находящихся под давлением. Перед измерением давления контейнеры выдерживают при температуре (20 ± 2) °С в течение 1 ч. Контроль давления проводят с помощью манометра (класс точности 2.5). Предельно допустимое давление в контейнере при температуре 20 °С должно быть не выше 0,8 мПа.

Определение выхода содержимого контейнера. Контейнер взвешивают с точностью до 10 мг *(m_1)*, удаляют содержимое и вновь взвешивают *(m_4)*. Выход содержимого в процентах *(X)* вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \times 100,$$

где

m_5 – масса содержимого, указанная на этикетке.

Испытания проводят при температуре (20 ± 2) °С.

Определение средней массы дозы. Проводят для лекарственных средств, находящихся под давлением и снабженных дозирующим клапаном.

С помощью распылителя выполняют первые пять нажатий и контейнер с распылителем взвешивают с точностью до 10 мг *(m_2)*. Затем производят точное количество нажатий, указанное в частной статье (от 10 до 20) с интервалом 10 – 15 с и взвешивают *(m_3)*. Среднюю массу одной дозы в граммах *(m)* вычисляют по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{n}$$

где

n – число нажатий, указанное в частной статье.

Испытание проводят при температуре (20 ± 2) °С.

Количество извлекаемых доз лекарственного средства. Проводят для лекарственных средств, находящихся под давлением и снабженных дозирующим клапаном. Среднее количество извлекаемых доз *(N)* в одном контейнере вычисляют по формуле:

$$N = \frac{m_1 - m_4}{m}$$

Определение размера частиц. При отсутствии других указаний в частной статье количество частиц размером менее 10 мкм должно быть не менее 95 %, при этом количество частиц размером менее 5 мкм должно быть не менее 90 %.

Однородность содержания. Лекарственные средства в виде суспензий или эмульсий, представляющие собой дозированные аэрозоли для системного действия, должны выдерживать испытание однородности содержания, указанное в монографии «Лекарственные средства для ингаляций».

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Preparations molles ad usum dermicum

Требования данной монографии распространяются на все мягкие лекарственные средства для местного применения. При необходимости к мягким лекарственным средствам, предназначенным для применения на определенных поверхностях тела или слизистых оболочках, должны быть предъявлены дополнительные требования, указанные в соответствующих монографиях, например, «Ушные лекарственные средства», «Назальные лекарственные средства», «Лекарственные средства для ректального применения», «Глазные лекарственные средства» и «Лекарственные средства для вагинального применения».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для местного применения предназначены для получения местного или трансдермального действия активного вещества, или их смягчающего или защитного действия. Они должны быть однородными.

Мягкие лекарственные средства для местного применения состоят из простой или сложной основы, в которой обычно растворены или диспергированы одно или более активных веществ. В соответствии с этим основы могут влиять на активность препарата.

Основы могут состоять из природных или синтетических веществ и могут быть однофазными или многофазными. В соответствии с природой основы, препарат может обладать гидрофильными и гидрофобными свойствами; может содержать подходящие эксципиенты, такие как антибактериальные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, сгустители и вещества, усиливающие проникновение.

Мягкие лекарственные средства, предназначенные для использования на больших открытых ранах или на сильно поврежденной коже, должны быть стерильными.

При отсутствии других указаний в частной статье контейнеры для мягких лекарственных средств для местного применения должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы).

Можно определить несколько категорий мягких лекарственных средств:
- мази,
- кремы,
- гели,
- пасты,
- припарки,
- медицинские пластыри.

В соответствии со своей структурой мази, кремы и гели проявляют общую вязкоэластическую характеристику и имеют неньютоновское свойство, например, пластический, псевдопластический или тиксотропный тип течения при высокой скорости движения. Пасты обычно содержат большое количество сухих веществ.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке мягких лекарственных средств для местного применения, в состав которых при необходимости входят антибактериальные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов» (5.1.3)*. При производстве, упаковке, хранении и реализации мягких лекарственных средств для местного применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств» (5.1.4)*. Стерильные мягкие лекарственные средства для местного применения производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями раздела *«Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1)*.

При производстве мягких лекарственных средств для местного применения используют подходящие методы, придающие и обеспечивающие специфические реологические свойства. При необходимости могут быть представлены следующие необязательные испытания: измерения консистенции для проникновения (2.9.9), вязкости (кажущейся вязкости) (2.2.10) и подходящие испытания, показывающие соответствующее высвобождение действующего вещества (действующих веществ).

При производстве мягких лекарственных средств для местного применения, содержащих активное вещество (активные вещества), которое (которые) не растворяется в основе (например, эмульсии и суспензии) используют методы, обеспечивающие соответствующую однородность лекарственного средства для доставки.

При производстве мягких лекарственных средств для местного применения, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Извлекаемая масса или объем *(2.9.28)*. Мягкие лекарственные средства для местного применения в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям испытания.

Стерильность *(2.6.1)*. Если на этикетке указано, что препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Лекарственные средства, содержащие воду или другие летучие ингредиенты, хранят в герметичных контейнерах. Стерильные лекарственные средства хранят в стерильных герметичных контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– название каждого антибактериального консерванта;
– при необходимости, что лекарственное средство «стерильно».

Мази

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мази состоят из однофазной основы, в которой могут быть диспергированы твердые или жидкие вещества.

Гидрофобные мази

Гидрофобные мази могут содержать только незначительное количество воды. Типичными основами для их формирования являются твердые, жидкие и легкие жидкие парафины, растительные масла, жиры животного происхождения, синтетические глицериды, воски и жидкие полиалкилсилоксаны.

Водоэмульсионные мази

Водоэмульсионные мази могут содержать большое количество воды и в связи с этим представлять собой эмульсии типа вода-в-масле или масло-в-воде в зависимости от природы эмульгаторов: для этой цели могут быть использованы для эмульсии типа вода-в-масле такие эмульгаторы как спирты шерстяного жира, эфиры сорбитана, моноглицериды и жирные спирты или для эмульсии типа масло-в-воде такие эмульгаторы как сульфатированные жирные спирты, полисорбаты, цетостеариловый эфир макрогола или эфиры жирных кислот с макроголами. Их основы подобны гидрофобным мазям.

Гидрофильные мази

Для приготовления гидрофильных мазей используют такие основы, которые смешиваются с водой. Основы обычно состоят из смеси жидких и твердых макроголов (полиэтиленгликоли). Они могут содержать соответствующее количество воды.

Кремы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кремы представляют многофазные препараты, состоящие из липофильной фазы и водной фазы.

Липофильные кремы

Липофильные кремы в качестве постоянной (непрерывной) фазы имеют липофильную фазу. Они содержат эмульгаторы типа вода-в-масле, такие как спирты шерстяного жира, эфиры сорбитана и моноглицериды.

Гидрофильные кремы

Гидрофильные кремы в качестве постоянной (непрерывной) фазы имеют водную фазу. Они содержат эмульгаторы типа масло-в-воде, такие как натриевые или троламиновые мыла, сульфатированные жирные спирты, полисорбаты и комбинации полиоксилжирных кислот и эфиров жирных кислот, при необходимости, с эмульгаторами типа вода-в-масле.

Гели

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гели представляют собой жидкости, желированные подходящими гелеобразователями.

Липофильные гели

Липофильные гели (олеогели) являются препаратами, основы которых обычно состоят из жидкого парафина с полиэтиленом или жирных масел, желированных кремния диоксидом коллоидным или алюминиевым или цинковым мылами.

Гидрофильные гели

Гидрофильные гели (гидрогели) являются препаратами, основы которых обычно состоят из воды, глицерина или пропиленгликоля, желированных подходящими гелеобразователями, такими как крахмал, производные целлюлозы, карбомеры и магний-алюминиевые силикаты.

Пасты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пасты – мягкие лекарственные средства для местного применения, содержащие значительное количество твердого вещества, тонко диспергированного в основе.

Припарки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Припарки состоят из гидрофильной, удерживающей тепло, основы, в которой диспергированы твердые или жидкие вещества. Они обычно тонко намазываются на подходящую повязку и накладывают для согревания на кожу.

Медицинские пластыри

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Медицинские пластыри – эластичные препараты, состоящие из одного или более активных веществ. Они предназначены для наложения на кожу. Они предусмотрены для удерживания активного вещества (активных веществ) в закрытом контакте с кожей, таких веществ, которые медленно абсорбируют, или обладают защитными или кератолитическими свойствами.

Медицинские пластыри состоят из адгезивной основы, которая может быть окрашена, содержат одно или более активных веществ, намазываются однородным слоем на соответствующую поддерживающую основу, изготовленную из природного или синтетического материала. Основы не должны оказывать раздражающего действия или действия, влияющего на чувствительность кожи. Адгезивный слой покрывается подходящей защитной прокладкой, которая удаляется перед наложением пластыря на кожу. Когда удаляется защитная прокладка не должно обнаруживаться отсоединение препарата от поддерживающей основы.

Медицинские пластыри представляют собой ряд пластырей различного размера, непосредственно адаптированных для их предназначенного применения, или большое полотно для разрезания перед использованием. Медицинские пластыри плотно прилипают к коже при мягком надавливании и должны сниматься при удалении без существенных усилий и повреждения кожи или видимого отсоединения препарата от поддерживающей основы.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение *(2.9.4)*. Должно быть подобрано подходящее испытание, показывающее соответствующее высвобождение активного вещества (активных веществ), для примера одно из испытаний, описанных в разделе *«Испытание растворения для трансдермальных пластырей»*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мягкие лекарственные средства для местного применения характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения: неньютоновским типом течения, определенной структурной вязкостью, псевдопластическими или пластическими и тиксотропными свойствами. По внешнему виду они должны быть однородными, кроме тех случаев, когда неоднородность является характерной особенностью лекарственного средства.

Основу мягких лекарственных средств можно производить отдельно или получать в процессе изготовления мягкого лекарственного средства. Действующие вещества должны быть равномерно распределены в основе, которая в зависимости от ее состава и свойств может влиять на их высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие.

Мягкие лекарственные средства и основы могут представлять собой одно-, двух- или многофазные системы и состоять из природных и/или синтетических веществ.

Вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, по функциональному назначению можно классифицировать как:
– мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
– вещества, повышающие температуру плавления и вязкость (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, макроголы с высокой молекулярной массой и др.);
– гидрофобные растворители (минеральные и расти-

тельные масла, изопропилпальмитат, изопропилмиристат, полиалкилксилоксаны, бензилбензоат и др.);
– вода и гидрофильные растворители (этанол и изопропанол, макроголы 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, диметилсульфоксид и др.);
– эмульгаторы типа масло/вода (м/в) (натрия лаурилсульфат, эмульгирующий воск (эмульгатор № 1), полисорбаты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
– эмульгаторы типа вода/масло (в/м) (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстяного воска, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);
– гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен низкомолекулярный, полоксамеры или проксанолы, макроголы 1500-8000, бентонит, каолин, кремния диоксид коллоидный, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
– антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, соли хлоргексидина, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, эфиры п-гидроксибензойной кислоты (парабены), спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, макрогол, этанол и др.);
– антиоксиданты (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
– солюбилизаторы (бета-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
– отдушки (ментол, эфирные масла, фенилэтанол и др.);
– вещества для создания или стабилизации определенного значения pH (лимонная кислота, гидрофосфаты натрия и др.);
– красители, корригенты вкуса и др.

Некоторые вспомогательные вещества, кроме того, могут служить в качестве смягчающих и увлажняющих добавок, пенетраторов, смачивателей и др. Вспомогательные вещества одновременно могут выполнять несколько вышеперечисленных функций, например, гелеобразователи, эмульгаторы и вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ, являются также стабилизаторами дисперсных систем. Некоторые вспомогательные вещества представляют собой смеси разных веществ: ланолин водный, эмульгирующий воск (эмульгатор № 1), неиногенный эмульсионный воск, сплав вазелина со спиртами шерстяного воска и др.

Мягкие лекарственные средства и основы могут быть классифицированы по следующим признакам:
– по сродству к воде: на гидрофильные и гидрофобные (липофильные);
– по способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции;
– по типу дисперсных систем: на растворы, сплавы (однофазные системы); эмульсии типа м/в и в/м, суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ (двухфазные системы); множественные эмульсии м/в и в/м, а также комбинированные системы (многофазные системы);
– по реологическим свойствам мягкого лекарственного средства и/или дисперсионной среды при установленных температуре хранения и способе применения;
– по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или лекарственных веществ.

По совокупности этих признаков мягкие лекарственные средства для местного применения могут быть классифицированы как: мази, кремы, гели, пасты, линименты.

Мази

Мази – мягкие лекарственные средства для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров.

Гидрофобные мази

Гидрофобные мази могут содержать незначительное количество воды или водных растворов. Гидрофобные мази при применении обладают окклюзионным (предотвращающим контакт с воздухом) эффектом, оказывают смягчающее действие, трудно смываются водой и не смешиваются с экссудатом.

Гидрофобные абсорбционные мази

Гидрофобные абсорбционные мази при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) экссудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:
– гидрофобные основы, состоящие из углеводородов и эмульгаторов типа в/м (вазелин и ланолин или спирты шерстяного воска), в состав которых может быть введено значительное количество воды или водных растворов с образованием эмульсии типа в/м;
– гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа в/м или м/в (вазелин и водный ланолин) в их состав путем эмульгирования может быть введена вода или водный раствор.

Гидрофильные мази

Гидрофильные мази, как правило, являются гиперосмолярными и при применении могут абсорбировать значительное количество экссудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

– водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (макрогол 400, пропиленгликоль и др.) и достаточно большие концентрации водорастворимых полимеров (макрогол 1500, проксанол 268 и др.);
– водосмываемые основы, которые, кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей, содержат липофильные вещества (высшие жирные кислоты, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воски и др.). Эти основы, как правило, представляют собой эмульсии типа м/в и требуют присутствия эмульгатора типа м/в.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

При разработке мягких лекарственных средств следует представить в уполномоченный орган обоснование выбора состава и первичной упаковки, а также объяснение роли каждого из вспомогательных веществ лекарственного средства. Основу для мягких лекарственных форм следует выбирать с учетом назначения лекарственного средства, его эффективности и безвредности, биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов лекарственного средства, реологических свойств, физико-химической, химической и микробиологической стабильности в течение срока годности.

Микробиологическую чистоту мягких лекарственных средств следует обеспечивать за счет наличия антимикробного консервирующего действия компонентов и/или надлежащих условий производства. Выбор консервантов и антиоксидантов следует осуществлять с учетом таких факторов, как условия хранения, частота вскрытия, дополнительная подготовка лекарственного средства для применения. Если для эффективности консерванта или стабильности лекарственного средства имеет значение pH, следует установить пределы pH и предоставить соответствующие экспериментальные данные в уполномоченный орган.

ИСПЫТАНИЯ

Мягкие лекарственные средства контролируют по следующим показателям качества: описание, идентификация, однородность, масса содержимого контейнера, микробиологическая чистота, количественное определение.

Если необходимо, дополнительно контролируют размер частиц, pH, кислотное и перекисное число, характерные свойства основы, сопутствующие примеси, герметичность контейнера.

Стерильные мягкие лекарственные средства должны выдерживать тест на стерильность *(2.6.1)*.

В описании методик испытания качества мягких лекарственных средств необходимо указывать методики отбора анализируемой пробы.

Описание. Контролируют внешний вид и характерные органолептические свойства. Мягкие лекарственные средства не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение), если нет других указаний в частной статье.

Идентификация. Проводят идентификацию всех действующих веществ и антимикробных консервантов, входящих в состав лекарственного средства.

Если необходимо, идентифицируют вспомогательные вещества.

Однородность. Мягкие лекарственные средства должны быть однородными. Однородность определяют по внешнему виду и по методике, приведенной в Приложении 1. Если необходимо, однородность определяют по количественному содержанию компонентов при специальном отборе проб, позволяющем контролировать равномерность их распределения.

Размер частиц. В мягких лекарственных средствах, содержащих компоненты в виде твердой или жидкой дисперсной фазы, контролируют размер частиц, если от него зависят биодоступность, терапевтическая эффективность и безвредность или данный показатель регламентируется назначением лекарственного средства.

Требования, предъявляемые к размеру частиц, методики определения и критерии оценки приводят в частной статье. Размер частиц в мягких лекарственных средства определяют методом микроскопии.

Герметичность контейнера. Для стерильных и, если необходимо, для нестерильных мягких лекарственных средств проводят определение герметичности контейнера в соответствии с методикой, изложенной в Приложении 2.

pH *(2.2.3)*. В зависимости от типа основы и состава лекарственного средства определяют pH водной вытяжки, водного раствора или самого лекарственного средства. Требования, предъявляемые к pH, и методики определения приводят в частной статье.

Кислотное число *(2.5.1)* и **Перекисное число** *(2.5.5)*. Если необходимо, контролируют в мягких лекарственных средствах, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению. Регламентируемые требования и методики определения приводят в частной статье.

Количественное определение. Проводят количественное определение всех действующих веществ. Допустимое отклонение содержания действующих веществ при их дозировке менее 10 % должны составлять (± 10 %), при дозировке 10 % и более – (± 5 %)

от содержания, указанного в разделе «Состав», если нет других указаний в частной статье.

Количественное содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) в 1 г лекарственного средства, если нет других указаний в частной статье. Для консервантов регламентируют и контролируют верхний и нижний пределы содержания. Для других вспомогательных веществ, способных отрицательно влиять на физиологические функции, контролируют и регламентируют верхний предел содержания. Если вспомогательное вещество влияет на биодоступность действующего вещества, регламентируют верхний и нижний пределы содержания и проводят его количественное определение.

УПАКОВКА

Упаковка для мягких лекарственных средств должна быть индифферентной по отношению к лекарственному средству; плотно укупориваться для предотвращения контакта содержимого с окружающей средой; если необходимо, она должна быть герметичной и светонепроницаемой. Предпочтительно использование металлических необратимо сжимаемых туб с внутренним лаковым покрытием, защитной мембраной и латексным кольцом. Могут быть использованы другие виды первичной упаковки, соответствующие вышеперечисленным требованиям.

Контейнер со стерильными мягкими лекарственными средствами должен быть герметичным и иметь приспособление для контроля первого вскрытия, например, защитную мембрану.

Контейнер для назальных, ушных, глазных, ректальных и вагинальных мягких лекарственных средств должен быть снабжен соответствующими аппликаторами.

ХРАНЕНИЕ

При температуре не выше + 25 °С, если нет других указаний в частной статье; не допускается замораживание.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- название и количественное содержание всех антимикробных консервантов;
- название всех вспомогательных веществ;
- «Для местного применения»;
- если необходимо, срок хранения после первого вскрытия;
- для стерильных лекарственных средств – указание о стерильности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Методика определения однородности

Берут 4 пробы лекарственного средства по 20-30 г каждая, помещают по две пробы на предметное стекло, накрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см.

При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно обнаруживаться видимых частиц, посторонних включений и, если нет других указаний в частной статье, признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции.

Если одна из проб не выдерживает испытание, определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом восемь дополнительных проб должны выдерживать испытание.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Методика определения герметичности контейнера

Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре (60 ± 3)°С в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

НАЗАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Nasalia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные лекарственные средства представляют собой жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для введения в носовые полости с целью получения системного или местного действия. Они содержат одно или более действующих веществ. Назальные лекарственные средства не должны оказывать раздражающего и другого неблагоприятного воздействия на слизистую носа и ее волоски. Водные назальные лекарственные средства обычно изотоничны и они содержат эксципиенты, например, для обеспечения вязкости препарата, для создания или стабилизации значения pH, для увеличения растворимости активной субстанции или для стабилизации препарата.

Назальные лекарственные средства выпускают в многодозовых и однодозовых контейнерах, снабженных при необходимости приспособлением, которое обеспечивает удобство применения и предотвращает загрязнение.

При отсутствии других указаний водные назальные лекарственные средства выпускают в многодозовых контейнерах, которые содержат подходящий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных средств, обладающих достаточным антимикробным действием.

Контейнеры для назальных лекарственных средств должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы).

Назальные лекарственные средства могут быть классифицированы как:
- назальные капли и жидкие аэрозоли;
- назальные порошки;
- назальные мягкие лекарственные средства;
- назальные промывки;
- назальные палочки.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке назальных лекарственных средств, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела *«Эффективность антимикробных консервантов»* (*5.1.3*).

При производстве, упаковке, хранении и реализации назальных лекарственных средств должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту, в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

Стерильные назальные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов, в соответствии с требованиями раздела *«Методы приготовления стерильных продуктов»* (*5.1.1*).

При производстве назальных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Стерильность (*2.6.1*). Если на этикетке указано, что препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если препарат стерилен, хранят в стерильных, воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- название каждого антимикробного консерванта;
- «Стерильно» (при необходимости).

Назальные капли и жидкие аэрозоли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные капли и жидкие аэрозоли представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для закапывания или впрыскивания в носовые полости.

Эмульсии могут расслаиваться, однако при взбалтывании должны легко преобразовываться в эмульсию.

Суспензии могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Назальные капли обычно выпускают в многодозовых контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

Жидкие назальные аэрозоли выпускают в контейнерах с распыляющим устройством или в контейнерах под давлением, снабженных подходящей насадкой, а также дозирующим клапаном или без него. Если аэрозоли выпускают в контейнерах под давлением, они должны соответствовать требованиям монографии *«Лекарственные средства, находящиеся под давлением»*.

Размер распыленных капелек должен быть таким, чтобы обеспечивать их осаждение в носовой полости.

ИСПЫТАНИЯ

При отсутствии других указаний назальные капли, выпускаемые в однодозовых контейнерах, и дозированные аэрозоли, предназначенные для системного действия, должны выдерживать следующие испытания.

Однородность массы. Назальные капли, представляющие собой растворы, должны выдерживать следующее испытание. Освобождают каждый из 10 контейнеров как можно полнее и взвешивают содержимое. Определяют среднюю массу содержимого. Масса содержимого не более чем двух контейнеров может отклоняться от средней массы более чем на (± 10 %), и масса содержимого ни одного контейнера не должна отклоняться более чем на (± 20 %) от средней массы.

Дозированные назальные аэрозоли, представляющие собой растворы, должны выдерживать следующее испытание. Один раз нажимают на клапан и высвободившееся содержимое отбрасывают. Спустя не менее 5 с снова нажимают на клапан и высвободившееся содержимое отбрасывают. Повторяют эту операцию еще три раза. Взвешивают контейнер, один раз нажимают на клапан и снова взвешивают контейнер. По разности вычисляют массу высвободившегося содержимого. Повторяют эту операцию еще для девяти контейнеров. Лекарственное средство выдерживает испытание, если индивидуальная масса только для двух контейнеров отклоняется от среднего значения более чем на (± 25 %), но не более чем на (± 35 %).

Однородность содержания *(2.9.6, B)*. Назальные капли, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны выдерживать следующее испытание. Освобождают каждый контейнер как можно полнее и определяют содержание действующего вещества для каждого контейнера. Они должны выдерживать испытание однородности содержания.

Однородность дозирования. Дозированные назальные аэрозоли, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны выдерживать следующее испытание. Используют прибор, позволяющий количественно удерживать дозу после нажатия распылительного устройства.

Взбалтывают контейнер в течение 5 с, выпускают дозу и отбрасывают. Спустя не менее 5 с снова взбалтывают контейнер в течение 5 с, выпускают дозу и отбрасывают. Повторяют указанную операцию еще три раза. Спустя 2 с нажимают на распылительное устройство, направляя дозу назального аэрозоля в собирающий сосуд. Содержимое собирающего сосуда путем последовательных промываний объединяют и определяют содержание действующего вещества в объединенном растворе.

Повторяют вышеописанную процедуру еще для девяти контейнеров.

