

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Количественное определение**

**ОФС.1.7.2.0024.15**

**формальдегида**

**в иммунобиологических**

**лекарственных препаратах**

**Взамен ГФ X, стр. 985**

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для количественного определения формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах (ИЛП). Метод основан на образовании хиноидного красителя при взаимодействии фуксинсернистого реактива с водорастворимыми альдегидами. Определение формальдегида проводится колориметрическим методом с использованием фуксинсернистой кислоты.

**Колориметрический метод**

В химические пробирки отбирают 0,5 – 2,0 мл надосадочной жидкости сорбированного образца или такое же количество несорбированного образца, доводят объем раствора водой очищенной до 5 мл и перемешивают, затем прибавляют 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты и вновь перемешивают (испытуемый образец сорбированного лекарственного препарата предварительно центрифугируют при 2000 об/мин в течение 20 мин). Пробирки закрывают пробками и оставляют на 1 ч. Измеряют оптическую плотность при 590 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм по сравнению с контрольным раствором, содержащим 5 мл воды очищенной и 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты.

Содержание формальдегида ( $X_1$ ) в мкг/мл вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{a}{A}$$

где: а – содержание формальдегида, найденное по калибровочному графику, мкг;

А – объем испытуемого образца, мл.

Содержание формальдегида в ИЛП не должно превышать 0,02 % (200 мкг/мл).

*Построение калибровочного графика.* К 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 мл стандартного раствора № 2 прибавляют воду очищенную до объема 5 мл, перемешивают (содержание формальдегида: 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80 мкг), прибавляют 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты и вновь перемешивают. Далее анализ проводят, как указано выше. Строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс количество формальдегида в мкг, а по оси ординат – среднее значение оптической плотности калибровочных растворов.

Примечания.

1. Испытуемый раствор. На анализ отбирают 0,5, 1,0 или 2,0 мл испытуемого образца в зависимости от содержания формальдегида в лекарственном препарате (количество формальдегида в анализируемом образце должно быть в пределах 20 – 80 мкг).

2. Основной стандартный раствор формальдегида с содержанием формальдегида около 4 мг/мл (раствор № 1). В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 1 мл формалина технического, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

Определяют процентное содержание формальдегида в формалине техническом. В колбу с притертой пробкой переносят 5 мл раствора № 1, прибавляют 20 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, перемешивают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты. Выделившийся йод титруют 0,1N раствором натрия тиосульфата. После появления соломенно-желтого окрашивания раствора добавляют 0,5 % раствор крахмала (индикатор) и продолжают титрование до обесцвечивания раствора. На титрование контрольного раствора отбирают 5 мл воды очищенной и прибавляют реактивы, указанные выше для раствора № 1.

Содержание формальдегида ( $X_2$ ) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{(a - b) \cdot K \cdot 0,001501 \cdot 100 \cdot 100}{5,0}$$

где: а – объем 0,1N раствора натрия тиосульфата, пошедшее на титрование контрольного раствора, мл;

б – объем 0,1 N раствора натрия тиосульфата, пошедшее на титрование раствора № 1, мл;

К – поправка к титру 0,1 N раствора натрия тиосульфата;

5,0 – объем раствора № 1, мл;

100 \* – разведение формалина технического; мл

100 – коэффициент пересчета в проценты;

0,001501 – количество формальдегида, соответствующее 1 мл 0,05 M раствора йода, г.

Содержание формальдегида в формалине техническом должно быть не менее 36%.

Содержания формальдегида ( $X_3$ ) в стандартном растворе № 1 в мг/мл рассчитывают по формуле:

$$X_3 = \frac{X_2 \cdot 1000}{100 \cdot 100 *}$$

где:  $X_2$  – содержание формальдегида в формалине техническом, %;

100 – пересчет % в г;

100\* – пересчет в 1 мл;

1000 – пересчет в мг.

Полученный раствор хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 1 мес.

3. Стандартный раствор формальдегида 20 мкг/мл (раствор № 2). Необходимое количество раствора №1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают (если установлено, что концентрация формальдегида в формалине техническом 37 %, то для приготовления стандартного раствора формальдегида № 2 отбирают 0,54 мл основного стандартного раствора № 1). Стандартный раствор № 2 используют свежеприготовленным.

4. Приготовление раствора фуксинсернистой кислоты. На кипящей водяной бане растворяют 1 г фуксина основного или парафуксина (для фуксинсернистой кислоты) в 500 мл воды очищенной. Раствор охлаждают до температуры 18 – 20 °С, фильтруют в мерную колбу, вместимостью 1000 мл и прибавляют 30 мл 20 % раствора калия метабисульфита или 25 мл 20 % раствора натрия метабисульфита. Через 20 мин к смеси прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и выдерживают не менее суток.

Перед каждым использованием раствор фуксинсернистой кислоты титруют 0,05 M раствором йода (индикатор: 0,5 % раствор крахмала). На титрование 3 мл фуксинсернистой кислоты должно расходоваться от 3 до

4 мл раствора йода. Если объем раствора йода, израсходованного на титрование, меньше 3 мл, то к 100 мл приготовленного реактива прибавляют калий (или натрий) метабисульфит из расчета 200 мг на каждый миллилитр разницы между 3 мл и израсходованным объемом раствора йода. Если объем раствора йода, израсходованный на титрование, больше 4 мл, то к 100 мл реактива прибавляют раствор фуксина основного или парафуксина ( $V_1$ ) в мл в количестве, рассчитанным по формуле:

$$V_1 = \frac{V + 100}{27},$$

где:  $V$  – объем 0,05 М раствора йода, пошедший на титрование 3 мл реактива, мл;

100 – объем фуксинсернистой кислоты, мл;

27 – коэффициент пересчета.

Реактив готов к применению через сутки после приготовления. Раствор должен быть бесцветным, допускается слегка желтоватая окраска. Для его осветления раствора возможно применение активированного угля.

Реактив хранят в склянке из темного стекла с притертой пробкой при комнатной температуре в течение 1 г.

5. Приготовление 0,1 N раствора натрия тиосульфата. Раствор натрия тиосульфата готовят из стандарт-титра (фиксанала) 0,1М раствора натрия тиосульфата в мерной колбе вместимостью 1000 мл. Раствор