При отсутствии других указаний препарат выдерживает испытание, если содержание действующего вещества в дозе не более чем для одного контейнера не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но не выходит за пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Если содержание действующего вещества в дозе для двух или трех отдельных контейнеров не укладывается в пределы от 75 % до 125 %, но укладывается в пределы от 65 % до 135 %, повторяют испытание еще для 20 контейнеров. Препарат удовлетворяет требованиям, если содержание действующего вещества в дозе не более чем для трех контейнеров выходит за пределы от 75 % до 125 %, но укладывается в пределы от 65 % до 135 % от среднего значения.

Назальные порошки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные порошки представляют собой порошки, предназначенные для введения в носовые полости посредством подходящего приспособления. Они должны соответствовать требованиям статьи *«Порошки для наружного применения»*.

Размер частиц, которые осаждаются в носовых полостях, должен подтверждаться соответствующими методами определения размера частиц.

Назальные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные мягкие лекарственные средства должны соответствовать требованиям монографии *«Мягкие лекарственные средства для местного применения»*. Контейнер должен иметь подходящее приспособление для нанесения содержимого.

Назальные промывки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные промывки обычно представляют собой водные изотонические растворы, предназначенные для очистки носовых полостей. Назальные промывки, предназначенные для применения при повреждениях частей носа или предстоящей хирургической операции, должны быть стерильными.

ИСПЫТАНИЯ

Извлекаемая масса или объем *(2.9.28)*. Назальные промывки в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям испытания.

Назальные палочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Назальные палочки должны выдерживать требования статьи *«Палочки»*.

К назальным лекарственным средствам относятся:
- назальные капли, назальный спрей и аэрозоли;
- назальные суспензии;
- назальные порошки;
- назальные мягкие лекарственные средства;
- назальные растворы для промывания;
- назальные палочки.

Назальные капли

ИСПЫТАНИЯ

Назальные капли, представляющие собой растворы, контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- прозрачность;
- цветность;
- pH (кроме неводных и масляных растворов);
- родственные примеси;
- объем содержимого контейнера (для многодозовых контейнеров);
- микробиологическая чистота или стерильность;
- количественное определение.

Определение плотности и родственных примесей проводят в случаях, когда это обосновано.

Для назальных капель, содержащих вещества, обеспечивающие вязкость, дополнительно контролируют вязкость.

Для назальных капель в виде растворов, выпускаемых в однодозовых контейнерах, дополнительно контролируют однородность массы.

Для назальных капель в виде суспензий или эмульсий, выпускаемых в однодозовых контейнерах, дополнительно контролируют однородность содержания, размер частиц, устойчивость суспензии.

Для назальных капель, представляющих собой дозированные аэрозоли, содержащие суспензии или эмульсии, дополнительно контролируют однородность дозирования.

pH. Определяют для назальных капель, за исключением неводных и масляных растворов. При отсутствии других указаний значение pH назальных капель должно соответствовать физиологическим пределам.

Однородность содержания *(2.9.6)*. Назальные капли в виде суспензии или эмульсии в однодозовых контейнерах должны выдерживать требования раздела *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»* при отсутствии других указаний в частной статье.

Количественное определение. Содержание определяемых веществ указывают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) в 1 мл лекарственного средства, которое должно составлять от 90 % до 110 % от содержания, указанного в разделе «Состав», при отсутствии других указаний в частной статье.

НАСТОЙКИ

Tincturae

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойки – жидкие лекарственные средства, обычно получаемые из одной части растительного или животного сырья и 10 частей экстрагента или одной части растительного или животного сырья и пяти частей экстрагента.

ПРОИЗВОДСТВО

Настойки изготовливают методом мацерации или перколяции (краткое описание методов дано ниже), используя для экстракции растительного или животного сырья только спирт этиловый соответствующей концентрации или растворением густых или сухих экстрактов в спирте этиловом соответствующей концентрации. В случае необходимости фильтруют.

Настойки обычно прозрачные. В процессе хранения допускается образование небольшого осадка при условии отсутствия существенного изменения состава.

Метод мацерации. При отсутствии других указаний необходимое количество растительного или животного экстрагируемого сырья смешивают с соответствующим количеством указанного экстрагента и оставляют в закрытом контейнере в течение необходимого времени. Остаток отделяют от экстрагента и при необходимости отжимают. В последнем случае обе жидкости объединяют.

Метод перколяции. При необходимости экстрагируемое растительное или животное сырье измельчают до частиц определенного размера. Сырье тщательно смешивают с порцией указанного экстрагента и оставляют необходимое время. Затем переносят в перколятор и медленно перколируют при комнатной температуре, следя за тем, чтобы растительное или животное сырье было полностью покрыто слоем соответствующего экстрагента. Остаток может быть отжат и полученная жидкость может быть объединена с перколятом.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность *(2.2.5)*. Должна соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Этанол *(2.9.10)*. Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол *(2.9.11)*. Допускается не более 0.05 % *(об/об)* метанола и не более 0.05 % *(об/об)* 2-пропанола при отсутствии других указаний в частной статье.

Сухой остаток *(2.8.19)*. Содержание сухого остатка настойки должно соответствовать пределам, указанным в частной статье, исправленным в случае необходимости, принимая во внимание использование какого-либо эксципиента.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно к вышеуказанным требованиям указывают:

– для настоек, отличных от стандартизированных настоек и от настоек с известным количественным составом, соотношение исходного материала к экстрагенту или исходного материала к полученной настойке;

– концентрацию спирта в настойке *(об/об)*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойки – жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые обычно из высушенного или свежего растительного или животного сырья без нагревания и удаления экстрагента.

При изготовлении настоек из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают пять объемных частей готового продукта, из сильнодействующего сырья – 10 объемных частей готового продукта при отсутствии других указаний в частной статье.

Получаемые извлечения обычно отстаивают не менее двух суток при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости и фильтруют.

ИСПЫТАНИЯ

Настойки обычно контролируют по следующим показателям качества:

- описание;
- идентификация;
- содержание этанола или относительная плотность;
- сухой остаток;
- тяжелые металлы;
- объем содержимого контейнера;
- количественное определение.

Сухой остаток. Допускается проводить определение из 5.0 мл настойки.

Тяжелые металлы *(2.4.8, А).* Не более 10^{-3} % ($10 млн^{-1}$) при отсутствии других указаний в частной статье.

5.0 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают и прокаливают. 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 объем фильтрата *водой Р* до 50 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием *стандартного раствора свинца ($1 млн^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*

Количественное определение. Содержание определяемых веществ в настойках выражают в процентах *(м/об).*

ПЕНЫ МЕДИЦИНСКИЕ

Musci medicati

К пенам медицинским могут быть предъявлены дополнительные требования, указанные в других общих монографиях, например, «Лекарственные средства для ректального применения», «Лекарственные средства для вагинального применения» и «Жидкие лекарственные средства для наружного применения».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пены медицинские – лекарственная форма, состоящая из большого объема газа, диспергированного в жидкости и содержащая одно или более действующих веществ, поверхностно-активные вещества, обеспечивающие образование пены и другие различные вспомогательные вещества. Пены медицинские обычно предназначены для нанесения на кожу или слизистые оболочки.

Пены медицинские обычно образуются во время применения из жидкого лекарственного средства, находящегося в контейнере под давлением. Контейнер должен быть снабжен клапаном и насадкой нажимного типа, приспособленной для применения пены.

Пены медицинские, предназначенные для использования на больших открытых ранах или на сильно поврежденной коже, должны быть стерильными.

Пены медицинские, выпускаемые в контейнерах под давлением, должны удовлетворять требованиям монографии *«Лекарственные средства, находящиеся под давлением»*.

ПРОИЗВОДСТВО

Стерильные пены медицинские производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями раздела *«Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1)*.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность пены. Контейнер выдерживают при температуре около 25 °С в течение не менее 24 ч. Следя за тем, чтобы не нагреть контейнер, устанавливают на насадку нажимного типа жесткую трубку длиной от 70 до 100 мм и внутренним диаметром около 1 мм. Встряхивают контейнер для гомогенизации жидкой фазы содержимого, выпускают и отбрасывают от 5 мл до 10 мл пены. Взвешивают плоскодонную чашку вместимостью около 60 мл и высотой около 35 мм. Помещают конец жесткой трубки, установленной на насадке нажимного типа, в угол чашки, нажимают насадку и равномерно заполняют чашку при помощи круговых движений. После того как пена полностью расширится, сглаживают ее уровень посредством удаления лишней пены подходящим плоским предметом, например, предметным стеклом для микроскопа. Взвешивают и определяют массу такого же объема *воды Р*, наполнив ту же чашку *водой Р*.

Относительную плотность пены вычисляют по формуле:

$$m/e,$$

где

m – масса навески испытуемого образца пены в граммах,

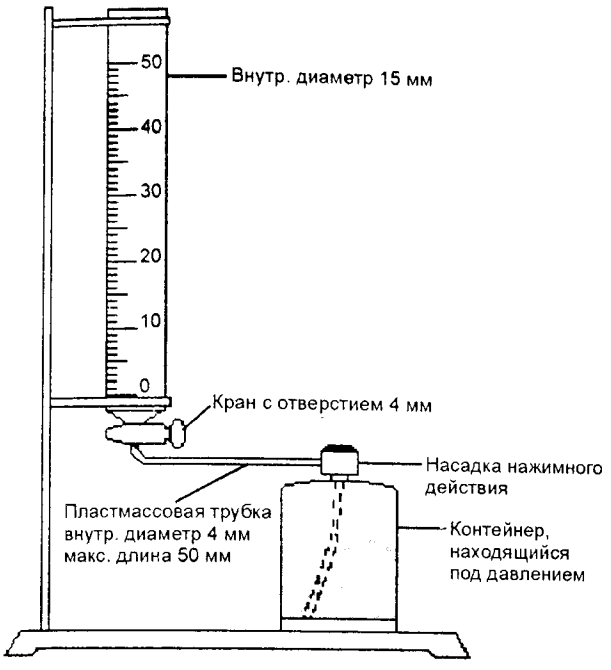
e – масса объема *воды Р* в граммах.

Проводят три определения. Ни одно индивидуальное значение не должно отклоняться более чем на 20 % от среднего значения.

Время расширения. Прибор (Рис. 1105.- 1) состоит из бюретки вместимостью 50 мл, внутренним диаметром 15 мм, ценой деления 0.1 мл, снабженной краном с одним отверстием размером 4 мм. Отметка, соответствующая 30 мл, должна быть не ближе 210 мм от оси крана. Нижняя часть бюретки соединена при помощи пластмассовой трубки длиной не более 50 мм и внутренним диаметром 4 мм с пенообразующим контейнером, оборудованным подходящей для данного соединения насадкой нажимного типа. Контейнер выдерживают при температуре около 25 °С в течение не менее 24 ч. Встряхивают контейнер, следя, чтобы не нагреть его, для гомогенизации жидкой фазы содержимого и отбрасывают первые 5 – 10 мл пены. Соединяют насадку и носик бюретки. Нажимают на насадку и за один раз выпускают около 30 мл пены. Закрывают кран и одновременно включают хронометр. Наблюдают за объемом пены в бюретке, каждые 10 с отмечают увеличение объема пены до тех пор, пока не будет достигнут максимальный объем.

Проводят три определения. Время достижения максимального объема в каждом определении не должно превышать 5 мин.

Рис. 1105.-1



Стерильность *(2.6.1)*. Если на этикетке указано, что препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают «Стерильно» (при необходимости).

ИСПЫТАНИЯ

Пены контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- масса содержимого контейнера;
- идентификация;
- относительная плотность пены;
- микробиологическая чистота или стерильность;
- количественное определение.

При необходимости дополнительно контролируют значение pH, родственные примеси согласно требованиям частной статьи. Стерильные пены должны соответствовать требованиям монографии *«Лекарственные средства для парентерального применения»* при отсутствии других указаний в частной статье.

ПОРОШКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Pulveres ad usum dermicum

Требования данной статьи не распространяются на порошки, используемые в ветеринарии, при отсутствии других указаний в частной статье.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для наружного применения представляют собой лекарственную форму, состоящую из твердых отдельных сухих частиц различной степени измельченности. Порошки для наружного применения содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них. При необходимости используют красители, разрешенные к медицинскому применению.

Порошки для наружного применения выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах. Они не должны содержать агрегатов частиц порошка. Порошки для наружного применения, предназначенные для использования на больших открытых ранах или на сильно поврежденной коже, должны быть стерильны.

Порошки для наружного применения в многодозовых контейнерах могут выпускаться в контейнерах с просеивающими крышками, или в контейнерах, снабженных механическим распылителем, или в контейнерах под давлением.

Порошки для наружного применения, выпускаемые в контейнерах под давлением, должны соответствовать требованиям статьи *«Лекарственные средства, находящиеся под давлением»*.

Контейнеры для порошков для наружного применения должны соответствовать требованиям статей *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы).

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве порошков для наружного применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимый размер частиц относительно намеченного использования.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков для наружного применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

Стерильные порошки для наружного применения изготавливают с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи *«Методы приготовления стерильных продуктов»* (*5.1.1*).

ИСПЫТАНИЯ

Измельченность. Измельченность порошков для наружного применения определяют ситовым анализом (*2.9.12*) или другим подходящим методом.

Однородность содержания (*2.9.6, В*). Порошки для наружного применения в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Если порошки для наружного применения содержат более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Порошки для наружного применения в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Стерильность (*2.6.1*). Если на этикетке указано, что препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
- для наружного применения,
- стерильно (при необходимости).

Контроль качества порошков для наружного применения проводят по следующим показателям:

- описание;
- идентификация;

– дисперсность;
– однородность массы или однородность содержания (для порошков в однодозовом контейнере);
– масса содержимого контейнера (для порошков в многодозовом контейнере);
– потеря в массе при высушивании или вода;
– родственные примеси;
– микробиологическая чистота или стерильность;
– количественное определение.

При необходимости контролируют pH раствора и содержание тяжелых металлов.

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы.

Количественное определение. При отсутствии других указаний в частной статье содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия в одном грамме или в одной дозе лекарственного средства (для порошков в однодозовых контейнерах).

При отсутствии других указаний в частной статье отклонения в содержании действующих веществ должны составлять при дозировке действующих веществ:
– до 1 мг ± 15 %;
– от 1 мг до 10 мг ± 10 %;
– от 10 мг до 100 мг ± 7.5 %;
– от 100 мг и более ± 5 %.

МАРКИРОВКА

Для порошков наружного применения дополнительно на этикетке указывают:
– название и количество действующих веществ;
– способ применения;
– условия хранения;
– срок годности.

ПОРОШКИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Pulveres ad usum peroralia

Требования к порошкам, используемым для приготовления растворов или суспензий для орального применения, приведены в монографии «Жидкие лекарственные средства для орального применения». Требования данной монографии не распространяются на порошки для орального применения, используемые в ветеринарии, при отсутствии других указаний в частной статье.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки для орального применения представляют собой лекарственную форму, состоящую из твердых отдельных сухих частиц различной степени измельченности, обладающую свойством сыпучести.

Порошки содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них. При необходимости используют красители, разрешенные к медицинскому применению, и ароматизаторы. Порошки обычно принимают с водой или другой подходящей жидкостью. Их можно также глотать непосредственно. Порошки выпускают в однодозовых или многодозовых контейнерах.

Контейнеры для порошков для орального применения должны соответствовать требованиям разделов *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы). Каждую дозу порошка из многодозового контейнера отбирают с помощью соответствующего приспособления для отмеривания предписанного количества. При однодозовой фасовке каждая доза должна быть упакована в индивидуальный контейнер, например, пакетик, бумажный пакет или банку.

ПРОИЗВОДСТВО

При производстве порошков для орального применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимый размер частиц относительно намеченного использования.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков для орального применения должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями раздела *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6, B*). Порошки для орального применения в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Для порошков, содержащих более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Порошки для орального применения в однодозовых контейнерах должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Однородность массы дозы порошка из многодозового контейнера (*2.9.27*). Порошки для орального применения, поставляемые в мультидозовых контейнерах, должны выдерживать испытание.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренных контейнерах или, если препарат содержит летучие вещества, хранят в воздухонепроницаемых контейнерах.

Порошки «шипучие»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Порошки «шипучие» – однодозовые или многодозовые порошки, содержащие, главным образом, кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида. Порошки «шипучие» предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемых контейнерах.

Различают порошки:

- простые, состоящие из одного вещества;

- сложные, состоящие из двух и более веществ.

Сложные порошки готовят с учетом свойств действующих, вспомогательных веществ и их количеств. При наличии в составе сложного порошка веществ в разных количествах, смешение начинают с веществ, входящих в наименьших количествах, постепенно добавляя остальные вещества.

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 50 мг на всю приготавливаемую массу используют в виде тритураций – смеси с лактозой или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

ИСПЫТАНИЯ

Контроль качества порошков проводится по следующим показателям:

- описание;

- идентификация;

- однородность массы или однородность содержания (для порошков в однодозовом контейнере);

- масса содержимого контейнера (для порошков в многодозовом контейнере);

- потеря в массе при высушивании или вода;

- родственные примеси;

- микробиологическая чистота;

- количественное определение.

При необходимости дополнительно контролируют показатели: дисперсность, время растворения, pH раствора и содержание тяжелых металлов.

Однородность содержания *(2.9.6)*. Данное испытание не распространяется на поливитаминные лекарственные средства и лекарственные средства, содержащие микроэлементы.

Количественное определение. При отсутствии других указаний в частной статье содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия в одном грамме или в одной дозе лекарственного средства (для порошков в однодозовых контейнерах).

При отсутствии других указаний в частной статье отклонения в содержании действующих веществ должны составлять при дозировке действующих веществ:

- до 1 мг ± 15 %;

- от 1 мг до 10 мг ± 10 %;

- от 10 мг до 100 мг ± 7.5 %;

- от 100 мг и более ± 5 %.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно указывают название и содержание антимикробных консервантов.

СУБСТАНЦИИ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Субстанция – стандартизованное биологически активное вещество (обычно получаемое путем синтеза) или стандартизованная смесь биологически активных веществ (обычно получаемая из объектов животного или растительного происхождения), используемые для приготовления готовых лекарственных средств.

2. Требования данной статьи распространяются, прежде всего, на индивидуальные органические вещества. Для субстанций представляющих собой стандартизованную смесь биологически активных веществ растительного или животного происхождения, а также неорганических веществ возможны отклонения от данных требований или дополнительные требования, указанные в частных статьях.

3. Требования данной статьи распространяются также на вспомогательные вещества, используемые для изготовления готовых лекарственных средств.

4. Субстанции обычно не используют в качестве готовых лекарственных средств. Предприятие-производитель готового лекарственного средства проводит контроль качества субстанции перед изготовлением готового лекарственного средства.

5. Образцы всех серий субстанций, использованных для изготовления готовых лекарственных средств, хранят на предприятии, по меньшей мере, два года после выпуска готовой продукции.

6. Качество субстанции регламентируется требованиями соответствующей монографии Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) и/или аналитической нормативной документацией (АНД), утвержденным уполномоченным органом.

7. Все субстанции, применяемые для изготовления готовых лекарственных средств, должны выдерживать требования соответствующих монографий ГФ РК.

8. В том случае, когда субстанция данного производителя имеет Сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи или аналогичное разрешение уполномоченного органа, ее качество может контролироваться непосредственно соответствующей монографией ГФ РК.

9. В остальных случаях качество субстанций контролируется по АНД, утвержденной уполномоченным органом. Уровень требований данной АНД должен быть не ниже требований соответствующей монографии ГФ РК.

10. Соответствие требованиям монографии является необходимым, но не всегда достаточным условием для окончательного заключения о качестве субстанции любого конкретного производителя. При оценке качества субстанции необходимо принимать во внимание производство ее в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики по известной технологии, условия реализации.

11. Требования монографии или АНД учитывают конкретные технологии производства субстанций с определенными профилями примесей. Поэтому в соответствии с требованиями данной монографии могут контролироваться только субстанции, полученные по этим конкретным технологиям, что должно быть подтверждено Сертификатом соответствия монографии Европейской Фармакопеи для данной субстанции или аналогичным разрешением уполномоченного органа.

12. Все изменения, вносимые в технологию производства субстанции, освоение старой или разработка новой технологии производства другими производителями, должны сопровождаться представлением в уполномоченный орган данных, подтверждающих возможность контроля качества этой субстанции по соответствующей монографии или АНД.

13. В тех случаях, когда изменение технологии производства субстанции может привести к появлению примесей, не контролируемых соответствующей монографией, необходимая информация должна быть представлена в уполномоченный орган. До внесения изменений в монографию, качество таких субстанций контролируют по АНД, утвержденной уполномоченным органом. АНД должна быть утверждена также и в тех случаях, когда для субстанции отсутствует монография ГФ РК.

Показатели качества, включаемые в аналитическую нормативную документацию на субстанции

АНД на субстанции обычно содержит следующие разделы:

1. Вводная часть.
2. Описание.

3. Растворимость.
4. Идентификация.
5. Температура плавления *.
6. Температура кипения или температурные пределы перегонки *.
7. Температура затвердевания *.
8. Относительная плотность (плотность)*.
9. Удельное оптическое вращение (оптическое вращение) *.
10. Удельный показатель поглощения *.
11. Показатель преломления *.
12. Вязкость *.
13. Показатели качества раствора:
- Прозрачность.
- Цветность.
- Кислотность (щелочность) или pH.
14. Механические включения *.
15. Родственные примеси:
- Идентифицированные примеси.
- Неидентифицированные примеси.
- Суммарное содержание примесей.
16. Остаточные количества органических растворителей.
17. Легкообугливающиеся вещества *.
18. Неорганические анионы (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.) *.
19. Неорганические катионы (железо и др.) *.
20. Потеря в массе при высушивании или вода.
21. Общая зола или сульфатная зола.
22. Тяжелые металлы.
23. Мышьяк *.
24. Микробиологическая чистота (или стерильность).
25. Пирогены (бактериальные эндотоксины)*.
26. Количественное определение.
27. Активность *.
28. Упаковка.
29. Маркировка.
30. Транспортирование.
31. Хранение.
32. Срок хранения.
33. Основное фармакологическое действие.

Вводная часть. Указывают пределы содержания основного вещества в субстанции (обычно в пересчете на сухое или безводное вещество) или, если это невозможно определить, приводят требования по параметрам, связанным с содержанием основного вещества в субстанции. Для индивидуальных органических субстанций приводят международное непатентованное название, химическое название по номенклатуре IUPAC, структурную формулу и брутто-формулу (для неорганических субстанций – молекулярную формулу), молекулярную массу (для кристаллосольватов - для сольватированной и несольватированной молекулы). Указывают также производителя субстанции и ее предполагаемое применение.

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе и гигроскопичности.

Допустимый диапазон цветности субстанции обычно должен быть в пределах оттенков, например: «Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета».

В некоторых случаях может быть указан численный диапазон размера частиц, а также введено исследование формы кристаллов. Такие испытания выносят в отдельные разделы.

Растворимость *(1.4)*. Растворимость субстанции в различных растворителях рассматривают как дополнительную характеристику ее подлинности и чистоты, поэтому желательно использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, 96 % спирт, ацетон, метиленхлорид, гексан. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или сильно токсичных (например, бензол) растворителей.

Идентификация. Для идентификации субстанций обычно применяют сочетание инфракрасной спектроскопии, электронной спектрофотометрии или хроматографии (газовой, жидкостной или тонкослойной) с характерными химическими реакциями. Возможно использование и других физико-химических методов.

Температура плавления *(2.2.14 -2.2.16)*. Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура кипения *(2.2.12)* или **Температурные пределы перегонки** *(2.2.11)*, **Относительная плотность (плотность)** *(2.2.5)*, **Вязкость** *(2.2.8 - 2.2.10)*, **Показатель преломления** *(2.2.6)*, **Температура затвердевания** *(2.2.18)*. Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное оптическое вращение (оптическое вращение) *(2.2.7)*. Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения *(2.2.25)*. Вводят обычно в тех случаях, когда испытуемое вещество имеет максимумы поглощения в области от 220 нм до 800 нм. Данный показатель является дополнительной характеристикой идентификации и чистоты субстанции.

Прозрачность раствора *(2.2.1)*, **Цветность раствора** *(2.2.2)*. Данные испытания обязательно вводят

Разделы, отмеченные «», включают в зависимости от природы и назначения субстанции. Допускается введение других разделов.*

для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств. Данные испытания желательно вводить для всех водорастворимых субстанций. Испытания обычно проводят для водных растворов субстанций, но возможно использование смешанных растворителей или самой субстанции.

Растворы субстанций, как правило, должны быть прозрачны.

Испытание «Цветность раствора» обычно не вводят в том случае, если субстанция окрашена. Данное испытание при необходимости можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.

pH (Кислотность или щелочность). Для проведения данного испытания могут использоваться два подхода: измерение pH *(2.2.3)* или полуколичественное индикаторное титрование (кислотность и/или щелочность). Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование и смешанных растворителей. Допустимый интервал pH обычно должен быть не более 2.

Механические включения *(2.9.19-2.9.21).* Данное испытание вводят для контроля качества стерильных субстанций, используемых для приготовления парентеральных и глазных лекарственных средств. Проверку осуществляют обычно в той максимальной концентрации, которую используют в соответствующих готовых лекарственных средствах.

Родственные примеси. Данное испытание контролирует технологические примеси (полупродукты и побочные продукты), продукты разложения, а также в некоторых случаях посторонние примеси. В рамках этого испытания обычно не контролируют неорганические примеси и остаточные количества летучих органических растворителей. Как правило, все примеси, концентрация которых превышает 0.1 %, должны быть идентифицированы. Тест «Родственные примеси» может контролировать как конкретно указываемые (идентифицированные), так и неконкретизируемые (неидентифицированные) примеси. Информацию о природе и количестве этих примесей необходимо представлять в уполномоченный орган.

Для контроля родственных примесей могут применяться различные хроматографические и спектроскопические методы или их комбинации, однако большинство субстанций контролируют хроматографическими методами.

Суммарное содержание родственных примесей обычно не должно превышать 2 %.

В АНД должно быть указано, какие примеси контролирует раздел «Родственные примеси», должны быть приведены их структурные и молекулярные формулы и массы. Следует отметить, что в субстанции могут обнаруживаться не только эти указанные примеси, а также возможные следовые количества других родственных примесей, приведенные в приложении к АНД. Если субстанция содержит примесь в количестве выше 0.1 %, которая не контролируется этим испытанием, это может означать, что эта субстанция получена по другой (не разрешенной уполномоченным органом) технологии или что используемая производителем технология не обеспечивает защиту от загрязнения родственными примесями. Такая серия субстанции может использоваться только после специального разрешения уполномоченного органа.

Идентифицированные примеси. Данный показатель вводят в том случае, когда необходимо регламентировать содержание каких-то конкретных, нередко высокотоксичных примесей. Определение их может выноситься в отдельный раздел. В некоторых случаях в роли таких примесей могут выступать посторонние примеси (т.е. не являющиеся ни полупродуктом синтеза, ни продуктом разложения), привносимые в процессе технологии. Пределы содержания конкретно указываемых примесей необходимо обосновывать фармакологическими или токсикологическими данными.

Для контроля конкретно указываемых примесей предпочтительнее применение хроматографических методов с использованием стандартных образцов примесей.

Неидентифицированные примеси. В тех случаях, когда нет оснований считать какие-то примеси особо токсичными, их названия при проведении испытания обычно не указывают. При применении хроматографических методов для нормирования таких примесей допускается использование испытуемой субстанции в необходимых разведениях. При этом обычно нормируют содержание как отдельных примесей, так и их сумму.

Содержание таких примесей необходимо обосновывать фармакологическими или токсикологическими данными.

В некоторых случаях в рамках данного испытания регламентируют и конкретно указываемые примеси.

Остаточные количества органических растворителей *(2.4.24, 5.4).* Содержание остаточных количеств органических растворителей, использующихся при получении субстанции, должно соответствовать требованиям статьи *«Остаточные количества органических растворителей» (5.4).* В уполномоченный орган следует представить информацию обо всех растворителях, используемых при производстве субстанции, и обоснование выбора растворителей, контролируемых в АНД. Наличие в субстанции других растворителей в концентрациях, превышающих 10 % от регла-

ментируемых статьей *(5.4)*, является признаком использования незарегистрированной технологии производства субстанции. Такая серия субстанции может использоваться только после специального разрешения уполномоченного органа.

Легкообугливающиеся вещества *(2.4.30)*. Данное испытание является неспецифическим тестом на органические примеси и вводится в некоторых случаях для подтверждения чистоты субстанции. Испытание проводят с кислотой серной концентрированной с последующей оценкой окраски полученного раствора.

Неорганические анионы *(2.4)*. В названии данного раздела должно быть конкретно указано, какой анион контролируют, например, «Хлориды». Выбор контролируемых анионов определяется технологическим процессом с обоснованием в сопроводительной документации. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.). Регламентация их содержания преследует цель дополнительно отличить зарегистрированную технологию от незарегистрированной. Пределы их содержания требуют необходимого обоснования.

Контроль анионов как примесей не вводят в том случае, если они входят в состав субстанции (например, вещество является гидрохлоридом или сульфатом).

Неорганические катионы *(2.4)*. В названии данного раздела должно быть конкретно указано, какой катион контролируют. Этот раздел вводят в том случае, когда контроль содержания конкретных катионов является существенным для качества субстанции. Пределы их содержания требуют необходимого обоснования.

Контроль катионов как примесей не вводят в том случае, если они входят в состав субстанции (например, вещество является натриевой солью).

Испытания **Потеря в массе при высушивании** *(2.2.32)* или **Вода** *(2.5.12)* вводят для контроля содержания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний, как правило, обязательно. Отсутствие их следует объяснять в пояснительной записке. При отсутствии других указаний в частной статье и субстанция не является кристаллосольватом, потеря в массе при высушивании или содержание воды не должно превышать 0.5 %.

Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

Общая зола *(2.4.16)* или **Сульфатная зола** *(2.4.14)*. Данные испытания характеризуют общую минерализацию субстанции. Как правило, сульфатная или общая зола не должны превышать 0.1 %. Отсутствие данного испытания в АНД или повышенное содержание сульфатной или общей золы требует соответствующего обоснования.

Тяжелые металлы *(2.4.8)*. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 10^{-3} % при отсутствии других указаний в частной статье.

Мышьяк *(2.4.2)*. Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхождения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка, как правило, не должно превышать 10^{-4} %.

Микробиологическая чистота *(2.6.12, 2.6.13, 5.1.4)*. Данное испытание вводят для контроля качества нестерильных субстанций. Микробиологическая чистота субстанций должна обеспечивать необходимую микробиологическую чистоту соответствующих готовых лекарственных средств.

Отсутствие данного испытания в АНД требует соответствующего обоснования.

Стерильность *(2.6.1)*. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.

Пирогены *(2.6.8)* или **Бактериальные эндотоксины** *(2.6.14)*. Данные испытания проводят в следующих случаях:

– если субстанция используется в производстве готовых лекарственных средств, которые требуют отсутствия пирогенов или бактериальных эндотоксинов, но при этом не подвергаются соответствующей процедуре их удаления;

– если в маркировке субстанции имеется указание об отсутствии пирогенов или бактериальных эндотоксинов.

Предельные значения и тест-методы устанавливаются в частной статье.

Количественное определение. Для количественного определения основного вещества в субстанции желательно использование прямых методов анализа. В случае солей обычно достаточно анализа только одного из ионов – предпочтительнее фармакологически активного. Содержание основного вещества в синтетической субстанции обычно должно быть в пределах от 99.0 % до 101.0 %, если не приводится соответствующего обоснования. При необходимости определяют биологическую активность. Если определение содержания основного вещества в субстанции невозможно, проводят определение таких количественных показателей, которые связаны с содержанием основного вещества в субстанции.

Упаковка и хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество субстанции в течение срока хранения

Маркировка. Маркировка должна содержать сведения о производителе, торговое и международное непатентованное название субстанции, условия хранения, меры предосторожности (если они необходимы), дату изготовления и срок хранения.

Период переконтроля или срок хранения. Понятие «период переконтроля» распространяется на устойчивые субстанции. Период переконтроля – это период времени до даты повторных испытаний, в течение которого субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям АНД. Понятие «срок хранения» относится к малоустойчивым субстанциям, в том числе субстанциям биологического происхождения. Срок хранения – это период времени, в течение которого субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям АНД. На всем протяжении этого периода субстанции можно использовать для приготовления готовых лекарственных средств при условии соответствия их требованиям АНД.

ТАБЛЕТКИ

Tabulettae

Требования данной статьи не обязательны для таблетированных лекарственных средств, предназначенных к применению не оральным, а другим способом. Требования к таким лекарственным средствам могут быть приведены в других статьях, например, «Лекарственные средства для ректального применения», «Лекарственные средства для вагинального применения» и «Лекарственные средства для лечения слизистой оболочки полости рта». Данная статья не распространяется на пластинки, оральные лиофилизаты, оральные пасты и комеди. Требования данной статьи не распространяются на таблетки для ветеринарного применения при отсутствии других указаний.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки – твердая лекарственная форма, содержащая одну дозу одного или более действующих веществ и полученная прессованием определенного объема частиц. Таблетки предназначены для приема внутрь. Некоторые таблетки проглатывают целыми, некоторые – предварительно разжевывают, другие же растворяют или диспергируют в воде перед применением или оставляют во рту, где действующее вещество высвобождается.

Таблетки состоят из одного или более действующих веществ и вспомогательных веществ, таких как разбавляющие, связывающие, разрыхляющие, скользящие, смазывающие, вещества, способные изменить поведение лекарственной формы в пищеварительном тракте, красители, разрешенные к медицинскому применению, и ароматизаторы или без вспомогательных веществ.

Таблетки обычно представляют собой цельные правильные, круглые цилиндры, верхняя и нижняя поверхности которых плоские или выпуклые, края поверхностей могут быть скошены. На поверхности таблеток могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Таблетки могут быть покрыты оболочкой.

Контейнеры для таблеток должны соответствовать требованиям статей *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы) при отсутствии других указаний в частной статье.

Таблетки для приема внутрь могут быть классифицированы как:
- таблетки без оболочки;
- таблетки, покрытые оболочкой;
- таблетки «шипучие»;
- таблетки растворимые;
- таблетки диспергируемые;
- таблетки диспергируемые в полости рта;
- таблетки кишечно-растворимые;
- таблетки с модифицированным высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

Таблетки получают прессованием определенного объема частиц или агрегатов частиц, полученных методами грануляции. При изготовлении ядер таблеток должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую механическую прочность и устойчивость таблеток к раздавливанию и истиранию. Это подтверждается испытаниями *«Истираемость таблеток без оболочки»* (*2.9.7*) и *«Устойчивость таблеток к раздавливанию»* (*2.9.8*). Таблетки для разжевывания изготавливают, обеспечивая легкое разрушение при жевании.

Для таблеток, для которых предусмотрено разделение, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие, что отдельные части таблетки соответствуют требованиям статей *«Однородность содержания в единице дозированного лекарственного средства»* (*2.9.6, тест А*) или *«Однородность массы в единице дозированного лекарственного средства»* (*2.9.5*).

При производстве, упаковке, хранении и реализации таблеток должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6*). Таблетки с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от массы таблетки должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А) при отсутствии других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Таблетки, покрытые оболочкой, за исключением пле-

ночной, должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А) независимо от содержания действующего (их) веществ (а), при отсутствии других указаний в частной статье.

Однородность массы *(2.9.5)*. Таблетки без оболочки и при отсутствии других указаний в частной статье таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение. Испытание может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из способов, описанным в статье *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» (2.9.3)*.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

Таблетки без оболочки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки без оболочки – 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.

Таблетки без оболочки соответствуют общему определению таблеток. На разломе при рассматривании под лупой видна та или иная относительно однородная структура (однослойные таблетки) или послойная структура (многослойные таблетки), но не признаки оболочки.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Таблетки без оболочки должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток и капсул *(2.9.1)*. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. В каждую стеклянную трубку помещают диск.

Прибор включают на 15 мин при отсутствии других указаний в частной статье и исследуют состояние таблеток. Если таблетки не выдержали испытание вследствие прилипания таблеток к дискам, испытание повторяют на следующих шести таблетках без дисков.

Испытание считают выдержанным, если распались все шесть таблеток.

Таблетки для разжевывания испытанию на распадаемость не подлежат.

Таблетки, покрытые оболочкой

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, – таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ таких, как натуральные или синтетические смолы, камеди, желатин, неактивные и нерастворимые наполнители, сахара, пластификаторы, полиспирты, воски, красители, разрешенные к медицинскому применению, и иногда ароматизаторы и действующие вещества. Вещества, используемые для покрытия таблеток, обычно наносят в виде растворов или суспензий в условиях, позволяющих растворителю испариться. Когда оболочка представляет собой очень тонкое полимерное покрытие, таблетки определяют как таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой, имеют гладкую поверхность, которая часто окрашена и может быть отполирована; на разломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним или несколькими сплошными слоями различной структуры.

ПРОИЗВОДСТВО

При необходимости, однородность массы или однородность содержания таблеток, покрытых оболочкой, за исключением пленочной, может быть обеспечена контролем ядер таблеток.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Таблетки, покрытые оболочкой, за исключением пленочной, должны выдерживать испытание на распадаемость таблеток или капсул *(2.9.1)*. В качестве жидкой среды используют *воду Р*. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 60 мин при отсутствии других указаний в частной статье и исследуют состояние таблеток. Если не распалась хотя бы одна из шести таблеток, испытание повторяют на следующих таблетках, заменив *воду Р* в сосуде на *0.1 М кислоту хлороводородную*. Испытание считают выдержанным, если все шесть таблеток распались в кислой среде.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны выдерживать испытание на распадаемость в условиях, принятых для таблеток без оболочки, при этом прибор включают на 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Если таблетки, покрытые оболочкой, или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не выдержали испы-

тание вследствие прилипания таблеток к дискам, испытание повторяют на следующих шести таблетках без дисков.

Испытание считают выдержанным, если распались все шесть таблеток.

Таблетки для разжевывания, покрытые оболочкой, испытанию на распадаемость не подлежат.

Таблетки «шипучие»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки «шипучие» – таблетки без оболочки, основную массу которых составляют кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида. Эти таблетки предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл *воды Р* при температуре от 15 °С до 25 °С; выделяются многочисленные пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся, если после прекращения выделения газа вокруг таблетки или ее фрагментов она или растворилась, или диспергировалось в воде без агломератов частиц. Повторяют процедуру на пяти других таблетках.

Испытание считают выдержанным, если каждая из шести таблеток распалась вышеуказанным способом в течение 5 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Таблетки растворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки растворимые – таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Эти таблетки перед применением растворяют в воде. В полученном растворе допускается легкая опалесценция из-за вспомогательных веществ, использованных при изготовлении таблеток.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Таблетки растворимые должны распадаться в течение 3 мин, если испытание проводят по методике распадаемости таблеток и капсул *(2.9.1)*. В качестве жидкой среды используют *воду Р* с температурой от 15 °С до 25 °С.

Таблетки диспергируемые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки диспергируемые – таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Перед применением их диспергируют в воде до образования гомогенной суспензии.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Таблетки диспергируемые должны распадаться в течение 3 мин, если испытание проводят по методике распадаемости таблеток и капсул *(2.9.1)*. В качестве жидкой среды используют *воду Р* с температурой от 15 °С до 25 °С.

Степень диспергирования. Две 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.

Таблетки, диспергируемые в полости рта

Таблетки, диспергируемые в полости рта – таблетки без оболочки, которые помещают в рот, где они быстро диспергируются до проглатывания.

ИСПЫТАНИЯ

Таблетки, диспергируемые в полости рта, должны распадаться в течение 3 мин, если испытание проводят по методике распадаемости таблеток и капсул *(2.9.1)*.

Таблетки с модифицированным высвобождением

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой, или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или изготовленные специальными способами, которые отдельно или вместе предназначены для изменения скорости или места высвобождения действующего вещества или веществ.

Таблетки с модифицированным высвобождением включают таблетки с пролонгированным высвобождением, таблетки с отложенным высвобождением и таблетки с пульсирующим высвобождением.

ПРОИЗВОДСТВО

Проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества или веществ.

Таблетки кишечно-растворимые

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки кишечно-растворимые – таблетки с отложенным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующее вещество или вещества в кишечном соке. Такие таблетки изготавливают, покрывая ядра таблеток оболочкой, устойчивой к желудочному соку (таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой) или изготавливают из гранул или частиц с нанесенной на них ранее оболочкой, устойчивой к желудочному соку.

Таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой, относят к группе таблеток, покрытых оболочкой.

ПРОИЗВОДСТВО

Для таблеток, приготовленных из гранул или частиц, предварительно покрытых кишечно-растворимой оболочкой, проводят испытание, подтверждающее необходимое высвобождение действующего вещества или веществ.

ИСПЫТАНИЯ

Распадаемость. Для таблеток, покрытых кишечно-растворимой оболочкой, проводят испытание на распадаемость *(2.9.1)* со следующими изменениями. В качестве жидкой среды используют *0.1 М кислоту хлороводородную*. Прибор включают на 2 ч при отсутствии других указаний в частной статье, без дисков и исследуют состояние таблеток. Время устойчивости таблеток в кислой среде может быть различным и зависит от состава испытуемых таблеток. Обычно оно составляет от 2 ч до 3 ч, но, даже если приведены другие указания в частной статье, время устойчивости в кислой среде должно быть не менее 1 ч. Ни одна из таблеток не должна обнаруживать признаков распада (не считая фрагментов покрытия) и иметь трещин, через которые возможен выход содержимого. Кислоту заменяют *фосфатным буферным раствором с pH 6.8 Р* и в каждую стеклянную трубку вносят диск. Прибор включают на 60 мин и исследуют состояние таблеток. Если таблетки не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, испытание повторяют на шести следующих таблетках без дисков.

Испытание считают выдержанным, если распались все шесть таблеток.

РАСТВОРЕНИЕ

Для таблеток, приготовленных из гранул или частиц, предварительно покрытых кишечно-растворимой оболочкой, проводят испытание, подтверждающее необходимое высвобождение действующего вещества или веществ, например, в соответствии с испытанием, описанным в статье *«Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» (2.9.3)*.

Таблетки для применения в полости рта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблетки для применения в полости рта - обычно таблетки без оболочки. Состав обеспечивает медленное высвобождение и местное действие действующего вещества или веществ или высвобождение и всасывание действующего вещества или веществ в определенных областях рта. Таблетки должны соответствовать требованиям статьи *«Лекарственные средства для лечения слизистой оболочки полости рта»*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Для изготовления таблеток могут использоваться и другие методы, например, формование. Требования к таким таблеткам указаны в частных статьях.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода изготовления таблеток применяют следующие вспомогательные вещества в соответствии с их назначением.

Разбавители применяют для обеспечения необходимой массы таблеток, если в состав входит малое количество действующего вещества или веществ. С целью улучшения биодоступности труднорастворимых и гидрофобных лекарственных веществ применяют в основном водорастворимые разбавители. К группе разбавителей можно отнести аэросил, авицел, глицин, лактозу, крахмал, кальция гидрофосфат, магния карбонат, магния оксид, модифицированные крахмалы, натрия гидрокарбонат, целлюлозу микрокристаллическую. В состав таблеток для разжевывания обычно входят маннит, сорбит, сахар.

Связующие вещества применяют для грануляции и обеспечения необходимой прочности таблеток при прессовании, их добавляют в виде растворов или в

сухом виде. К этой группе можно отнести альгиновую кислоту и ее натриевую соль, бентониты, гуммиарабик, желатин, сахар, поливинилпирролидон, природные камеди, трагакант, макрогол, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, крахмальную патоку, декстрин, поливиниловый спирт. При получении таблеток методом прямого прессования в качестве связующего, как правило, используют микрокристаллическую целлюлозу.

Разрыхлители применяют для обеспечения необходимой распадаемости таблеток и растворения действующего вещества. К этой группе вспомогательных веществ можно отнести крахмал, химически модифицированные крахмал и целлюлозу, агар-агар, альгиновую кислоту и натриевую соль альгиновой кислоты, аэросил, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, микрокристаллическую целлюлозу. В «шипучих» таблетках в качестве разрыхляющего компонента обычно используют газообразующие смеси натрия гидрокарбоната с кислотой винной или лимонной.

Скользящие и смазывающие вещества применяют для улучшения текучести и уменьшения прилипания таблетируемых смесей к прессующим поверхностям. К ним можно отнести следующие вещества: крахмал, аэросил, тальк, масло какао, стеариновую кислоту и ее кальциевую и магниевую соли. Большинство смазывающих и скользящих веществ гидрофобны. Они замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества, поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата 80, кислоты стеариновой, кальция или магния стеарата более 1 %, талька – 3 %, аэросила – 10 % от массы таблетки.

Макрогол и натрия лаурилсульфат используются в качестве водорастворимых скользящих веществ.

Красители и корригенты вкуса используют для придания таблеткам необходимого цвета и вкуса.

Вещества, используемые для нанесения оболочки, подразделяются на несколько групп в зависимости от метода покрытия.

При нанесении сахарной оболочки используют гуммиарабик, желатин, магния карбонат, крахмал, масла растительные, масло какао, метилцеллюлозу, муку пшеничную, кальция стеарат, тальк, натрия альгинат, кальция карбонат, магния оксид, патоку, титана диоксид и др.

При нанесении пленочной оболочки обычно применяют водорастворимые или диспергируемые в воде вещества такие, как гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, макрогол, поливинилпирролидон. В некоторых случаях используют неводные растворители.

При нанесении оболочки прессованием применяют глюкозу, микрокристаллическую целлюлозу и другие вспомогательные вещества.

ИСПЫТАНИЯ

Таблетки обычно контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- средняя масса и однородность массы;
- однородность содержания;
- истираемость;
- устойчивость к раздавливанию;
- распадаемость;
- растворение;
- тальк и аэросил;
- потеря в массе при высушивании или вода;
- родственные примеси;
- остаточные количества органических растворителей (при их использовании в технологии);
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

Средняя масса таблетки. Отклонение от средней массы, указанной в разделе «Состав», не должно превышать (± 5 %) от средней массы при отсутствии других указаний в частной статье. Определение средней массы таблетки проводят в соответствии с указаниями в статье *«Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства» (2.9.5)*.

Тальк, аэросил. Определение проводят в соответствии с методикой, описанной в Приложении 1. Содержание талька и аэросила не должно превышать требований, указанных в частной статье.

Однородность содержания. Таблетки должны выдерживать требования статьи *«Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» (2.9.6)* при отсутствии других указаний в частной статье. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.

Количественное определение. Для количественного определения берут навеску порошка растертых таблеток (не менее 20 штук).

Для таблеток, покрытых оболочкой, допускается проводить испытания из определенного количества таблеток (не менее пяти), указанного в частной статье.

Содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) на одну таблетку при отсутствии других указаний в частной статье.

Содержание действующего вещества в таблетке. Отклонения в содержании действующих веществ должны составлять при дозировке менее 1 мг (± 15 %), от 1 мг до 10 мг (± 10 %), от 10 мг до 100 мг (± 7.5 %) и больше 100 мг (± 5 %) от содержания, указанного в разделе «Состав», при отсутствии других указаний в частной статье.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно указывают:

– название и содержание действующего вещества (веществ);

– срок годности;

– условия хранения.

– способ применения при необходимости.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Определение талька

Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой *воды Р*, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают *водой Р*. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой *водой Р* (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0.1 мг.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой *воде Р* вещества, навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*. Полученный раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей *водой Р* до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0.1 мг.

Определение аэросила проводят по этой же методике.

УШНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Auricularia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные лекарственные средства представляют собой жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или аппликации в слуховое отверстие или для промывания уха.

Ушные лекарственные средства обычно содержат одно или более действующих веществ в подходящем растворителе. Они могут содержать вспомогательные вещества, например, для регулирования тоничности или вязкости, создания или стабилизации необходимого значения pH, увеличения растворимости действующих веществ, обеспечения стабильности или придания соответствующих антимикробных свойств. Вспомогательные вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства, не должны оказывать токсичного или нежелательного местного раздражающего действия.

Лекарственные средства, применяемые при повреждениях уха, особенно при повреждении барабанной перепонки или перед хирургическими операциями, должны быть стерильными, не должны содержать антимикробные консерванты и должны поставляться в однодозовых контейнерах.

Ушные лекарственные средства выпускают в многодозовых или однодозовых контейнерах, снабженных при необходимости приспособлением, предотвращающим контаминацию.

При отсутствии других указаний водные ушные лекарственные средства выпускают в многодозовых контейнерах, которые содержат подходящий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных средств, обладающих достаточным антимикробным действием.

Контейнеры для ушных лекарственных средств должны соответствовать требованиям статей *«Материалы, используемые для производства контейнеров»* (*3.1* и подразделы) и *«Контейнеры»* (*3.2* и подразделы).

Ушные лекарственные средства могут быть классифицированы как:
- ушные капли и аэрозоли;
- ушные мягкие лекарственные средства;
- ушные порошки;
- ушные промывки;
- ушные тампоны.

ПРОИЗВОДСТВО

При разработке ушных лекарственных средств, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям статьи *«Эффективность антимикробных консервантов»* (*5.1.3*).

При производстве, упаковке, хранении и реализации ушных лекарственных средств должны быть предприняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи *«Микробиологическая чистота лекарственных средств»* (*5.1.4*).

Стерильные ушные лекарственные средства производят с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями статьи *«Методы стерилизации лекарственных средств»* (*5.1.1*).

При производстве ушных лекарственных средств, содержащих диспергированные частицы, следует предусмотреть меры, обеспечивающие необходимый размер частиц и его контроль.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность содержания (*2.9.6, B*). Ушные лекарственные средства в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы, должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства при отсутствии других указаний в частной статье. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

Однородность массы (*2.9.5*). Ушные лекарственные средства должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Стерильность (*2.6.1*). Если на этикетке указано, что

препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

ХРАНЕНИЕ

Если препарат стерилен, хранят в стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– название каждого антимикробного консерванта;
– стерильно, при необходимости;
– для многодозовых контейнеров указывают срок хранения препарата после вскрытия контейнера. Этот срок не должен превышать 4 недели при отсутствии других указаний в частной статье.

Ушные капли и аэрозоли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные капли и аэрозоли представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ в подходящих жидкостях (например, вода, гликоли или жирные масла), предназначенные для введения в слуховое отверстие без оказания опасного давления на барабанную перепонку. Они также могут быть введены в слуховое отверстие посредством турунды, пропитанной лекарственным средством.

Эмульсии могут расслаиваться, однако при взбалтывании должны легко восстанавливаться. Суспензии могут образовывать осадок, который должен быстро ресуспендироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Ушные капли обычно выпускают в многодозовых контейнерах из стекла или подходящего пластического материала, снабженных капельницей или навинчивающейся крышкой из подходящего материала, объединяющих капельницу и сосок из резины или пластика. В качестве альтернативы такой комплект крышки поставляется отдельно. Аэрозоли обычно поставляются в многодозовых контейнерах, снабженных подходящим аппликатором. Если аэрозоли выпускают в контейнерах под давлением, они должны соответствовать требованиям статьи *«Лекарственные средства, находящиеся под давлением»*.

Ушные мягкие лекарственные средства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные мягкие лекарственные средства предназначены для введения в наружное слуховое отверстие. При необходимости закладывают или вводят турунду, пропитанную лекарственным средством.

Ушные мягкие лекарственные средства должны соответствовать требованиям статьи *«Мягкие лекарственные средства для местного применения»*.

Их выпускают в контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

Ушные порошки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные порошки должны соответствовать требованиям статьи *«Порошки для наружного применения»*.

Их выпускают в контейнерах, снабженных подходящей насадкой для нанесения или вдувания.

Ушные промывки

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные промывки представляют собой лекарственные средства, предназначенные для очистки наружного слухового отверстия.

Они обычно представляют собой водные растворы со значением pH, соответствующим физиологическим пределам.

Ушные промывки, предназначенные для применения при повреждении барабанной перепонки или перед хирургическими операциями должны быть стерильными.

Масса или объем содержимого упаковки *(2.9.28)*. Ушные промывки в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям.

Ушные тампоны

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ушные тампоны предназначены для введения в наружное слуховое отверстие. Они должны соответствовать требованиям статьи *«Тампоны медицинские»*.

Ушные капли

ИСПЫТАНИЯ

Ушные капли, представляющие собой растворы, контролируют по следующим показателям качества:
- описание;
- идентификация;
- прозрачность;
- цветность;
- pH (кроме неводных и масляных растворов);
- вязкость (для ушных капель, содержащих метилцеллюлозу или низкомолекулярные вещества);
- размер частиц и устойчивость суспензии (для ушных капель в виде суспензий);
- объем содержимого упаковки;
- микробиологическая чистота или стерильность;
- количественное определение.

Для ушных средств, содержащих антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, метил- и пропилпарагидроксибензоаты и др.), проводят испытания подлинности и их количественное определение.

Показатель родственные примеси определяют в случаях, когда он обоснован.

Количественное определение. Содержание действующих веществ, которое должно составлять от 90.0 % до 110.0 % от содержания, указанного в разделе «Состав», при отсутствии других указаний в частной статье указывают в граммах, миллиграммах и единицах действия в 1 мл препарата.

ЭКСТРАКТЫ

Extracta

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экстракты – концентрированные препараты жидкой, твердой или густой консистенции, обычно получаемые из высушенного растительного или животного сырья. В некоторых случаях экстрагируемый материал может подвергаться предварительной обработке, например, инактивации ферментов, измельчению или обезжириванию.

Экстракты изготавливают мацерацией, перколяцией или другим подходящим валидированным методом, используя этанол или другой подходящий растворитель. После экстрагирования ненужные материалы при необходимости удаляют.

ПРОИЗВОДСТВО

Метод перколяции. При необходимости экстрагируемое сырье измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с порцией указанного экстрагента и оставляют на необходимое время. Переносят смесь в экстрактор и медленно перколируют, следя за тем, чтобы сырье все время было полностью покрыто слоем соответствующего экстрагента. Остаток может быть отжат и полученная жидкость объединена с перколятом.

Метод мацерации. При необходимости экстрагируемое сырье измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с порцией указанного растворителя и мацерируют в закрытом экстракторе необходимое время. Остаток отделяют от экстракта и при необходимости отжимают. В последнем случае обе жидкости объединяют.

Концентрирование до желаемой консистенции проводят, используя подходящие методы, обычно под уменьшенным давлением и с использованием температуры, при которой разрушение компонентов сводится к минимуму. Содержание остаточных растворителей в экстракте не должно превышать указанных пределов.

Регулирование состава до определенного содержания составных частей проводят, используя подходящий вспомогательный материал или экстракт иной концентрации из растительного или животного материала, применяемый при изготовлении данного препарата.

Жидкие экстракты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие экстракты являются препаратами, в которых, обычно, одна часть по массе или по объему эквивалентна одной части по массе исходного высушенного лекарственного сырья. Эти препараты стандартизируют при необходимости таким образом, чтобы они соответствовали требованиям по содержанию растворителя, действующих веществ или сухого остатка.

Жидкие экстракты могут быть приготовлены описанными выше методами с использованием только этанола определенной концентрации или воды или посредством растворения густого или сухого экстрактов в каком-либо из указанных растворителей и при необходимости с последующим фильтрованием. Каждый способ, однако, должен давать сравнимые по составу препараты. При хранении возможно образование небольшого осадка, что допускается при условии отсутствия существенного изменения состава.

В жидкие экстракты могут быть введены подходящие антимикробные консерванты.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность *(2.2.5)*. Значение относительной плотности жидкого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Содержание этанола *(2.9.10)*. Для спиртсодержащих жидких экстрактов проводят определение содержания этанола. Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол *(2.9.11)*. В спиртсодержащих жидких экстрактах допускается содержание не более 0.05 % *(об/об)* метанола и не более 0.05 % *(об/об)* 2-пропанола при отсутствии других указаний в частной статье.

Сухой остаток. Содержание сухого остатка жидкого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

2.00 г или 2.00 мл экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* и взвешивают.

Результат выражают в весовых процентах или в граммах на литр.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренных контейнерах, в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– какое сырье использовано - растительное или животное;
– где необходимо, что использовалось свежее растительное или животное сырье;
– название и концентрацию этанола в процентах *(об/об)* в растворителе, использованного для приготовления экстракта;
– при необходимости содержание этанола в процентах *(об/об)* в готовом экстракте;
– содержание действующих веществ и/или соотношение исходного материала к полученному жидкому экстракту;
– название и концентрацию каждого антимикробного консерванта.

Густые экстракты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Густыми экстрактами являются препараты промежуточной консистенции между жидкими и сухими экстрактами. Они производятся путем частичного упаривания используемого растворителя. Применяют только этанол соответствующей концентрации или воду. Густые экстракты обычно имеют сухой остаток не менее 70 % (по массе). В них могут быть введены подходящие антимикробные консерванты.

ИСПЫТАНИЯ

Сухой остаток. Густой экстракт по содержанию сухого остатка должен соответствовать пределам, указанным в соответствующей частной статье.

2.00 г экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* и взвешивают. Результат выражают в весовых процентах.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренных контейнерах, в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– какое сырье использовано – растительное или животное;
– где необходимо, что использовалось свежее растительное или животное сырье;
– название и концентрацию этанола в процентах *(об/об)* в растворители, использованного для приготовления экстракта;
– содержание действующих веществ и/или соотношение исходного материала к полученному густому экстракту;
– название и концентрацию каждого антимикробного консерванта.

Сухие экстракты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сухие экстракты – препараты, получаемые удалением используемого для их приготовления растворителя. Сухие экстракты обычно содержат не менее 95 % сухого остатка по массе. В них могут добавляться подходящие вспомогательные вещества.

Регулирование состава сухих экстрактов до определенного содержания составных частей проводят, используя подходящие вспомогательные вещества или сухой экстракт иной концентрации из растительного или животного материала, применяемый при изготовлении данного препарата.

Если указано в частной статье, проводят определение остаточного количества органических растворителей, используемого для приготовления препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Потеря в массе при высушивании. Значение потери в массе при высушивании сухого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

0.50 г измельченного в тонкий порошок экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора(V) оксидом Р* и взвешивают. Результат выражают в весовых процентах.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемых контейнерах, в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:
– название и количество каждого вспомогательного вещества;
– какое сырье использовано – растительное или животное;
– где необходимо, указывают, что использовалось свежее растительное или животное сырье;
– название и концентрацию этанола в процентах *(об/об)* в растворителе, используемом для приготовления экстракта;
– содержание действующих веществ и/или соотношение исходного материала к полученному сухому экстракту.

ИСПЫТАНИЯ

Тяжелые металлы *(2.4.8, метод А)*. Не более 0.01 % (100 млн$^{-1}$).

К 1.0 мл жидкого экстракта или 1.00 г густого (сухого) экстракта прибавляют 1 мл *кислоты серной Р*, осторожно сжигают на плитке и прокаливают в муфельной печи. 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 объем фильтрата *водой Р* до 100.0 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием *стандартного раствора свинца (1 млн$^{-1}$ Pb^{2+}) Р.*

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

ПРАВИЛА ПРИЕМКИ ЛЕКАРСТВЕННОГОРАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИМЕТОДЫ ОТБОРА ПРОБ ДЛЯ АНАЛИЗА

Прием лекарственного растительного сырья производят партиями.

Документ, удостоверяющий его качество, должен содержать данные:

- номер и дату выдачи документа;
- страну-производитель;
- фирму-изготовитель;
- наименование сырья (родовое и видовое);
- номер партии;
- массу партии;
- год и месяц сбора или заготовки;
- район заготовки;
- результаты испытаний качества с указанием нормативного документа на сырье , фамилии и должности лица, ответственного за качество.

Каждую единицу продукции подвергают внешнему осмотру для установления соответствия упаковки и маркировки требованиям нормативного документа. Обращают внимание на правильность упаковки, состояние тары (отсутствие подмочки, подтеков и других повреждений, отрицательно влияющих на качество и сохранность сырья).

Для проверки соответствия качества сырья требованиям нормативной документации проводят отбор образцов (выборку) из неповрежденных единиц продукции, взятых из разных мест партии в количестве, указанном в Табл. 1. Проверку качества сырья в поврежденных единицах продукции производят отдельно от неповрежденных, вскрывая каждую единицу продукции.

Таблица 1

Количество единиц продукции сырья	Объем выборки
1-5	Все единицы
6- 50	5 единиц
Свыше 50	10 % единиц продукции, составляющих партию

Примечание. Неполные 10 единиц продукции приравнивают к 10 единицам (например, при наличии в партии 51 единицы продукции объем выборки составляет 6 единиц).

Попавшие в выборку единицы продукции вскрывают и путем осмотра определяют:

- однородность сырья по способу подготовки (цельное, измельченное, прессованное и.т.д.), цвету, запаху, засоренности;
- наличие плесени, гнили, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании;
- засоренность ядовитыми растениями и посторонними примесями.

Одновременно невооруженным глазом и с помощью лупы определяют наличие амбарных вредителей.

При установлении (внешний осмотр) неоднородности сырья, наличия плесени и гнили, засоренности посторонними растениями в количествах, явно превышающих допустимые примеси и.т.д., вся партия должна быть рассортирована, после чего вторично предъявлена к приему.

При обнаружении в сырье затхлого, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании, ядовитых растений и посторонних примесей (помет грызунов и птиц, стекло и др.), зараженности амбарными вредителями II и III степеней партия не подлежит приему.

Отбор проб. Из каждой единицы продукции, отобранной для вскрытия, берут, избегая измельчения, 3 точечные пробы – сверху, снизу и из середины. Из мешков, тюков и кип точечные пробы отбирают на глубине не менее 10 см рукой сверху, затем, после распарывания по шву – из середины и снизу; точечные пробы семян и сухих плодов отбирают зерновым щупом. Из сырья, упакованного в ящик, первую точечную пробу отбирают из верхнего слоя, вторую – после удаления сырья примерно до половины ящика и третью – со дна ящика. Точечные пробы должны быть примерно одинаковыми по массе. Из всех точечных проб, осторожно перемешивая, составляют объединенную пробу.

Из объединенной пробы методом квартования выделяют среднюю пробу. Для этого сырье разравнивают на гладкой, чистой, ровной поверхности в виде квадрата по возможности тонким ровным слоем и по диагонали делят на четыре треугольника. Два противоположных треугольника сырья удаляют, а два оставшихся соединяют вместе и перемешивают. Эту операцию повторяют до тех пор, пока не останется количество сырья в двух противоположных треугольниках, соответствующее массе средней пробы, указанной в Табл. 2. Остатки объединенной пробы сырья присоединяют к партии.

Допустимые отклонения в массе средней пробы не должны превышать 10 %.

Таблица 2

Наименование сырья	**Масса средней пробы, г**	**Масса аналитической пробы (г) для определения**		
		подлинности, измельченности и содержания примесей	**влажности**	**содержания золы и действующих веществ**
Почки березовые	150	50	25	25
Почки сосновые	350	200	25	100
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	400	200	25	150
Лист сенны	200	100	15	50
Лист толокнянки и брусники	150	50	25	50
Листья резаные, обмолоченные	200	5	25	100
Цветки, кроме нижеперечисленных:	300	200	25	50
Цветки полыни цитварной	150	25	15	50
Цветки ноготков, кукурузные столбики с рыльцами	200	100	25	50
Цветки бузины черной	75	20	15	25
Цветки ромашки аптечной	200	50	25	100
Цветки ромашки далматской	400	300	25	50
Травы цельные, побеги, кроме 600 нижеперечисленных:	300	50	200	
Трава душицы	150	25	15	50
Побеги анабазиса	200	50	25	100
Травы резаные, обмолоченные	200	50	25	100
Сочные плоды, кроме нижеперечисленных:	200	100	50	50
Плоды шиповника	300	200	25	50
Плоды стручкового перца	550	300	25	150
Сухие плоды и семена, кроме нижеперечисленных:	300	200	25	50
Семена дурмана индейского, термопсиса, льна	200	50	25	100
Плоды амми и семена джута	150	10	25	100
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных:	600	300	50	200
Корневище и корень марены, корневище лапчатки	400	200	50	100
Клубни салепа	200	100	25	50
Корневище и корень девясила	1000	600	50	100
Корневище мужского папоротника и корень ревеня	1500	1000	100	300
Корень мыльный туркестанский	10300	10000	200	-
Корень солодки очищенный	2500	2000	100	200
Корень солодки неочищенный, корень барбариса	6000	5000	100	500

Корни и корневища резаные, дробленые	250	100	25	100
Корни, корневища в порошке	150	50	15	25
Кора цельная	600	400	50	100
Кора резаная	200	100	25	50
Прочее растительное сырье:				
Ликоподий	100	50	25	25
Рожки спорыньи	200	50	25	100
Березовый гриб-чага	3000	2000	500	100
Морская капуста-слоевища	5000	3000	500	1000
Морская капуста шинкованная	1000	500	100	300
Морская капуста - порошок	400	100	50	200
Сырье животного происхождения:				
Бадяга	150	100	25	-

Для установления степени зараженности амбарными вредителями из объединенной пробы выделяют пробу массой 500 г для мелких видов сырья и массой 1 кг – для крупных видов сырья.

Среднюю пробу упаковывают в полиэтиленовый или многослойный бумажный мешок, прикрепляя этикетку или вкладывая ее внутрь мешка. На этикетке указывают следующие данные: страну-производитель, фирму-изготовитель, наименование сырья, номер партии, массу партии, дату отбора пробы, фамилию и должность лица, отобравшего пробу.

Из средней пробы методом квартования выделяют аналитические пробы для определения:

- подлинности, измельченности и содержания примесей;
- влажности (аналитическую пробу для определения влажности отделяют сразу же после отбора средней пробы и упаковывают герметично);
- содержания золы и действующих веществ.

Для таких видов сырья как цельные травы, корни, корневища, клубни после выделения аналитической пробы для определения подлинности, измельченности и содержания примесей, часть пробы, предназначенной для определения влажности, содержания золы и действующих веществ, измельчают ножницами или секатором на крупные куски, тщательно перемешивают и затем выделяют аналитические пробы.

Масса аналитических проб должна соответствовать указанной в Табл. 2.

Если при выделении аналитических проб в двух противоположных треугольниках масса сырья окажется меньше или больше указанной в Табл. 2, следует из оставшихся двух треугольников отделить сырье по всей толщине слоя и добавить недостающую часть или таким же образом удалить его из отобранных треугольников.

Аналитические пробы должны быть взвешены с погрешностью ±..., в граммах:

0.01 – при массе пробы до 50 г ;
0.1 – при массе пробы от 100 г до 500 г;
1.0 – при массе пробы от 500 г до 1 кг;
5.0 – при массе пробы более 1 кг.

При установлении в результате испытаний несоответствия качества сырья требованиям нормативной документации проводят повторную проверку. Для повторного анализа от невскрытых единиц продукции отбирают выборку в соответствии с Табл. 1. Результаты повторного анализа являются окончательными и распространяются на всю партию.

Отбор проб фасованной продукции. Лекарственное растительное сырье расфасовывается в пачки и полиэтиленовые пакеты в цельном, резаном, дробленом, порошкованном, резано-прессованном виде, а также в форме брикетов и сигарет для использования в качестве лекарственных средств.

Прием фасованной продукции проводят сериями. Серия формируется из одной или нескольких партий сырья (но не более 3), предварительно смешанных.

Единицы продукции в выборку необходимо отбирать из разных мест контролируемой серии.

Объем выборки зависит от объема серии и указан в Табл. 3.

Таблица 3

Количество транспортных единиц продукции в серии	Объем выборки
1-5	Все единицы
6-50	5 единиц
Свыше 50	Одна транспортная единица продукции от каждых 10 единиц, составляющих серию, для лекарственного растительного сырья, расфасованного в пачки и полиэтиленовые пакеты в цельном, резаном, дробленом виде, в виде порошка, в форме брикетов и сигарет. Одна транспортная единица от каждых 20 единиц для лекарственного растительного сырья, расфасованного в резано-прессованном виде.

Примечание. Неполные 10 или 20 транспортных единиц приравнивают к 10 или 20 единицам, соответственно.

Отбор проб. Попавшие в выборку транспортные единицы продукции (ящики) вскрывают и из разных мест каждого вскрытого ящика отбирают по 2 фасовочные единицы (потребительские упаковки) лекарственного растительного сырья. Из выборки, представленной 1 - 4 транспортными единицами, отбирают 10 фасовочных единиц. Отобранные единицы продукции готовой продукции составляют объединенную пробу

Отбор средней и аналитических проб лекарственного растительного средства.

1. *Фасованное в цельном, резаном, дробленом виде и виде порошка.* Отобранные упаковки объединенной пробы вскрывают, содержимое высыпают на гладкую чистую ровную поверхность, тщательно перемешивают и методом квартования выделяют среднюю пробу.

Из средней пробы методом квартования выделяют аналитические пробы. Масса средней и аналитических проб указана в Табл. 2.

2. *Фасованное в резано-прессованном виде.* Из объединенной пробы берут 5 упаковок для определения содержания измельченных кусочков и осыпи. Остальные единицы упаковки вскрывают, содержимое высыпают и перемешивают и методом квартования выделяют среднюю пробу массой 100 г. Из средней пробы методом квартования выделяют 3 аналитические пробы:

- для определения подлинности и распадаемости – 25 г;
- для определения влажности (потери в массе при высушивании) – 25 г;
- для определения золы и действующих веществ – 50 г.

3. *Фасованное в форме брикета.* Брикеты объединенной пробы раскладывают в один слой, затем произвольно из разных мест берут 20 брикетов (средняя проба), из них 10 брикетов используют для определения размеров брикета и массы, а 10 других брикетов – для определения содержания осыпи. После определения осыпи эти 10 брикетов разрушают, тщательно перемешивают и методом квартования выделяют аналитические пробы.

В случае, если объединенная проба состоит из 10 брикетов, 5 брикетов используют для определения размеров брикета и массы, а 5 других – для определения осыпи и выделения аналитических проб.

4. *Сигареты.* Пачки объединенной пробы раскладывают в один слой и произвольно из разных мест отбирают 10 пачек (проба); 5 пачек используют для определения массы и измельченности, а 5 других пачек после разрушения сигарет – для выделения аналитических проб.

Масса аналитических проб указана в Табл. 2 в соответствии с указаниями для листьев резаных и обмолоченных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЁННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Аналитическую пробу сырья помещают на сито с размером отверстий, указанным в частной статье, и просеивают, не допуская при этом его дополнительного измельчения. Если количество сырья, прошедшего сквозь сито при дополнительном просеве в течение 1 мин, составляет менее 1 % сырья, оставшегося на сите, то просеивание измельчённых частей считают законченным.

Для цельного сырья частицы, прошедшие сквозь сито, взвешивают и вычисляют их содержание в процентах.

В случае просеивания резаного, дроблёного, порош-

кообразного сырья используют 2 сита. Анализируемую пробу сырья помещают на верхнее сито и просеивают. Затем отдельно взвешивают сырьё, оставшееся на верхнем сите и прошедшее сквозь нижнее сито, и вычисляют содержание частиц, в процентах, не прошедших сквозь верхнее сито, и частиц, прошедших сквозь нижнее сито. Взвешивание проводят с погрешностью ± 0.1 г при массе аналитической пробы свыше 100 г и ± 0.05 г при массе аналитической пробы 100 г и менее. Допустимая норма содержания измельчённых частиц для каждого вида сырья должна быть указана в соответствующей частной статье.

ТЕХНИКА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО И МИКРОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Техника приготовления микроскопических препаратов из лекарственного растительного сырья разнообразна и зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния сырья – цельного, дробленого, резаного или порошкообразного.

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 и анализируют. Просветление препарата проводят одним из способов:

1. Кусочки сырья помещают в пробирку, прибавляют 5% раствор *натрия гидроксида Р*, разбавленный *водой Р* (1:1) до просветления, и кипятят в течение 1-2 мин. Затем кусочки сырья тщательно промывают *водой Р* и помещают на предметное стекло в каплю раствора *хлоралгидрата Р* или *глицерина Р*.

2. Кусочки листьев кипятят в растворе *хлоралгидрата Р*, разбавленного *водой Р* (1:1) в течение 5-10 мин (до просветления), затем помещают на предметное стекло в каплю *раствора хлоралгидрата 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.

Фрагменты стеблей кипятят в 5 % *растворе натрия гидроксида Р* 5-10 мин, затем промывают *водой Р*, отделяют эпидермис скальпелем или препаровальными иглами и рассматривают его с поверхности; из остальных тканей готовят препарат, раздавливая объект скальпелем на предметном стекле в *растворе хлоралгидрата Р* или *глицерина Р*.

Для приготовления поперечных срезов листьев и стеблей после кипячения в *растворе хлоралгидрата 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 раствор хлоралгидрата.

Порошок. На предметное стекло наносят 1-2 капли *раствора хлоралгидрата Р* и небольшое количество исследуемого порошка. Порошок берут кончиком препаровальной иглы, смоченной *хлоралгидратом Р*, тщательно размешивают, закрывают покровным стеклом и нагревают до удаления пузырьков воздуха. Затем стекло слегка придавливают ручкой препаровальной иглы, выступившую по краям жидкость удаляют полоской фильтровальной бумаги. Порошки с кожистыми листьями и жесткими стеблями просветляют кипячением в 5 % растворе *натрия гидроксида Р*.

ПЛОДЫ, 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, в которую добавлено несколько капель хлороформа. 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 х 0,5 см х 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*.

КОРА

Цельное и резаное сырье. Кусочки коры размером 2-3 см х 0.5-1 см кипятят в пробирке с *водой Р* в течение 5 мин, затем выровнивают их скальпелем так, чтобы они имели строго поперечное или продольное сечение. Делают срезы и готовят микропрепараты в *растворе хлоралгидрата Р* или *глицерина Р*. При необходимости проводят цитохимические реакции.

Одревесневшие (лигнифицированные) элементы выявляют прибавлением нескольких капель раствора *флороглюцина Р* и 1 капли 25 % раствора *кислоты серной Р*. Через минуту жидкость отсасывают полоской фильтровальной бумаги, срез заключают в *раствор хлоралгидрата Р* или *глицерина Р* и закрывают покровным стеклом (рассматривают без подогревания); одревесневшие механические элементы окрашиваются в малиново-красный цвет.

Для окраски одревесневших элементов можно использовать раствор сафранина. Срезы помещают в 1 % раствор сафранина в *50 % спирте Р* на 30 мин (в бюксе или на часовом стекле), промывают сначала *50 % спиртом Р*, затем подкисленным *96 % спиртом Р* на 100 мл *96 % спирта Р* прибавляют 2 капли *кислоты хлороводородной концентрированной Р* и помещают на предметном стекле в *глицерин Р;* одревесневшие оболочки окрашиваются в красный цвет.

Крахмал. Проводят соскоб с сухой коры и рассматривают его в растворе Люголя; крахмальные зерна окрашиваются в синий цвет.

Дубильные вещества. На внутреннюю поверхность сухой коры наносят 1 каплю раствора *железа(III) аммония сульфата Р;* появляется черно-синее или черно-зеленое окрашивание.

Производные антрацена. На внутреннюю поверхность коры наносят 1-2 капли *раствора натрия гидроксида Р;* появляется кроваво-красное окрашивание.

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 *растворе хлоралгидрата Р* или *глицерина Р* и, рассматривают диагностические признаки сначала при малом, затем при большом увеличении.

С соскобом сухих подземных органов или порошком проводят необходимые микрохимические реакции.

Наличие одревесневших элементов, крахмала, слизи, жирного и эфирного масла, дубильных веществ, производных антрацена определяют в соответствии с указаниями в разделах «Плоды и семена» и «Кора».

Инулин. На предметное стекло помещают около 0.1 г порошка, прибавляют 1-2 капли *раствора α-нафтола Р (резорцина Р или тимола Р)* и 1 каплю *кислоты серной Р;* появляется красновато-фиолетовое окрашивание (от резорцина и тимола – оранжево-красное). О наличии инулина судят только при отсутствии крахмала.

Резаное или дробленое сырье. Кусочки подземных органов кипятят в течение 3-5 мин в 5 % растворе *натрия гидроксида Р*, тщательно промывают *водой Р* и готовят микропрепараты, раздавливая кусочки в *растворе хлоралгидрата Р* или *глицерина Р*.

С соскобом или порошком подземных органов проводят микрохимические реакции в соответствии с указаниями в разделе «Кора».

Порошок. Для выявления диагностических элементов подземных органов и содержащихся в них веществ готовят несколько препаратов в растворе хлоралгидрата для выявления диагностических элементов подземных органов и содержащихся в них веществ.

Наличие одревесневших элементов, крахмала, слизи, жирного и эфирного масла, дубильных веществ и производных антрацена определяют в соответствии с указаниями в разделах «Плоды и семена» и «Кора».

ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ

Метод люминисцентной микроскопии применяется (когда это целесообразно) для определения подлинности лекарственного растительного сырья. Преимуществом метода является возможность его применения для изучения сухого растительного материала, из которого готовят толстые срезы или препараты порошка.

Препараты в люминесцентном микроскопе рассматривают в ультрафиолетовом свете, наблюдая первичную (собственную) люминесценцию.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ МИКРОПРЕПАРАТОВ

Используют сухое лекарственное растительное сырье или его порошок, допускается непродолжительное размягчение во влажной камере. Предварительное размачивание сырья исключается, так как это приводит к вымыванию веществ из клеток.

Листья. Обычно препараты из порошка листьев рассматривают без включающей жидкости. Наиболее яркая люминесценция характерна для одревесневших элементов – сосудов жилки, механических волокон, а

также для кутикулы и кутинизированных оболочек различных эпидермальных образований (волосков, железок и др.). В эпидермальных клетках часто содержатся флавоноиды, обусловливающие коричневую, желтую или зеленовато-желтую люминесценцию. Включения клеток мезофилла имеют желтое, голубое, зеленовато-желтое, коричневое окрашивание, зависящее от их химического состава. Хлорофилл и кристаллы кальция оксалата в высушенном растительном материале не люминесцируют. Для приготовления среза лист предварительно размягчают во влажной камере и с помощью бритвы делают срез толщиной 2-3 мм, который закрепляют на предметном стекле пластилином. Более тонкие срезы помещают во включающую жидкость и накрывают покровным стеклом.

Включающая жидкость не должна растворять содержащиеся в препарате люминесцирующие вещества, поэтому в качестве включающей жидкости используют воду, глицерин, 5 % раствор спирта поливинилового, масло вазелиновое нефлюоресцирующее.

Травы. При анализе трав готовят микропрепараты листьев, исследуя их вышеприведенным способом. При необходимости приготовления препарата стебля его размягчают во влажной камере и готовят срезы толщиной 2-3 мм, закрепляют их на предметном стекле с помощью пластилина и рассматривают без включающей жидкости; тонкие срезы помещают в подходящую жидкость и накрывают покровным стеклом. Наиболее яркую люминесценцию имеют одревеснevшие элементы: сосуды ксилемы, волокна, склереиды. В клетках эпидермиса и коры часто встречаются флавоноиды; у некоторых видов сырья в клетках обкладки вокруг проводящих пучков содержатся алкалоиды, которые в зависимости от состава обладают разнообразным свечением: синим, голубым, зеленым, зеленовато-желтым, золотисто-желтым, оранжево-красным.

Цветки. Препараты из порошка цветков или отдельных частей цветка (соцветия) обычно рассматривают без включающей жидкости. Флюоресценцией обладают флавоноиды, каротиноиды и ряд других веществ, часто содержащихся в цветках. Пыльца имеет желтое, зеленовато-желтое или голубоватое свечение.

Плоды, шишки. Поперечные срезы готовят обычно 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), для шишек -тканей семенных чешуи (проводящих пучков, склереид, волокон) и фрагментов семян (см. «Семена»). Яркое свечение дают секреторные каналы. В их содержимом нередко видны ярко люминесцирующие желтым или желто-зеленым цветом кристаллические включения, клетки выстилающего слоя обычно имеют желтовато-коричневую люминесценцию.

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 пластилином, и рассматривают без включающей жидкости; тонкие срезы заключают в жидкость. Препарат, приготовленный из порошка коры или соскоба, рассматривают без включающей жидкости. Для некоторых видов сырья характерна люминесценция пробкового слоя коры. Оболочки клеток пробки светятся интенсивно-синим, их содержимое за счет антоцианов обладает темно-красным свечением. Механические элементы коры – лубяные волокна и склереиды дают голубое, зеленовато-голубое, желто-зеленое свечение клеток. Люминесценция паренхимы коры зависит от химического состава. Антрацен-производные обусловливают яркое оранжевое свечение. Дубильные вещества обладают свойством «тушить» люминесценцию, поэтому ткани, содержащие дубильные вещества, темно-коричневого, почти черного цвета.

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 пластилином 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 очень разнообразно: от буровато-зеленого, желто-зеленого до светло-голубого и интенсивно-синего в зависимости от вида сырья. Еще более разнообразна люминесценция паренхимы тканей и различных секреторных образований (вместилищ, каналов, ходов, млечников, различных идиобла-

стов), что определяется их химическим составом.

Порошок. В препаратах порошка видны отдельные сосуды, группы механических волокон, каменистые клетки, отдельные секреторные образования или их обрывки, ярко люминесцирующие клетки паренхимы, содержащие те или иные вещества.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Около 3 г (точная навеска) измельченного сырья, проходящего сквозь сито с размером отверстий 1 мм, помещают в колбу со шлифом, прибавляют 50 мл экстрагента, колбу закрывают пробкой, взвешивают с точностью до 0.01 г и оставляют на 1 ч. Затем колбу присоединяют к обратному холодильнику, нагревают, поддерживая слабое кипение в течение 2 ч. Колбу охлаждают, закрывают пробкой, взвешивают и потерю в массе восполняют экстрагентом. Содержимое колбы тщательно взбалтывают и фильтруют через бумажный фильтр в сухую колбу. 25 мл фильтрата выпаривают на водяной бане досуха в высушенной и точно взвешенной фарфоровой чашке. Сухой остаток сушат в сушильном шкафу при температуре (102.5 ± 2.5) °С до постоянной массы, затем охлаждают в эксикаторе в течение 30 мин и взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ *(X)* в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 200 \cdot 100}{m_1 \cdot (100 - W)},$$

где

m - масса сухого остатка в граммах;

m_1 - масса сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕСТИЦИДОВ В КУЛЬТИВИРУЕМОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Лекарственное растительное сырье должно выдерживать требования, установленные компетентным уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Лекарственное растительное сырье должно выдерживать требования, установленные компетентным уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Лекарственное растительное сырье должно выдерживать требования, установленные компетентным уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

ТРАВЫ

HERBAE

Травами в фармацевтической практике называют лекарственное растительное сырье, представляющее собой высушенные или свежие надземные части травянистых растений (стебли с листьями, цветки, бутоны, зрелые и незрелые плоды). Сырьё собирают во время цветения, иногда во время бутонизации или плодоношения. У одних растений собирают только верхушки, у других – всю надземную часть, у третьих – надземную часть с корнями.

Внешние признаки. Обращают внимание на строение стеблей, листьев, цветков и плодов, рассматривая их невооруженным глазом или с помощью лупы (10Х). При необходимости сырье размачивают, погружая его на несколько минут в горячую воду, а затем раскладывают на стекле или другой гладкой поверхности, расправляя стебель, листья, цветки. Для размачивания измельченной травы выбирают куски стебля, листьев и цветков.

В строении стебля отмечают характер и степень ветвления, форму поперечного сечения (уплощенный, цилиндрический, ребристый, четырехгранный, трехгранный и т.д.), характер опушения, размеры (длина и поперечное сечение), листорасположение (очередное, супротивное, мутовчатое). Далее определяют строение листьев, цветков, плодов, тип соцветия. Цвет сухого сырья определяют при дневном освещении; запах — при растирании; вкус — пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное и резаное сырье.* Готовят микропрепарат с поверхности листа. Основным диагностическим элементом является эпидермис листа. В некоторых случаях готовят микропрепараты стебля и поперечного среза листа. В препаратах стебля обращают внимание на форму клеток эпидермиса, тип устьиц, наличие различных трихом и эмергенцев (волосков, железок) и особенности их строения, расположение и строение проводящих пучков, наличие, тип и расположение механических элементов, различных включений, вместилищ, секреторных каналов, млечников и других диагностических особенностей.

ЛИСТЬЯ

FOLIA

При макроскопическом анализе листьев обращают внимание на форму и размеры листовой пластинки, форму и длину черешка, отмечают опушение листа (обилие и расположение волосков), характер края листовой пластинки и тип жилкования (лупа 10Х).

Цвет определяют с обеих сторон листа, запах - при растирании листа, вкус - пробуя кусочек сухого листа или его отвар (только у неядовитых растений).

При рассматривании микропрепарата эпидермиса листа следует обращать внимание на основные диагностические признаки: формы эпидермальных клеток, тип устьиц, характер трихом (волоски, железки), наличие и формы кристаллических включений.

Эпидермис листьев характеризуется определенной формой клеток - изодиаметрической или удлиненной с прямыми или извилистыми боковыми стенками, с тонкими или утолщенными клеточными стенками, часто встречаются четко видные утолщения боковых (антиклинальных) стенок.

Характерен тип устьиц, определяемый числом и расположением околоустьичных клеток эпидермиса.

У двудольных различают четыре основных типа устьичного комплекса:

• аномоцитный (или ранункулоидный) - устьица окружены неопределенным числом клеток;

• анизоцитный (или круциферoидный) - устьица окружены тремя околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше двух других;

• парацитный (или рубиацеоидный) - с каждой стороны устьица, вдоль его продольной оси расположены по одной или более околоустьичных клеток;

• диацитный (или кариофиллоидный) - устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели.

Для листьев некоторых растений характерно наличие водяных устьиц, которые отличаются крупными размерами и расположены обычно на верхушке листа или зубчика, над гидатодой.

В эпидермисе могут встречаться секреторные клетки или клетки, содержащие цистолиты.

Эпидермальные клетки, окружающие волосок, нередко образуют розетку, что является важным диагностическим признаком. Характер слоя кутикулы, покрывающей поверхность листа может быть тонким ровным, иногда может быть толстым или местами образует утолщения в виде складок.

Трихомы благодаря большому разнообразию их строения имеют важное диагностическое значение и наибо-

лее распространенным типом являются волоски. Волоски подразделяются на одно- и многоклеточные, простые и головчатые (железистые).

Железистые волоски свойственны многим растениям и целым семействам характеризуются определенной формой и строением.

Специальные клетки – идиобласты, содержащие кристаллы оксалата кальция, цистолиты и другие кристаллические включения. Кристаллы кальция оксалата могут быть разнообразной формы и размеров. Клетки с кристаллами расположены среди клеток мезофилла и образуют кристаллоносную обкладку вокруг проводящих пучков или группы волокон.

На поперечном срезе листа обращают внимание на форму главной жилки, число, форму и расположение проводящих пучков. Отмечают особенности структуры мезофилла – лист дорсовентральный (палисадная ткань расположена с одной стороны, а губчатая – с другой) или изолатеральный (палисадная ткань – с обеих сторон); наличие аэренхимы и других диагностических признаков характерных для листа.

Вместилища с эфирным маслом, слизью, смолами и другими гидрофобными веществами имеют важное диагностическое значение.

ЦВЕТКИ

FLORES

Цветками в фармацевтической практике называют лекарственное растительное сырье, представляющее собой высушенные отдельные цветки или соцветия и их части. Цветки собирают обычно в начале цветения, некоторые в фазу бутонизации.

Внешние признаки. В сырье определяют тип соцветия (корзинка, зонтик, кисть и т.д.) и опушенность. Сырье размачивают, опуская его на 1 мин в горячую воду, и рассматривают строение цветка (или соцветия) невооруженным глазом или с помощью лупы (10Х). Для этого цветок помещают на предметное стекло и под лупой разделяют его препаровальными иглами на отдельные части. Обращают внимание на отсутствие околоцветника (голые цветки) или его наличие, строение околоцветника – простой (чашечковидный, венчиковидный) или двойной, цветоложе (выпуклое, вогнутое, плоское). Описывается тип симметрии (правильные – актиноморфные или неправильные – зигоморфные, двустороннесимметричные или асимметричные) в двойном строении чашечки и венчика, степень срастания частей цветка, число и форма чашелистиков (или зубчиков чашечки), лепестков (или зубчиков венчика), число, степень срастания и строение тычинок и плодолистиков, особенности положения завязи по отношению к другим органам цветка (верхняя, нижняя и полунижняя завязь), количество гнезд в завязи, наличие нектарников или других частей цветка (привенчик, стаминодии, шпорец и др.) в соцветиях – наличие обертки, покрывала и пр.

Размеры – диаметр цветка (соцветия) – определяют с помощью измерительной линейки или миллиметровой бумаги на размоченном материале. Цвет сырья определяют при дневном освещении, запах – при растирании, вкус – пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное и резаное сырье.* Готовят микропрепараты из отдельных частей соцветия (цветки, листочки обвертки) или частей цветка (лепестки, чашелистики), рассматривая их с поверхности и на поперечном срезе. Обращают внимание на строение эпидермиса, число проводящих пучков, наличие и строение волосков, железок, кристаллических включений, механических элементов (в листочках обвертки), форму и размеры пыльцевых зерен, строение спородермы и др.

СЕМЕНА

SEMINA

Семенами в фармацевтической практике называют цельные семена и отдельные семядоли. Семена собирают, как правило, зрелыми и высушивают.

Внешние признаки. Семена исследуют сухими, рассматривая их невооруженным глазом или с помощью лупы (10Х).

Семена состоят из семенной кожуры, запасающих тканей: эндосперма или перисперма (у некоторых растений семена без эндосперма) и зародыша.
Диагностическое значение имеют форма, размеры (длина и поперечное сечение) характер поверхности и наличие придатков (ариллусов и др.) семени, а так же форма (прямой, согнутый, спиральный), размеры, расположение зародыша; количество семядолей, их форма; наличие и форма рубчика или семяшва, его строение.

Размеры определяют с помощью измерительной линейки или миллиметровой бумаги, шарообразных семян – просеиванием сквозь сито с круглыми отверстиями. Цвет определяют при дневном освещении, запах – при разламывании или растирании, вкус – пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное сырье.* Для определения подлинности готовят поперечные срезы. Обращают внимание на общий план строения семени, характер и строение семенной кожуры, наличие, величину и расположение запасной питательной ткани – эндосперма. В мелких семенах – форму и строение зародыша: семядолей, корешка, стебелька, почечки.

Наибольшее диагностическое значение имеет семенная кожура (разной плотности), которая состоит из нескольких слоев характерного строения (экзотесты, мезотесты и эндотесты). Механический слой кожуры состоит из вытянутых элементов (типа волокон) остеосклереид (в виде песочных часов) или из изодиаметрических клеток. Для некоторых семян характерно наличие слизи в эпидермальных клетках кожуры, для других – пигментного слоя, плотной кутикулы. Форма клеток эндосперма, природа запасных питательных веществ и включения также имеют значение для идентификации сырья.

Порошок. Диагностическое значение имеет строение отдельных слоев семенной кожуры, особенно механического и пигментного. Чаще всего слои кожуры семени в микропрепарате порошка лежат пластами, что соответствует микроскопической картине препаратов кожуры с поверхности, иногда встречаются каменистые клетки (небольшими группами и отдельно). Нередко в порошке встречается сочетание двух или трех слоев семенной кожуры, что также является характерным признаком. Содержимое клеток эндосперма и зародыша (жирное масло, слизь, кристаллические включения и др.) является важным элементом анатомического строения семени.

ПЛОДЫ

FRUCTUS

Плодами в фармацевтической практике называют простые и сложные, а также ложные плоды, соплодия и их части. Плоды собирают зрелыми и высушивают. Некоторые сочные плоды перерабатывают свежими.

Внешние признаки. Плоды исследуют сухими, рассматривая их невооруженным глазом или с помощью лупы (10Х). Сочные плоды, изменившие во время сушки форму, рассматривают сначала в сухом виде, а затем после их размачивания в горячей воде или кипячения в течение 5-10 мин.

Плод состоит из околоплодника и заключенных в него семян. Различают сухие и сочные плоды. Диагностическое значение имеют: тип плода (семянка, орех, ягода и т.д.), размеры (длина и поперечник плода), наличие остающихся частей цветка (чашечки, листочки околоцветника, прицветники, кроющие листья, плюски и т.д.), способ вскрывания или распадания, характер поверхности экзокарпия (наличие всевозможных придатков, приспособлений для распространения). В некоторых случаях определяют число гнезд в плоде, наличие эфирномасличных каналов или вместилищ. Для сочных плодов после размягчения определяют форму и особенности строения околоплодника, отделяют семена от мякоти и определяют их количество, форму, размеры, цвет, характер поверхности и т.д. Размеры определяют с помощью измерительной линейки или миллиметровой бумаги. Цвет сырья определяют при дневном освещении, запах — при разламывании или растирании, вкус — пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное сырье.* Для определения подлинности готовят поперечные срезы. Диагностическое значение имеет строение околоплодника. Околоплодник состоит из 3-х слоев: наружный – экзокарпий (эпидермис), средний – мезокарпий, внутренний – эндокарпий с разной степенью их выраженности. Обращают внимание на форму, строение клеток эпидермиса, на наличие и строение выростов и волосков. В мезокарпии (если он выражен) важное диагностическое значение имеют форма и размер клеток паренхимы, наличие механических элементов, их строение и расположение, число и расположение эфирномасличных канальцев, проводящих пучков, наличие кристаллических включений и др. Эндокарпий у некоторых плодов срастается с семенной кожурой, иногда эндокарпий кожистый либо каменистый (представлен механической тканью – склереидами).

Резаное и дробленое сырье. Диагностическое значение имеют клетки экзокарпия и эндокарпия, а также семенная кожура: механические элементы мезокарпия, запасные питательные вещества и кристаллические включения.

ПОЧКИ

GEMMAE (TURIONES)

Почкой в фармацевтической практике называют зачаточный побег. Почки собирают до начала распускания и высушивают.

Внешние признаки. К характерным признакам почки относят наличие (*закрытая почка*) или отсутствие (открытая почка) плотных кожистых кроющих чешуй, особенности их взаимного расположения (створчатое, черепитчатое, объемлющее, полуобъемлющее, спиральное), наличие опушения или железистых волосков. Разрезают почку вдоль, и определяют ее тип (вегетативная – несет зачаток побега; генеративная – зачаток соцветия, вегетативно-генеративная – зачаток соцветия и несколько междоузлий вегетативного побега), а также листосложение в почке, которое может быть плоское (*листья не сложены*), сложенное (*листья сложены* вдоль по средней жилке), складчатое (многочисленные складки вдоль боковых жилок), свернутое (пластинки листьев свернуты по всей длине в трубочки), улиткообразное и прочее.

Цвет сырья определяют при дневном освещении, запах — при разламывании или растирании, вкус —

пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. Четкие диагностические признаки характерны для почечных кроющих чешуй, представляющие собой видоизмененные листья. При рассмотрении чешуй обращают внимание на те же признаки, что указаны для листа.

ШИШКИ

STROBULI

В фармацевтической практике обычно используют женские шишки голосеменных растений, каждая из которых представляет собой видоизмененную систему побегов, служащую для семенного размножения.

Внешние признаки. Женская шишка состоит из укороченной оси и сидящих на ней пленчатых кроющих чешуй, в пазухах которых развиваются семенные чешуи. После оплодотворения семенные чешуи могут одревеснеть. При этом они имеют различную форму (плоские, щитковидные), определяющую родовую и видовую специфичность. Диагностическое значение имеет количество семязачатков, расположенных у основания семенных чешуй, размер, цвет, характер поверхности, форма и наличие борозд, носика, киля, крылышка у семени, а так же величино и форма самой шишки (веретеновидная, изогнутая, корпусовидная, цилиндрическая, продолговатая, шаровидная, эллипсоидная и пр.). Семенные чешуи также имеют различную форму, края их могут быть зазубренные, цельнокрайние, с выемчатым краем, поверхность их может быть гладкой, опушенной.

В некоторых случаях семенные чешуи после оплодотворения становятся мясистыми и срастаются между собой, образуя сочную шишкоягоду. Обращают внимание на ее форму (шаровидная, удлиненная и др.), характер поверхности (гладкая, шероховатая, бугристая, блестящая, матовая), наличие воскового налета, число бороздок, размер (длина и поперечное сечение). Разрезая шишкоягоду определяют количество, форму, размер и цвет семян.

Цвет определяют при дневном освещении, запах – при разламывании или растирании, вкус – пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. В *поперечном разрезе* шишки и шишкоягоды обращают внимание на характер, расположение и особенности вместилищ (эфирного масла, смоляные ходы), механических элементов.

Люминесцентная микроскопия. Рассматривают поперечный срез после увлажнения шишки, шишкоягоды во влажной камере или сухой порошок. Наблюдают первичную (собственную) флюоресценцию сырья в ультрафиолетовом свете. Особенно ярко выделяются механические элементы, секреторные каналы и их содержимое, проводящие пучки. Ярко флюоресцирует эндосперм семени и ткани зародыша.

КОРА

CORTICES

Корой в фармацевтической практике называют наружную часть стволов, ветвей и корней деревьев и кустарников, расположенную к периферии от камбия. Кору, как правило, заготовливают весной, в период сокодвижения, и высушивают.

Внешние признаки. Цельная кора имеет вид трубчатых, желобоватых или плоских кусков различных размеров.

У коры определяют цвет, размеры (длину и толщину), особенности наружной и внутренней поверхности и излома.

Наружная поверхность коры с бурой или серой пробкой обычно гладкая или с продольными (или поперечными) морщинками, иногда с трещинками. Кора ветвей и стволов имеет округлые, ромбические или продолговатые чечевички, приподнимающиеся над поверхностью. Иногда на ней могут быть листовые лишайники (кустистые лишайники при заготовке должны удаляться).

Внутренняя поверхность коры обычно более светлая, гладкая или ребристая. Поперечный излом обычно неровный: занозистый, волокнистый или зернистый.

Длину и толщину коры определяют с помощью измерительной линейки.

Цвет определяют с наружной и внутренней поверхности при дневном освещении, запах – при соскобе внутренней поверхности на свежем изломе сухой коры или при увлажнении, вкус – пробуя сухую кору или ее отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное сырье.* Готовят поперечные и продольные срезы предварительно размягченного сырья. При определении обращают внимание на наружную кору, располагающуюся к периферии от окончания сердцевинных лучей и состоящую из внутренней части (*флоэмы*) и *перидермы*, расположенной наружу от камбия. Кроме того определяют количество слоев, толщину, окраску и характер наружного слоя перидермы - пробки, а именно: форму клеток, их взаимное расположение (рядами или в шахматном порядке), характер утолщения и тип инкрустации (одревеснение или опробковение) оболочек, наличие колленхимы, соотношение толщины пробки и паренхимной ткани (феллодермы), ширину лубодревесинных лучей.

Диагностическими признаками коры являются механические элементы – лубяные волокна и каменистые клетки (склереиды), их количество, расположение и строение. Механические элементы располагаются одиночно или группами, рассеянно или поясами. Стенки лубяных волокон или каменистых клеток обычно сильно утолщены и лигнифицированы.

Важными анатомическими элементами также являются включения кальция оксалата, млечники, смоляные ходы, клетки с эфирным маслом. Кристаллы оксалата кальция имеют разную форму (друзы, рафиды и одиночные кристаллы). Одиночные кристаллы часто встречаются в отдельных клетках паренхимы или в клетках паренхимы, окружающих лубяные волокна, образуя кристаллоносную обкладку.

Резаное сырье. Для микроскопического исследования резаной коры готовят продольный или поперечный срез или соскоб. В таких препаратах почти все элементы видны в продольном сечении. Диагностическое значение имеют те же элементы, что и на срезах.

КОРНИ, КОРНЕВИЩА, ЛУКОВИЦЫ, КЛУБНИ, КЛУБНЕЛУКОВИЦЫ

RADICES, RHIZOMATA, BULBI, TUBERA, BULBOTUBERA

У подземных органов определяют форму, особенности наружной поверхности и излома, размер, цвет с поверхности и на свежем изломе, запах и вкус.

На изломе или поперечном разрезе крупных корней, корневищ и клубней рассматривают невооруженным глазом, под лупой (10 Х) или микроскопом расположение проводящих элементов.

Корни могут иметь первичное и вторичное строение. При первичном строении в центре видны первичные ксилемные сосуды, при вторичном строении в центре находится древесина.

Отличительные признаки корневищ от корня: остатки отсохших листьев в виде бурых чешуек или в виде рубцов.

Луковицы состоят из укороченного и расширенного стебля (донца), на котором расположены мясистые листья (чешуи). Снаружи луковицы покрыты сухими чешуйчатыми листьями.

Клубень – метаморфизированный побег с сильно утолщенным стеблем, листья редуцированы, в их пазухах расположены почки (глазки).

Клубнелуковицы имеют только наружные сухие чешуевидные листья.

При первичном строении корня на поперечном разрезе видны: покровная ткань - ризодерма (экзодерма), клетки которого часто образуют корневые волоски. Под покровными тканями расположена первичная кора, эндодерма, центральный цилиндр.

При вторичном строении корня на поперечном разрезе видны: покровная ткань - перидерма, кора, древесина. Перидерма состоит из более или менее толстого слоя пробки, феллогена и феллодермы. Кора состоит из клеток паренхимы, проводящих элементов луба, нередко присутствуют механические элементы: лубяные волокна, каменистые клетки. У некоторых видов сырья в коре расположены секреторные вместилища, каналы, млечники. Линия камбия более или менее четкая. Древесина чаще всего, имеет лучистое строение. В древесине различают сосуды, трахеиды, паренхиму, у некоторых видов древесные волокна (либриформ).

На поперечном срезе корневище имеет стеблевой тип строения. Корневище отличается от корней наличием в центре паренхимной сердцевины (у некоторых видов она разрушена – корневище полое). Корневища могут иметь пучковое и непучковое строение. У корневищ однодольных растений проводящие пучки разбросаны беспорядочно в первичной коре и центральном цилиндре. У двудольных растений при пучковом строении проводящие пучки расположены в определенном порядке по кругу. Для корневищ характерно наличие эндодермы, расположенной на границе между первичной корой и центральным цилиндром. Проводящие пучки корневища коллатеральные, биколлатеральные, концентрические; у однодольных растений они закрытые, у двудольных – открытые.

В клубнях и клубнелуковицах преобладающей тканью является запасающая паренхима, в которой расположены проводящие пучки.

Важнейшими диагностическими признаками для подземных органов являются расположение и характер проводящих и механических элементов, наличие разнообразных вместилищ, каналов, млечников, кристаллов кальция оксалата, запасных питательных веществ (крахмал, слизь, инулин, жирные масла) и др.

СБОРЫ

SPECIES

Сборы представляют собой смеси нескольких видов резаного, реже цельного высушенного лекарственного растительного сырья, иногда с добавлением солей и эфирных масел.

Сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности. Растительное сырье измельчают: листья, цветки – до частиц размером не более 5 мм, стебли, кору, корни, корневища – не более 3 мм,

плоды и семена – не более 0.5 мм (некоторые семена и плоды допускаются и в цельном виде).

Листья, травы и кору режут, кожистые листья превращают в крупный порошок; корни и корневища в зависимости от анатомо- морфологических особенностей (формы, величины и твердости) режут или дробят; плоды и семена измельчают на мельницах; цветки и мелкие цветочные корзинки берут цельными или измельчают. Во всех вариантах измельчения пыль отсеивают сквозь сита с размером отверстий 0.18 – 0.2 мм.

Если в состав сбора необходимо ввести соль, готовят насыщенный раствор соли и опрыскивают этим раствором один из компонентов или весь сбор при перемешивании. Затем сбор высушивают при температуре не выше 60 °С. Сырье, гигроскопическое и легко портящееся от увлажнения, следует прибавлять в сбор после опрыскивания других компонентов раствором соли и высушивания с последующим перемешиванием.

Эфирное масло вводят в сбор в виде спиртового раствора (1:10) опрыскиванием с последующим высушиванием на воздухе до удаления спирта при частом перемешивании.

Масса сбора после высушивания должна равняться суммарной массе лекарственного растительного сырья и других входящих в сбор компонентов.

Каждый отдельный компонент, входящий в состав сбора, имеет характерные морфологические признаки. В сборах определяют органолептические показатели – цвет и запах.

Аналитическую пробу сбора массой 10 г помещают на чистую, ровную поверхность и в ней определяют составные компоненты по диагностически значимым частицам, рассматривая их невооруженным глазом и с помощью лупы (10 Х).

Трудно распознаваемые или сильно измельченные частицы подвергают микроскопическому анализу в соответствии со статьей «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья».

Подлинность измельченных частиц определяют по методике исследования порошкованного лекарственного растительного сырья.

В смеси нескольких видов лекарственного растительного сырья, входящих в состав сбора и содержащих по химическому составу различные группы биологически активных веществ, с преобладающим содержанием одной или более групп, которые определяются в водных или водно-спиртовых извлечениях в отдельном виде сырья или из смеси с помощью характерных качественных реакций, предлагаемых в частных статьях.

В сборах определяют:
– содержание биологически активных соединений или экстрактивных веществ;
– потерю в массе при высушивании;
– содержание золы и золы, нерастворимой в 10 % кислоте хлороводородной;
– измельченность и содержание примесей.

МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МЕДИЦИНЕ

Положения настоящей монографии следует рассматривать в комплексе с монографиями на иммунные сыворотки, используемые в медицине и имеющиеся в Фармакопее. Нет необходимости применять эти требования к иммунным сывороткам, которые не включены в такие монографии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммунные сыворотки, используемые в медицине, представляют собой очищенные препараты, содержащие иммуноглобулины и полученные из сыворотки иммунизированных животных. Иммуноглобулины обладают способностью специфически нейтрализовать яды или бактериальные токсины, или образовывать специфические комплексы с бактериями, вирусами или другими антигенами.

ПРОИЗВОДСТВО

Иммунные сыворотки получают иммунизацией здоровых животных путем введения соответствующих токсинов, анатоксинов, ядов, взвеси микроорганизмов или других антигенов. Во время иммунизации животных нельзя использовать для их лечения пенициллин. Глобулины, содержащие специфические антитела, могут быть получены из сыворотки путем ферментативной обработки, фракционирования, или другими химическими и физическими методами.

В состав может быть добавлен подходящий противомикробный консервант. Добавление соответствующего консерванта обязательно при выпуске продукции в контейнерах, содержащих несколько доз. Готовая стерильная продукция фасуется в асептических условиях в стерильные контейнеры, которые далее закрывают способом, исключающим контаминацию содержимого.

Препараты могут быть подвергнуты процедуре лиофильной сушки, позволяющей уменьшить содержание воды в конечном продукте до не более 1,0 % *(м/м)*.

Иммунные сыворотки, приготовленные путем ферментативной обработки и фракционирования, наиболее устойчивы при pH 6. Метод приготовления иммунных сывороток предусматривает, что препараты при данном pH теряют не более 5 % своей активности за год при температуре хранения 20 °C и не более 20 % за год при температуре хранения 37 °C.

Метод получения является валидированным, если при испытании полученного этим методом препарата имеется соответствие по показателям токсичности, используемым для иммунных сывороток и вакцин, используемых в медицине.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Иммунные сыворотки представляют собой почти бесцветную или слегка желтоватую прозрачную жидкость. Лиофильно высушенные иммунные сыворотки представляют собой белый или слегка желтоватый осадок в форме таблетки или порошка, которые легко растворяются в воде и образуют бесцветные или бледно-желтые растворы, имеющие те же характеристики, что и соответствующие жидкие формы.

ИСПЫТАНИЯ

Требования, перечисленные ниже, относятся к жидким иммунным сывороткам или сывороткам, полученным при растворении лиофилизированных препаратов.

pH *(2.2.3)*. От 6.0 до 7.0.

Чужеродные (гетерогенные) белки. При исследовании в преципитационных тестах со специфическими сыворотками, должны быть обнаружены только белки заявленных видов животных.

Общий белок. Не более 170 г/л. Определяют азот после минерализации серной кислотой *(2.5.9)* и полученный результат умножают на 6.25.

Альбумины. Если в монографии не указано иначе, то при исследовании с использованием электрофореза, должны быть выявлены лишь следовые количества альбуминов.

Фенол *(2.5.15)*. Если иммунные сыворотки содержат фенол, то его концентрация не должна превышать 2.5 г/л.

Стерильность *(2.6.1)*. Должны соответствовать испытанию на стерильность.

(СПЕЦИФИЧЕСКАЯ) АКТИВНОСТЬ

Необходимо определять в биологических тестах, в соответствии с указаниями в монографии, и при необходимости указывать результат в Международных Единицах на миллилитр.

ХРАНЕНИЕ

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C. Жидкие иммунные сыворотки нельзя замораживать.

Срок хранения. Срок хранения определяется с мо-

мента начала исследований на активность. При этом иммунные сыворотки должны храниться в соответствующих условиях.

МАРКИРОВКА

При маркировке указывают:
- название препарата;
- количество Международных Единиц на миллилитр (где применимо);
- номер серии и другую информацию;
- способ применения;
- условия хранения;
- срок годности, за исключением контейнеров по 1 мл и менее, которые упакованы в индивидуальные упаковки. В таких случаях срок годности не обязательно указывать на контейнере, при условии, что срок годности указан на упаковке, а на контейнере указано, что он должен хранится в упаковке до момента использования;
- название вида животного, использованного для их получения;
- название и доза любого противомикробного консерванта или другого вещества, добавленного в иммунную сыворотку;
- наличие любого вещества, способного вызвать какую-либо побочную реакцию, и противопоказания к применению данного препарата;
- для лиофильновысушенных иммунных сывороток:
  - название или состав, а также количество необходимого растворителя;
  - на необходимость немедленного использования иммунной сыворотки после разведения;
  - название и адрес изготовителя.

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ВЕТЕРИНАРИИ

Положения настоящей монографии следует рассматривать в комплексе с монографиями на иммунные сыворотки, используемые в ветеринарии и имеющиеся в Фармакопее. Нет необходимости применять эти требования к иммунным сывороткам, которые не включены в такие монографии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммунные сыворотки, используемые в ветеринарии, представляют собой препараты, содержащие иммуноглобулины, обладающие способностью специфически нейтрализовывать токсины, вызвавшие их образование, или образовывать специфические комплексы с антигенами, использованными при их приготовлении. Они могут быть цельными или очищенными.

ПРОИЗВОДСТВО

Иммунные сыворотки получают от здоровых животных, иммунизированных введением соответствующих токсинов или анатоксинов, ядов змей, вирусами, взвесей микроорганизмов или другими используемыми антигенами. Если во время иммунизации животные получали пенициллин, то обескровливание животных должно быть отсрочено на 8 дней с момента последнего приема. Один и более подходящих противомикробных консервантов могут быть добавлены в состав иммунных сывороток и обязательно должны быть добавлены при выпуске продукции в контейнерах, содержащих несколько доз.

Для очищенных иммунных сывороток, глобулины, содержащие специфические антитела, могут быть получены из сыворотки путем ферментативной обработки, фракционирования или другими химическими и физическими методами. Очищенные иммунные сыворотки наиболее устойчивы при pH 6.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Иммунные сыворотки могут быть различных цветов, в зависимости от метода приготовления. После приготовления сыворотки фасуются в асептических условиях в контейнеры, которые затем должны быть закрыты. Лиофильновысушенные иммунные сыворотки представляют собой осадок в форме таблетки или порошка, который растворяется в воде.

ИСПЫТАНИЯ

Требования, перечисленные ниже, относятся к жидким иммунным сывороткам или сывороткам, полученным при растворении лиофильновысушенных препаратов.

pH *(2.2.3).* pH цельных иммунных сывороток колеблется от 7.0 до 8.0. pH очищенных иммунных сывороток – от 6.0 до 7.0.

Чужеродные (гетерогенные) белки. При исследовании в преципитационных испытаниях со специфическими сыворотками, обнаружены только белки заявленных видов животных.

Альбумины. Очищенные иммунные сыворотки соответствуют испытаниям на альбумины. Если в монографии не указано иначе, то при проверке с использованием электрофореза, в очищенных иммунных сыворотках должны быть выявлены лишь следовые количества альбуминов.

Общие белки. Не более чем 170 г/л. Определяют

азот после минерализации серной кислотой *(2.5.9)* и полученный результат умножают на 6.25.

Фенол *(2.5.15)*. Если иммунные сыворотки содержат фенол, то его концентрация не должна превышать 5 г/л.

Стерильность *(2.6.1)*. Если объем жидкости в контейнере превышает 100 мл, то по возможности, должен использоваться метод мембранной фильтрации. При использовании этого метода исследование длится не более 14 дней. Там, где метод мембранной фильтрации не может быть использован, можно использовать метод прямого посева.

Если объем каждого контейнера составляет 20 мл и более, минимальный объем, используемый для каждого посева, должен составлять или 10 % от общего объема или не менее 5 мл.

Оптимальным количеством образцов для проведения испытания *(2.6.1)* считается 1 % от партии при минимуме 4 экземпляра и максимуме 10 экземпляров.

(СПЕЦИФИЧЕСКАЯ) АКТИВНОСТЬ

Необходимо определять при биологических испытаниях в соответствии с требованиями в статье и при необходимости указывать результат в Международных Единицах на миллилитр.

ХРАНЕНИЕ

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Жидкие иммунные сыворотки нельзя замораживать.

Срок хранения. Срок хранения определяют с момента начала исследований на специфическую активность. При этом иммунные сыворотки должны храниться в соответствующих условиях.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- название препарата;
- пометку «для использования в ветеринарии»;
- количество Международных Единиц на миллилитр (где применимо);
- номер партии и другую информацию;
- способ применения;
- условия хранения;
- срок годности;
- виды животных, для которых эта сыворотка предназначена;
- название вида животного, использованного при получении сыворотки;
- название и доза любого противомикробного консерванта или другого вещества, добавленного в иммунную сыворотку;
- любое вещество, способное вызвать какую-либо побочную реакцию;
- противопоказание к применению данной продукции;
- для лиофильновысушенных иммунных сывороток:
  - название или состав, а также количество необходимого растворителя;
  - на необходимость немедленного использования иммунной сыворотки после разведения;
  - дозировку, рекомендуемую для разных видов животных;
  - название и адрес изготовителя.

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ЛЮДЕЙ

Vaccina ad usum humanum

VACCINES FOR HUMAN USE

Все положения данной монографии должны рассматриваться совместно с монографиями по вакцинам Фармакопеи. Эти требования не обязательно приложимы к вакцинам, не являющимся предметом таких монографий. Комбинированные вакцины, для которых нет монографий, относящихся к конкретной комбинации, подчиняются требованиям монографии для каждого индивидуального компонента с какими либо необходимыми модификациями, утвержденными уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцины для применения у людей – это препараты, содержащие антигенные субстанции, способные индуцировать специфический и активный иммунитет у человека против инфекционного агента или токсина, или полученного из них антигена. Должно быть показано, что они обладают необходимой иммуногенной активностью у людей при соответствущей схеме вакцинации.

Вакцины для применения у людей могут содержать: организмы, инактивированные химическими или физическими способами и сохраняющие адекватные иммуногенные свойства; живые организмы, либо естественно авирулентные, либо соответственно обработанные для уменьшения их вирулентности при со-

хранении адекватных иммуногенных свойств; антигены, экстрагированные из организмов или продуцируемые ими, или произведенные при помощи рекомбинантной ДНК технологии; антигены могут быть использованы в нативном виде или после их детоксикации химическими или физическими способами и могут быть агрегированы, полимеризованы или конъюгированы с носителем для увеличения их иммуногенности.

Терминология, использованная в монографиях по вакцинам для применения у людей, приведена в разделе *5.2.1.*

Бактериальные вакцины представляют собой либо суспензии различной степени опалесценции с бесцветной или почти бесцветной жидкостью, либо лиофильно высушенные препараты. Концентрацию живых или инактивированных бактерий выражают в Международных единицах опалесценции, или при возможности определяют прямым подсчетом количества клеток, или, для живых бактерий, подсчетом жизнеспособных клеток.

Бактериальные токсоиды производят из токсинов уменьшением их токсичности до неопределяемого уровня или до полной ее ликвидации физическими или химическими процедурами. Токсины получают из отобранных штаммов микроорганизмов. Метод производства токсоидов должен обеспечить предупреждение их реверсии в токсин. Токсоиды могут быть жидкими или лиофилизированными. Они могут быть очищенными и адсорбированными. Адсорбированные токсоиды представляют собой суспензии белых или сероватых частиц, после диспергирования которых образуются бесцветные или бледно-желтые жидкости, возможно образование осадка на дне контейнера.

Вирусные вакцины готовят из вирусов, выращенных на животных, оплодотворенных яйцах, в подходящих клеточных или тканевых культурах, или в культурах генетически модифицированных клеток. Они представляют собой жидкости, варьирующие по опалесценции в зависимости от типа препарата, или лиофильно высушенные препараты. Жидкие препараты и лиофилизированные препараты после регидратации могут быть окрашены, если в культурной среде был использован такой индикатор pH, как, феноловый красный.

ПРОИЗВОДСТВО

Общие положения. Требования к производству, включая контроль в процессе производства, содержатся в частных статьях. Если это обосновано и разрешено, некоторые испытания могут быть пропущены, если доказано, например, исследованиями по валидации, что процесс производства последовательно гарантирует соответствие этим требованиям.

При отсутствии других указаний вакцины готовят, используя систему посевных лотов. Методы их приготовления предусматривают сохранение иммуногенных свойств, обеспечение безопасности и предупреждение контаминации посторонними агентами.

Вакцины, приготавливаемые при помощи рекомбинантной ДНК технологии, должны соответствовать монографии *«Продукты рекомбинантной технологии»*.

При отсутствии других указаний при приготовлении конечного лота вакцины количество пассажей вируса или количество субкультур бактерий из мастер посевного лота не должно быть больше того, которое использовано при приготовлении вакцин, удовлетворяющих, по данным клинических исследований, требованиям безопасности и эффективности.

Вакцины, насколько это возможно, не должны содержать ингредиенты, способные, по известным данным, вызывать токсические, аллергические или другие нежелательные реакции. В состав могут быть введены подходящие добавки, включая стабилизаторы и адъюванты. Пенициллин и стрептомицин не должны применяться на какой-либо стадии производства и не должны добавляться к конечному продукту; однако мастер посевные лоты, приготовленные на средах, содержащих пенициллин или стрептомицин, могут быть, при отсутствии других указаний, применены в производстве.

Субстанции, которые нужно использовать в производстве вакцин, применяемых у людей, должны соответствовать требованиям монографии *«Продукты с риском передачи агентов спонгиоформной энцефалопатии животных»*.

Субстраты для размножения. Субстраты для размножения должны отвечать соответствующим требованиям Фармакопеи *(5.2.2, 5.2.3)* или, при отсутствии таких требований, тем, которые разрешены уполномоченным органом. Поддержание банков клеток и перевиваемых клеточных культур осуществляют в асептических условиях в зоне, где не работают с другими клетками. Сыворотка и трипсин, используемые при приготовлении клеточных суспензий, не должны содержать посторонние агенты.

Посевные лоты. Штамм бактерий или вирусов, используемый в мастер посевном лоте, должен быть идентифицирован в соответствии с известными требованиями, которые включают информацию о происхождении штамма и последующих манипуляциях с ним. Никакие микроорганизмы, кроме засеваемого штамма, не должны присутствовать в посевном лоте.

Культуральные среды. Культуральные среды не должны, насколько это возможно, содержать ингредиенты, способные, по известным данным, вызывать токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у людей; если включение таких ингреди-

ентов необходимо, должно быть показано, что их содержание в конечном лоте снижено до уровня, обеспечивающего безопасность продукта. Разрешенные сыворотки животных (но не человека) могут быть использованы в средах для выращивания клеточных культур, но среда, используемая для поддержки роста клеток во время размножения вируса, не должна содержать сыворотку при отсутствии других указаний. Среды для культивирования клеток могут содержать индикатор pH, такой, как феноловый красный и одобренные антибиотики в наименьшей эффективной концентрации, хотя в течение производства предпочтительно иметь среды без антибиотиков.

Размножение и сбор урожая. Посевные культуры размножают и урожай собирают в определенных условиях. Чистоту полученной культуры проверяют при помощи соответствующих испытаний в соответствии с указаниями в монографии.

Контрольные клетки. Для вакцин, производимых в клеточных культурах, контрольные клетки сохраняют и проводят испытания в соответствии с предписанием. Для обеспечения правильности контроля данные клетки необходимо сохранять в условиях, строго идентичных тем, которые соблюдаются при производстве клеток, включая использование таких же серий среды и замены сред.

Контроль яиц. Для живых вакцин, производимых на яйцах, контрольные яйца инкубируют и тестируют в соответствии с указаниями в статье.

Очистка. Там, где это применимо, должны быть использованы валидированные процедуры очистки.

Инактивация. Инактивированные вакцины производят, используя валидированные процедуры инактивации, эффективность и воспроизводимость должны быть продемонстрированы. В случаях, когда в урожае обнаруживают потенциальные контаминанты, например, в вакцинах, производимых на яйцах от здорового, свободного от патогенных агентов поголовья, процедуры инактивации валидируют с учетом потенциальных контаминантов. Тест на инактивацию проводят так скоро после процесса инактивации, как это только возможно при отсутствии других указаний.

Промежуточные продукты. Там, где это применимо, стабильность промежуточных продуктов в заданных условиях хранения должна быть оценена и определен период их годности.

Нефасованный продукт (балк). Балк продукт готовят асептическим смешиванием ингредиентов вакцины.

Адсорбенты. Вакцины могут быть адсорбированы на алюминия гидроксиде, алюминия фосфате, кальция фосфате или других подходящих адсорбентах; адсорбенты готовят в специальных условиях, обеспечивающих необходимые форму и адсорбирующие свойства.

Антимикробные консерванты. Подходящие антимикробные консерванты могут быть включены в стерильные и инактивированные вакцины и постоянно применяться, если эти вакцины выпускают в мультидозовых контейнерах. При применении антимикробных консервантов должно быть показано, что они не ухудшают безопасность и эффективность вакцины.

При разработке монографии должна быть показана и подтверждена компетентным органом эффективность антимикробного консерванта в течение срока хранения.

Активность антимикробного консерванта оценивают в соответствии с разделом *5.1.3.* В случаях, когда ни А, ни В критерии не могут быть выполнены, для вакцин, применяемых у людей, допускается использование следующих критериев: для бактерий – нет увеличения через 24 ч и 7 сут, log уменьшения 3 через 14 сут, нет увеличения через 28 сут; для грибов – нет увеличения через 14 и 28 сут.

Готовый продукт. Для вакцин для парентерального введения готовый продукт готовят асептическим розливом балк продукта в стерильные непроницаемые контейнеры, которые, после лиофилизации, закрывают таким образом, чтобы предупредить контаминацию. Для вакцин для введения не парентеральными способами готовый продукт готовят розливом балк продукта в стерильные непроницаемые контейнеры.

Стабильность. Сохранение активности готового продукта в течение срока хранения должно быть продемонстрировано испытаниями стабильности; оценивают снижение активности в рекомендованных условиях хранения, чрезмерное уменьшение активности, даже в пределах приемлемой активности, может указывать на то, что вакцина неприемлема.

Степень адсорбции. При разработке адсорбированной вакцины степень адсорбции оценивают как часть постоянного тестирования. Спецификация выпуска для степени адсорбции нормируется с учетом результатов, полученных для серий, использованных в клинических испытаниях. По данным испытаний стабильности вакцины должно быть показано, что степень адсорбции в конце срока хранения не меньше, чем у серий, использованных в клинических испытаниях.

ИСПЫТАНИЯ

Вакцины должны соответствовать требованиям, предусмотренным в частной статье, включая, где это применимо, следующие:

Алюминий *(2.5.13).* Для вакцин на алюминиевом адсорбенте допускается не более 1.25 мг алюминия

(Al^{3+}) в одной дозе для человека при отсутствии других указаний.

Кальций *(2.5.14)*. Для вакцин на кальциевом адсорбенте допускается не более 1.3 мг кальция (Ca^{2+}) в одной дозе для человека при отсутствии других указаний.

Формальдегид *(2.4.18)*. Для вакцин, в приготовлении которых применен формальдегид, в конечном продукте допускается при отсутствии других указаний не более 0.2 г/л свободного формальдегида.

Фенол *(2.5.15)*. Для вакцин, в приготовлении которых применен фенол, в конечном продукте допускается при отсутствии других указаний не более 2.5 г/л фенола.

Вода *(2.5.12)*. Для лиофилизированных вакцин допускается при отсутствии других указаний не более 3.0 % *(м/м)*.

ХРАНЕНИЕ

Хранить в защищенном от света месте. При отсутствии других указаний температура хранения от 2 °С до 8 °С; не допускается замораживание жидких вакцин.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- название препарата;
- номер серии;
- рекомендованную дозу и способ введения;
- условия хранения;
- срок годности;
- название и количество антимикробного консерванта;
- название антибиотика, адъюванта, вкусовой добавки или стабилизатора, присутствующих в вакцине;
- название вспомогательного ингредиента, который может вызвать неблагоприятные реакции, и противопоказания для применения вакцины;
- для лиофилизированных вакцин:
  - название или состав и объем жидкости, добавляемой для растворения;
  - время, в течение которого можно использовать вакцину после растворения.

ПРОДУКТЫ С РИСКОМ ПЕРЕДАЧИ АГЕНТОВ СПОНГИОФОРМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ЖИВОТНЫХ

Producta cum possibili transmissione vectorium enkephalopathiarum spongiformium animalium

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Продукты с риском передачи агентов спонгиоформной энцефалопатии животных – это продукты, полученные из тканей или секретов животных, чувствительных к трансмиссивным спонгиоформным энцефалопатиям, иным, чем вызванные экспериментально. Монография распространяется на все субстанции или препараты, полученные от таких животных, а также на все субстанции или препараты, содержащие в качестве активных веществ или вспомогательных ингредиентов, или в производстве которых использованы продукты от таких животных, например такие, как сырье или сырьевые материалы, исходные материалы или реагенты.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство соответствует разделу *«Минимизация риска передачи агентов спонгиоформной энцефалопатии животных через медицинские продукты» (5.2.8)*.

МИНИМИЗАЦИЯ РИСКА ПЕРЕДАЧИ АГЕНТОВ СПОНГИОФОРМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ЖИВОТНЫХ ЧЕРЕЗ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОДУКТЫ

1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Трансмиссивные спонгиоформные энцефалопатии (ТСЭ) включают скрэпи овец и коз, изнуряющую болезнь ослов, оленей и лосей, бычью спонгиоформную энцефалопатию (БСЭ) крупного рогатого скота, а также кур и болезнь Крейцфельда-Якоба (БКЯ) человека. Агенты, вызывающие эти заболевания, репродуцируются в инфицированном организме, как правило, без заметных признаков инфекции, определяемых имеющимися диагностическими тестами, применяемыми при жизни. После инкубационного периода длительнос-

тью до нескольких лет эти агенты вызывают заболевание и в конце концов приводят к смерти. Способы лечения не известны.

Диагноз основывается на клинических признаках с посмертным гистологическим выявлением характерных повреждений мозга или обнаружением фибриллярных белков, специфичных для спонгиоформных энцефалопатий. Также как доказательство инфекциозности можно использовать введение подозрительной ткани чувствительным видам животных или лабораторным животным, но инкубационный период может длиться месяцы или годы. Имеются сообщения о ятрогенной передаче спонгиоформных энцефалопатий. У овец скрэпи может быть случайно передана при использовании «Looping III» вакцины, приготовленной из пула обработанных формальдегидом овечьего мозга и селезенки овец, в который может, при невнимательном контроле, попасть материал от инфицированных скрэпи животных. Имеются сообщения о случаях передачи БКЯ у людей при неоднократных парентеральных введениях гормона роста и гонадотропина, полученных из гипофиза трупов людей. Случаи БКЯ были также связаны с использованием загрязненных инструментов в хирургии мозга и с трансплантацией человеческих твердой мозговой оболочки и роговицы.

Информация о свойствах этих агентов ограничена. Они экстремально устойчивы к большинству химических и физических процедур, которые инактивируют обычные вирусы. Они не индуцируют определяемый иммунный ответ. Имеются естественные барьеры, которые ограничивают межвидовое распространение инфекции, но они могут быть преодолены при подходящих обстоятельствах. Обычно это зависит от штамма, дозы, от способа экспонирования и выраженности видового барьера. Исследования на лабораторных животных показали, что внутрицеребральное введение является наиболее эффективным способом.

Люди контактируют с агентом скрэпи в естественных условиях не менее 200 лет, но, несмотря на обширные эпидемиологические исследования, признаки передачи скрэпи человеку не выявлены. БСЭ впервые была распознана в Великобритании в 1986 г. Были поражены значительное количество крупного рогатого скота и отдельные стада. Выяснено, что БСЭ – это инфекция, передающаяся через пищу. В других странах было несколько случаев БСЭ у животных, импортированных из Великобритании, или у местных животных. Поскольку биологические свойства агента БСЭ отличаются от свойств агента скрэпи, вполне вероятно, что и видовые барьеры могут быть различными. Имеются убедительные доказательства того, что новый вариант БКЯ вызван агентом БСЭ крупного рогатого скота.

Появление нового варианта БКЯ у человека увеличило беспокойство о том, что агент БСЭ может быть передан человеку. Поэтому должны сохраняться необходимые предосторожности, чтобы были гарантии безопасности, когда в производстве медицинских продуктов используются материалы от видов животных, восприимчивых при естественной передаче к этим болезням, особенно бычьего типа.

Итак, для минимизации риска заражения нужно соблюдать нижеследующие рекомендации. Несмотря на этот общий подход, должно быть совершенно ясно, что потенциальные риски, связанные с данным медицинским продуктом, должны рассматриваться индивидуально, с учетом специфических обстоятельств и накапливаемых знаний.

2. СФЕРА ОБЩЕГО ПОДХОДА

Данный общий подход рассматривает опасность ТСЭ для медицинских продуктов и оценки минимизации риска передачи при их использовании. Следовательно, он применим к материалам животного происхождения, в особенности, если они получены от крупного рогатого скота и используются для приготовления:

– активных субстанций;

– вспомогательных компонентов;

– сырья или исходных материалов и реагентов, применяемых в производстве (например, бычий сывороточный альбумин, ферменты, культуральные среды, включая те из них, которые применяют для получения рабочих банков клеток или новых мастер банков клеток).

Данный общий подход также применим к материалам, которые находились в прямом контакте с оборудованием, используемым в производстве (и, следовательно, потенциально зараженным), например, в тест средах, используемых для валидации установок и оснащения.

Данный общий подход относится к материалам от всех видов жвачных. Предлагаемые оценки особенно применимы к материалам от крупного рогатого скота и могут нуждаться в адаптации при оценке материалов от овец, коз и других видов с известной восприимчивостью к ТСЭ при естественном, не экспериментальном, заражении.

Данный общий подход должен быть прочитан вместе с различными решениями Комиссии Европейского Союза, последовательно внедряемыми с 1991 г.

3. ПРОИЗВОДСТВО (ВКЛЮЧАЯ СБОР СЫРЬЕВЫХ МАТЕРИАЛОВ)

Если производители имеют выбор между использованием материалов от жвачных или других животных, использование материалов от других животных пред-

почтительно. Замена исходных материалов от жвачных животных материалами от других видов, о которых известно, что они подвержены заболевания ТСЭ или могут быть заражены экспериментально, обычно неприемлема.

В маркетинговых материалах на использование заявитель должен представить детальные данные об источнике материалов (включая географическое происхождение животных) и другие оценки, необходимые для минимизации риска передачи агентов ТСЭ. Фармацевтический производитель должен удостовериться в происхождении этих материалов, чтобы гарантировать, что они получены и обработаны в соответствии с этими требованиями и соответствующими системами контроля качества.

Риск передачи инфекционных агентов может быть значительно уменьшен путем контроля некоторых параметров. Эти параметры включают:
- источник животных;
- природу животных тканей, используемых в производстве;
- производственный(е) процесс(ы).

Для безопасности продукта нужно использовать не единственный подход, поэтому три вышеуказанных подхода необходимы для дополнения друг друга с целью минимизации риска контаминации.

3.1. Животные как источник материала

Тщательный отбор исходных материалов – наиболее важное требование для безопасности медицинских продуктов.

3.1.1. Наиболее удовлетворительный источник материалов – из стран, в которых не были зарегистрированы случаи БСЭ и имеющих:
- обязательные правила извещения;
- обязательную клиническую и лабораторную верификацию подозрительных случаев.

Должна быть обязательная сертификация. Кроме того, должно быть гарантировано, что риск БСЭ инфекции не обусловлен следующими факторами:
- ввоз крупного рогатого скота из стран, в которых было много случаев БСЭ;
- ввоз потомства пораженных самок;
- использование в корме крупного рогатого скота мясной и костной муки, содержащей протеин каких либо жвачных животных из стран с большим или малым числом случаев БСЭ или с неизвестным таким статусом.

3.1.2. Материалы могут также происходить из стран с небольшим числом зарегистрированных местных случаев, если дополнительно к факторам параграфа 3.1.1:
- туши всех инфицированных животных были уничтожены;
- не использовано потомство инфицированных самок;
- кормление жвачных животных белком млекопитающих запрещено.

Источник животных может быть разрешен только после введения такого запрета. Если дата рождения животных не известна, безопасность источника материала должна оцениваться с учетом даты введения такого запрета и инкубационного периода БСЭ.

Стада, в которых были зарегистрированы случаи БСЭ, не пригодны для получения сырьевых материалов.

3.1.3. Не должны использоваться сырьевые материалы из стран с большим числом случаев БСЭ. В рамках этих мер маркетингового разрешения заявители должны обосновать свою стратегию выбора источника в соответствии с категорией материалов, количеством сырьевых материалов и предназначением конечного медицинского продукта для человека. В странах-поставщиках сырьевые материалы от хорошо контролируемых стад могут быть заготовлены в качестве чрезвычайно безопасного запаса.

3.2. Органы, жидкости и секреты животных как исходное сырье

Различные органы и секреты ТСЭ-инфицированных животных имеют различные уровни инфекциозности. На основании данных о естественной скрэпи, органы, ткани и жидкости были классифицированы в 4 главные группы, имеющие разный потенциальный риск, как показано в таблице 5.2.8.-1. Хотя теперь известно, что распределение инфекциозности при БСЭ крупного рогатого скота более ограничено, классификация тканей и жидкостей, показанная в таблице, продолжает использоваться для отбора сырьевых материалов. Категории таблицы только индикативны, важно отметить следующие моменты:
- классификация тканей, представленная в таблице 5.2.8.-1, основана на титрации инфекциозности на мышах при внутримозговом заражении. В экспериментальных моделях, использующих штаммы, адаптированные к лабораторным животным, могут быть получены более высокие титры и слабо выраженная дифференцирующая классификация;
- в некоторых ситуациях может иметь место перекрестная контаминация тканей, относящихся к различным категориям инфекциозности. Потенциальный риск может зависеть от условий удаления тканей, особенно при контакте материала группы с низким риском и материала группы с высоким риском. Так, перекрестная контаминация некоторых тканей может быть повышенной, если инфицированные животные были забиты проникающим ударом в мозг или если головной и/или спинной мозг был перерезан. Риск пере-

крестной контаминации будет уменьшен, если жидкости тела собрать с минимальным повреждением ткани, а клеточные компоненты удалить, и если кровь плода собирать без контаминации другими тканями матери и плода, включая плаценту, амниотическую и аллантоисную жидкости;

- риск вследствие перекрестной контаминации может зависеть от нескольких дополнительных факторов, включая:

- предосторожности, позволяющие избежать контаминации во время сбора тканей (смотри выше);
- уровень контаминации (количество контаминирующих тканей);
- количество используемого материала;
- обработку, которой подвергается материал в течение производственного процесса.

Производители должны представлять оценки риска.

Таблица 5.2.8.-1. – Титры относительной скрэпи инфекциозности тканей и жидкостей тела естественно инфицированных овец и коз с клиникой скрэпи [1]

Категория I –	**Высокая инфекциозность** мозг, спинной мозг, (глаз)
Категория II –	**Средняя инфекциозность** тонкая кишка, лимфатические узлы, проксимальный отдел ободочной кишки, селезенка, миндалины, (твердая мозговая оболочка, шишковидная железа, плацента), цереброспинальная жидкость, гипофиз, надпочечники
Категория III –	**Низкая инфекциозность** дистальный отдел ободочной кишки, слизистая носа, периферические нервы, костный мозг, печень, легкое, поджелудочная железа, тимус
Категория IV –	**Неопределяемая инфекциозность**[2] сгустки крови, фекалии, сердце, почки, молочные железы, молоко, яичники, слюна, слюнные железы, семенные пузырьки, сыворотка, скелетные мышцы, яички, щитовидная железа, матка, ткани плода, (желчь, кости[3], хрящевая ткань, соединительная ткань, волосы, кожа, моча)

3.3. Валидация процесса

Вследствие доказанной резистентности агентов ТСЭ к большинству процедур инактивации контроль источников – наиболее важный критерий в достижении приемлемой безопасности продукта.

Валидационные исследования процедур удаления/инактивации трудно интерпретировать, так как нужно принимать во внимание природу удаляемого/инактивируемого материала и его соответствие естественной ситуации, программу исследования (включая постепенное прекращение процесса) и метод выявления агента (тесты in vitro и in vivo), после удаления и после воздействия. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения представлений о наиболее подходящей методологии изучения валидации. Итак, валидационные исследования не полностью адекватны. Однако, если заявляется способность производственных процессов удалять или инактивировать агенты ТСЭ, это должно быть обосновано подходящими валидационными исследованиями. Валидационные исследования специфичны для процесса.

Помимо наличия частных ограничений, относящихся к ТСЭ валидационным процессам и интерпретации их результатов, главная трудность – определение этапов, на которых нужно удалить или инактивировать агенты ТСЭ при производстве биологических медицинских продуктов. Производителей следует поддерживать в продолжении их исследований по методам удаления и инактивации с целью определения этапов/процессов, которые должны помочь гарантировать удаление или инактивацию агентов ТСЭ.

Во всяком случае, процесс производства, насколько возможно, нужно планировать с учетом имеющейся информации о методах, которые должны инактивировать или удалять агенты ТСЭ.

Некоторые производственные процедуры могут в значительной мере способствовать уменьшению риска ТСЭ контаминации, например, процедуры, используемые в производстве жира и его дериватов (смотри ниже).

3.4. Возраст животных

Поскольку накопление ТСЭ инфекциозности происходит в течение инкубационного периода в несколько лет, для получения сырья благоразумно использовать молодых животных.

3.5. Специфические продукты

– Маловероятно, что молоко и его дериваты представляют какой-либо риск контаминации.

---

[1] Ткани в брикетах в первоначальных исследованиях не титровали, но их относительная заразительность характеризуется другими данными по спонгиоформным энцефалопатиям. Не перечисленные материалы можно классифицировать по аналогии с упомянутыми в перечне.

[2] Не удавалось заражение грызунов, включая внутримозговое введение до 5 мг ткани.

[3] Для черепа и позвоночника смотри также пункт 3.2 относительно перекрестной контаминации.

– Маловероятно, что ряд материалов и их дериватов, таких как волосы и шерсть, используемые для приготовления спиртов из шерсти и ланолина, представляют какой-либо риск контаминации при их адекватных сборе и переработке.

– Жир, используемый как исходное сырье для производства дериватов жира, должен быть получен методом, по крайней мере, надежным и научно обоснованным, как тот, который предусмотрен международными правилами. Дериваты жира, такие как глицерин и жирные кислоты, получаемые из жира строго научными методами, должны явиться объектом специфического рассмотрения и иметь малую вероятность инфекциозности. Примерами научно обоснованных процессов являются:

- переэтерификация или гидролиз при температуре не менее 200 °С в течение не менее 20 мин под давлением (производство глицерина, жирных кислот и эфиров жирных кислот);
- омыление 12 М раствором натрия гидроксида (производство глицерина и мыла);
- производство серии: при температуре не менее 95 °С в течение не менее 3 ч;
- непрерывный процесс: при температуре не менее 140 °С, давлении 2 бар (2000 гПа), или эквивалентно.

– Желатин:

- для желатина, получаемого из костей крупного рогатого скота[4], для обеспечения безопасности продукта необходим каждый из следующих параметров:
- географическое происхождение животных – источников сырья;
- череп и спинной мозг должны быть удалены из исходного сырья[5];
- также рекомендуется исключить позвоночник, особенно с учетом географического происхождения;
- из современных методов производства предпочтительным является щелочной процесс;
- при мониторинге производственного процесса и характеристике каждой серии (то есть определение серии, разделение серий, чистка между сериями и т. д.) нужно соблюдать такие системы, как ISO 9000 сертификации и HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point);
- на месте должны применяться процедуры, обеспечивающие максимальную надежность, и процедуры проверки поставщиков исходных материалов;
- для желатина из шкур крупного рогатого скота:
- должна быть исключена перекрестная контаминация потенциально инфицированным материалом.

Производители должны представить оценки такого риска.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Оценка риска, связанного с ТСЭ, нуждается в тщательном рассмотрении всех вышеперечисленных параметров и предпочтительно избегать использование в продуктах, производимых фармацевтической индустрией, материала, полученного от животных, чувствительных к ТСЭ при естественном заражении. Пригодность конкретного медицинского продукта, содержащего такие материалы или содержащего их в результате производственного процесса, зависит от ряда факторов, включая:

- документированный и зарегистрированный источник животных;
- природу тканей животных, использованных в производстве;
- процесс(ы) производства;
- способ введения, количество ткани, использованной в медицинских продуктах;
- максимальную терапевтическую нагрузку (суточная доза и длительность лечения);
- предназначение продукта.

Фармацевтические производители и производители медицинских продуктов животного происхождения ответственны за выбор и обоснование адекватных мер. Должны быть приняты во внимание уровни развития науки и технологии.

Однако эта общая часть отчетливо показывает, что потенциальные риски, ассоциированные с конкретным медицинским продуктом, должны оцениваться индивидуально с учетом специфических обстоятельств и современных знаний.

Эти правила также должны применяться при оценке индивидуальных продуктов, основанной на соотношении риск/польза.

---

[4] Исходный материал рассматривается как кости до обезжиривания.

[5] Географическое распределение БСЭ/ТСЭ в будущем не может быть предсказано. Какое-либо изменение в географическом распределении БСЭ/ТСЭ может в случае наихудшего сценария привести к отзыву лекарств, содержащих желатин. Из-за большого числа медицинских продуктов, содержащих желатин в качестве вспомогательного компонента, и длительного срока годности желатина какой-либо отзыв лекарств до конца срока их годности мог бы иметь драматические последствия для обеспечения важными медицинскими продуктами. Следовательно, череп и спинной мозг должны быть удалены из стартовых материалов для получения желатина – костей крупного рогатого скота, независимо от географического происхождения животных – их источника.

АЛЛЕРГЕННЫЕ ПРОДУКТЫ

Producta allergenica

ALLERGEN PRODUCTS

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллергенные продукты – это фармацевтические препараты, полученные из экстрактов сырьевых материалов натурального происхождения, содержащих аллергены, которые являются веществами, вызывающими или провоцирующими аллергические заболевания (гиперчувствительность). Аллергические компоненты наиболее часто имеют белковую природу.

Аллергенные продукты предназначаются для *in vivo* диагностики или лечения аллергических заболеваний (гиперчувствительности), имеющих отношение к этим аллергенам.

Аллергенные продукты используются в виде конечного продукта, балк продукта в высушенной форме, растворов или суспензий, предназначенных для дальнейшего концентрирования или разведения перед использованием, или в виде конечного продукта в растворах, суспензиях или лиофилизированных. Аллергенные продукты, предназначенные для парентерального, бронхиального или конъюнктивального введения должны быть стерильными.

Для *диагностического использования* аллергенные продукты обычно готовят в виде немодифицированных экстрактов в 50 % *(об/об)* растворе глицерина для тестирования методом внутрикожного введения. Для внутрикожной диагностики или для провокационных тестов назальным, глазным или бронхиальным способом аллергенные продукты могут быть приготовлены разведением водных или глицериновых экстрактов, или регидратацией непосредственно перед использованием немодифицированных лиофилизированных экстрактов.

Для *иммунотерапии* аллергенные продукты могут быть или немодифицированными экстрактами, или экстрактами, видоизмененными химически и/или абсорбцией на различных носителях (например, алюминия гидроксид, кальция фосфат или тирозин).

Данная монография не применима к химическим препаратам, которые используются исключительно для диагностики контактного дерматита; химически синтезированным изделиям; аллергенам, полученным методом рДНК технологии; конечным продуктам, используемым на основе поименного назначения пациентам. Это не обязательно относится к аллергенным продуктам для использования в ветеринарии.

ПРОИЗВОДСТВО

Аллергенные продукты получают из широкого круга веществ – источников аллергенов. Они часто готовятся как балк продукты, предназначенные для дальнейшего разведения или концентрирования перед использованием. Они могут быть подвергнуты модификации, или снижению аллергенной активности, или оставаться немодифицированными.

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Исходными материалами для приготовления аллергенных продуктов являются большей частью пыльца, плесневые грибы, клещи, эпителий животных, яды, hymeneptera и некоторые пищевые продукты.

Их описывают по происхождению, основным свойствам, методу сбора или производства и предварительной обработки, и хранятся при определенных условиях, которые уменьшают их порчу. Сбор или производство, так же, как и обработка исходных материалов должны обеспечивать постоянный качественный и количественный состав и воспроизводимость в максимально возможной степени.

Пыльца. Содержание химических примесей, таких как пестициды и тяжелые металлы, должно быть минимальным. Пыльца должна содержать не более 1 % посторонней пыльцы, что определяется при исследовании под микроскопом. Пыльцевые аллергены должны содержать не более 1 % спор грибов, что определяется при исследовании под микроскопом.

Клещи и плесневые грибы. Биологически активные примеси, такие как микотоксины в плесневых грибах, должны быть минимизированы и их любое присутствие подтверждено. Необходимо позаботиться об уменьшении любых аллергенных составных частей среды, используемой для культивирования клещей и плесневых грибов как исходных материалов.

Культуральная среда, содержащая вещества человеческого или животного происхождения, должна быть сертифицирована и при необходимости должна быть соответствующим образом обработана для обеспечения инактивации или элиминации возможных заразных агентов заболевания.

Эпителий животных. Эпителий животных должен быть получен от здоровых животных, чтобы избежать возможной передачи патогенных агентов.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Аллергенные продукты в основном получают путем экстракции, с возможной очисткой, из исходных материалов с использованием предназначенных для этого

методов, направленных на сохранение биологических свойств аллергенных компонентов. Аллергенные продукты производят в условиях, предназначенных для уменьшения микробного роста и ферментативной деградации.

Процедура очистки, если таковая вообще имеется, предназначена для уменьшения содержания любого потенциального реактогенного компонента низкомолекулярной массы или других неаллергических компонентов.

Аллергенные продукты могут содержать подходящие антибактериальные консерванты, которые должны быть предварительно сертифицированы.

Производственный процесс включает в себя различные стадии.

Природные аллергенные экстракты получают после выделения из экстрагированных сырьевых материалов.

Промежуточный аллергенный продукт получают при дальнейшей обработке или модификации природного аллергенного экстракта. Модификация может быть достигнута химической обработкой (химическая конъюгация) или физической обработкой (физической адсорбцией на различных носителях, например, алюминия гидроксиде, кальция фосфате или тирозине). Аллергены также могут быть модифицированы путем включения в такие проводники, как липосомы или микросферы, или путем добавления других биологически активных агентов для увеличения эффективности или безопасности. Промежуточные аллергенные продукты могут быть лиофилизированы.

Аллергенные балк препараты состоят из продуктов в растворе или суспензии, которые не будут в дальнейшем обрабатываться или модифицироваться и готовы для разведения или розлива в окончательные контейнеры.

СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ГФ РК (СО ГФ РК) АЛЛЕРГЕНА

Стандартный образец ГФ РК аллергена характеризуется и используется для контроля серий препарата. СО ГФ РК аллергена хранят в соответствующих определенных количествах в условиях, обеспечивающих его стабильность, обычно в лиофилизированном виде.

Характеристика СО ГФ РК алллергена

Характеристика СО ГФ РК аллергена зависит как от природы исходного аллергенного материала, знания аллергенных компонентов и наличия подходящих реагентов, так и от назначения. Охарактеризованный СО ГФ РК аллергена используется в качестве стандартного образца при контроле серии природных аллергенных экстрактов или промежуточных аллергенных продуктов и, если возможно, при контроле серии конечных препаратов аллергенов.

СО ГФ РК аллергена характеризуется показателями содержания белка и белкового профиля с использованием соответствующих методов (таких, как изоэлектрическая фокусировка, электрофорез в полиакриламидном геле, иммуноэлектрофорез или молекулярно-массовое распределение). Аллергенные компоненты могут быть определены соответствующими методами (например, иммуноблоттингом или перекрестным радио-иммуноэлектрофорезом). Характеристика аллергенных компонентов может включать идентификацию специфических аллергенов, основанную на серологических или других методах с использованием объединенной или индивидуальной сывороток от пациентов с аллергией или аллергенспецифических поликлональных или моноклональных антител. Когда СО ГФ РК аллергенов доступны, определение содержания индивидуальных аллергенов может быть выполнено. Если возможно, индивидуальные аллергены идентифицируются согласно установленной международной номенклатуре.

При возможности, биологическую активность СО ГФ РК аллергена устанавливается *in vivo* таким методом, как кожное тестирование, и выражают в единицах биологической активности. В противном случае, для некоторых экстрактов активность может быть установлена подходящими иммунологическими анализами (например, основанными на подавлении связывающей способности специфических иммуноглобулин Е антител) или количественными методами для отдельного главного компонента.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Идентичность подтверждается в промежуточной или другой необходимой стадии в сравнении с СО ГФ РК аллергена с использованием профиля белка и подходящих методов (например, изоэлектрическое фокусирование, электрофорез в натрия додецилсульфат-полиакриламидном геле или иммуноэлектрофорез).

ИСПЫТАНИЯ

Для количественной и качественной характеристики аллергенов были разработаны различные биохимические и иммунобиологические тесты. Однако, некоторые методы, в частности для определения аллергенной активности и профиля аллергена, не применимы ко всем продуктам в настоящее время. Это связано с недостаточностью знаний об аллергенных компонентах или необходимых реагентах. Соответственно, аллергенные продукты классифицируются в различных категориях с повышающимися тестовыми требованиями с учетом качества и предназначения.

Там, где это возможно проводят испытания, необходимые для контроля конечного продукта. В противном случае, испытания должны быть проведены на экстрактах, по возможности, на более поздних этапах производственного процесса, например, на стадии, непосредственно предшествующей той стадии (модификация, разведение и др.), на которой невозможно проведение испытаний.

Вода *(2.5.12)*. Не более 5 % для лиофилизированных препаратов.

Стерильность *(2.6.1)*. Аллергенные продукты, предназначенные для парентерального, бронхиального и конъюнктивального введения, подлежат испытанию на стерильность.

Содержание белка: От 80 % до 120 % от установленного содержания для данной серии. Если биологическая активность может быть определена, тогда тест на содержание белка может не применяться.

Протеиновый профиль. Состав белка, определяемый подходящими методами, должен соответствовать составу СО ГФ РК аллергена.

Патологическая токсичность *(2.6.9)*. Аллергенные продукты, полученные из плесени и предназначенные для парентерального применения (кроме тестов уколом кожи), отвечают требованиям испытания на патологическую токсичность для иммунных сывороток и вакцин, используемых у людей. Различные дополнительные испытания, некоторые из которых обладают повышенной избирательностью, могут применяться в зависимости от конкретного аллергенного продукта, но в любом случае для аллергенных продуктов, предназначенных для терапевтического использования, должен быть использован валидированный метод измерения активности (полная аллергенная активность, определение индивидуальных аллергенов или любые другие утвержденные методы).

Алюминий *(2.5.13)*. Не менее 80 % и не более 120 % от установленного количества, но в любом случае не более 1,25 мг на дозу для человека, если другое не оправдано и не подтверждено, когда алюминия гидроксид или алюминия фосфат используется в качестве адсорбента.

Кальций *(2.5.14)*. Не менее 80 % и не более 120 % от установленного количества, при использовании кальция фосфата в качестве адсорбента.

Антигенный профиль. Антигены идентифицируют подходящими методами с использованием антигенспецифичсских антител животных.

Профиль аллергена. Аллергенные компоненты идентифицируют методами с использованием аллергенспецифических антител человека.

Суммарная аллергенная активность. Активность составляет от 50 % до 200 % от установленного количества, определенного путем ингибирования связывающей способности специфичных антител изотипа Е или подходящего эквивалентного метода *in vitro*.

ХРАНЕНИЕ

Адсорбированные аллергенные продукты нельзя замораживать.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- биологическую активность и/или содержание белка и/или концентрацию экстракта;
- способ применения и предназначение;
- при необходимости название и количество добавленного антимикробного консерванта;
- для лиофилизированных препаратов:
  - название, состав и объем добавляемой для регидратации жидкости;
  - период времени, в течение которого препарат должен быть использован после регидратации;
  - при необходимости, что препарат стерилен;
  - при необходимости название и количество адсорбента.

СОДЕРЖАНИЕ

I. РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ... 6
II. СЕКРЕТАРИАТ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ... 15
III. ИНОСТРАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ... 16
IV. ПРЕДПРИЯТИЯ И ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ... 19
V ВВЕДЕНИЕ ... 20

1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ... 22
1.2. ДРУГИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЯЮЩИЕСЯ НА ОБЩИЕ СТАТЬИ И МОНОГРАФИИ ... 23
1.3. ОБЩИЕ СТАТЬИ ... 24
1.4. МОНОГРАФИИ ... 24
1.5. СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ ... 27
1.6. ЕДИНИЦЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ СИСТЕМЫ (СИ), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЕ, И ИХ СООТВЕТСТВИЕ ДРУГИМ ЕДИНИЦАМ ... 29

2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА

2.1. ОБОРУДОВАНИЕ ... 34
2.1.2. Сравнительная таблица пористости стеклянных фильтров ... 34
2.1.4. Сита ... 35
2.2. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
2.2.1. Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей ... 36
2.2.2. Определение степени окраски жидкостей ... 38
2.2.3. Потенциометрическое определение pH ... 41
2.2.4. Взаимосвязь между реакцией раствора, приблизительным значением pH и окраской индикаторов ... 43
2.2.5. Относительная плотность ... 44
2.2.6. Показатель преломления (индекс рефракции) ... 46
2.2.7. Оптическое вращение ... 46
2.2.8. Вязкость ... 47
2.2.9. Метод капиллярной вискозиметрии ... 48
2.2.10. Метод ротационной вискозиметрии ... 50
2.2.11. Температурные пределы перегонки ... 51
2.2.12. Температура кипения ... 52
2.2.13. Определение воды методом перегонки ... 53
2.2.14. Температура плавления — капиллярный метод ... 53
2.2.15. Температура плавления — открытый капиллярный метод ... 54
2.2.16. Температура плавления — метод мгновенного плавления ... 55
2.2.17. Температура каплепадения ... 55
2.2.18. Температура затвердевания ... 56
2.2.19. Амперометрическое титрование ... 57
2.2.20. Потенциометрическое титрование ... 58

2.2.21. Флуориметрия 60
2.2.22. Атомно-эмиссионная спектрометрия 61
2.2.23. Атомно-абсорбционная спектрометрия 62
2.2.24. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области 64
2.2.25. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой 66
2.2.26. Хроматография на бумаге 70
2.2.27. Тонкослойная хроматография 71
2.2.28. Газовая хроматография 74
2.2.29. Жидкостная хроматография 79
2.2.31. Электрофорез 83
2.2.32. Потеря в массе при высушивании 91
2.2.35. Осмоляльность 91
Титрование в неводных растворителях 94
Валидация аналитических методик и испытаний 100

2.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

2.3.1. Реакции идентификации на ионы и функциональные группы 112
2.3.2. Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии 119
2.3.3. Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии 120
2.3.4. Определение запаха 120

2.4. ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

2.4.1. Аммония соли 121
2.4.2. Мышьяк 121
2.4.3. Кальций 122
2.4.4. Хлориды 122
2.4.5. Фториды 122
2.4.6. Магний 123
2.4.7. Магний и щелочноземельные металлы 123
2.4.8. Тяжелые металлы 123
2.4.9. Железо 128
2.4.10. Свинец в сахарах 128
2.4.11. Фосфаты 128
2.4.12. Калий 128
2.4.13. Сульфаты 128
2.4.14. Сульфатная зола 129
2.4.15. Никель в полиолах 129
2.4.16. Общая зола 129
2.4.17. Алюминий 129
2.4.18. Свободный формальдегид 130
2.4.19. Щелочные примеси в жирных маслах 130
2.4.20. Антиоксиданты в жирных маслах 130
2.4.21. Определение посторонних масел в жирных маслах методом тонкослойной хроматографии 132
2.4.22. Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии 133
2.4.23. Стерины в жирных маслах 137
2.4.24. Идентификация и контроль остаточных растворителей 139
2.4.25. Этиленоксид и диоксан 147

2.4.26. N,N-диметиланилин 148
2.4.27. Тяжелые металлы в растительном сырье и жирных маслах 149
2.4.28. 2-Этилгексановая кислота 151
2.4.29. Состав жирных кислот в маслах, богатых омега-3-кислотами 151
2.4.30. Этиленгликоль и диэтиленгликоль в этоксилированных субстанциях 153

2.5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.5.1. Кислотное число 155
2.5.2. Эфирное число 155
2.5.3. Гидроксильное число 155
2.5.4. Йодное число 156
2.5.5. Пероксидное число 158
2.5.6. Число омыления 159
2.5.7. Неомыляемые вещества 160
2.5.9. Определение азота после минерализации серной кислотой 160
2.5.11. Комплексометрическое титрование 161
2.5.12. Определение воды полумикрометодом (метод К. Фишера) 163

2.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.6.1. Стерильность 165
2.6.8. Пирогены 173
2.6.9. Аномальная токсичность 175
2.6.11. Депрессорные вещества 175
2.6.12. Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (определение общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов) 176
2.6.13. Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов) 181
2.6.14. Бактериальные эндотоксины 195

2.7. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.7.2. Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом 208

2.8. МЕТОДЫ ФАРМАКОГНОЗИИ

2.8.1. Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной 226
2.8.2. Посторонние примеси 226
2.8.3. Устьица и устьичный индекс 226
2.8.5. Вода в эфирных маслах 226
2.8.6. Посторонние эфиры в эфирных маслах 227
2.8.7. Жирные масла и осмолившиеся эфиры в эфирных маслах 227
2.8.8. Запах и вкус эфирных масел 227
2.8.9. Остаток после выпаривания эфирных масел 227
2.8.10. Растворимость эфирных масел в спирте 227
2.8.11 Количественное определение 1,8-цинеола в эфирных маслах 229
2.8.12. Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье 230
2.8.14. Определение танинов в лекарственном растительном сырье 233
2.8.15. Показатель горечи 234
2.8.16. Сухой остаток экстрактов 235
2.8.17. Потеря в массе при высушивании экстрактов 235

2.9. ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.9.1. Распадаемость таблеток и капсул 236
2.9.2. Распадаемость суппозиториев и пессариев 237
2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм 239

2.9.5. Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства 244
2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства 244
2.9.7. Истираемость таблеток без оболочки 247
2.9.8. Устойчивость таблеток к раздавливанию 249
2.9.12. Ситовой анализ 249
2.9.13. Определение размера частиц порошков методом микроскопии 250
2.9.15. Насыпной объем 250
2.9.16. Текучесть 251
2.9.17. Испытание на извлекаемый объем парентальных препаратов 253
2.9.19. Механические включения: невидимые частицы 254
2.9.20. Механические включения: видимые частицы 255
2.9.21. Механические включения: метод микроскопии 256

3. МАТЕРИАЛЫ И КОНТЕЙНЕРЫ

3.1. МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОНТЕЙНЕРОВ 258
3.1.1. Материалы контейнеров для человеческой крови и компонентов крови 258
3.1.1.1. Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови 258
3.1.1.2. Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида для трубок, используемых в комплектах для переливания крови и компонентов крови 263
3.1.3. Полиолефины 266
3.1.4. Полиэтилен без добавок для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств 271
3.1.5. Полиэтилен с добавками для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств 273
3.1.6. Полипропилен для контейнеров и укупорочных средств для парентеральных и глазных лекарственных средств 278
3.1.7. Полиэтиленвинилацетат для контейнеров и трубок для лекарственных средств общего парентерального введения 283
3.1.8. Силиконовое масло, используемое как смазывающая добавка 286
3.1.9. Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок 287
3.1.10. Материалы контейнеров на основе непластифицированного поливинилхлорида для неинъекционных водных растворов 289
3.1.11. Материалы контейнеров на основе непластифицированного поливинилхлорида для твердых лекарственных форм орального применения 292
3.1.13. Добавки к пластмассе 295
3.1.14. Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для водных растворов внутривенного введения 298
3.1.15. Полиэтилентерефталат для контейнеров для лекарственных средств непарентерального применения 302
3.2. КОНТЕЙНЕРЫ 304
3.2.1. Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения 305
3.2.2. Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения 313
3.2.2.1. Пластмассовые контейнеры для водных растворов парентерального применения 314

3.2.3. Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови ... 315
3.2.4. Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови ... 318
3.2.5. Стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови, содержащие раствор антикоагулянта ... 319
3.2.6. Комплекты для переливания крови и компонентов крови ... 319
3.2.8. Стерильные одноразовые пластмассовые шприцы ... 322
3.2.9. Резиновые укупорочные средства для контейнеров водных парентеральных лекарственных средств для порошков и лиофилизированных порошков ... 324

4. РЕАКТИВЫ

4.1. РЕАКТИВЫ, СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ, БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ ... 327
4.1.1. Реактивы ... 327
4.1.2. Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей ... 452
4.1.3. Растворы и буферные растворы ... 458
4.2. РЕАКТИВЫ, ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ОБЪЕМНОГО АНАЛИЗА ... 464
4.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов ... 464
4.2.2. Титрованные растворы ... 465

5. ОБЩИЕ СТАТЬИ

5. 1. ОБЩИЕ СТАТЬИ ПО СТЕРИЛЬНОСТИ ... 472
5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов ... 472
5.1.2. Биологические индикаторы стерилизации ... 475
5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов ... 476
5.1.4. Микробиологическая чистота лекарственных средств ... 479
5. 4. ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ... 480

ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ

Глазные лекарственные средства ... 493
Гранулы ... 497
Жидкие лекарственные средства для орального применения ... 500
Капсулы ... 504
Лекарственные средства для вагинального применения ... 508
Лекарственные средства для парентерального применения ... 512
Лекарственные средства для ректального применения ... 518
Лекарственные средства, находящиеся под давлением ... 523
Мягкие лекарственные средства для местного применения ... 525
Назальные лекарственные средства ... 531
Настойки ... 534
Пены медицинские ... 536
Порошки для наружного применения ... 538
Порошки для орального применения ... 540
Субстанции ... 542
Таблетки ... 547
Ушные лекарственные средства ... 553
Экстракты ... 556

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа 559
Определение степени измельченности лекарственного растительного сырья 562
Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья 563
Люминесцентная микроскопия 564
Определение экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье 566
Определение пестицидов в культивируемом сырье 566
Определение тяжелых металлов в растительном сырье 566
Определение радионуклидов в растительном сырье 566

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕНЫХ РАСТЕНИЙ

Травы 567
Листья 567
Цветки 568
Семена 568
Плоды 569
Почки 569
Шишки 570
Кора 570
Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы 571
Сборы 571

МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунные сыворотки, используемые в медицине 573
Иммунные сыворотки, используемые в ветеринарии 574
Вакцины для применения у людей 575
Продукты с риском передачи агентов спонгиоформной энцефалопатии животных 578
Минимизация риска передачи агентов спонгиоформной энцефалопатии животных через медицинские продукты 578
Аллергенные продукты 583

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Министерство Здравоохранения
Республики Казахстан

ISBN 9965-759-97-9

9 789965 759970

Подписано в печать 25.07.2008.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура "Futura". Усл. печ. л. 74,0.
Тираж 1000 экз.
Заказ № 52.

ТОО ТПО "Жибек жолы"
050000, г. Алматы, ул. Казыбек би, 50.
Тел.: 272-65-01, 261-11-09.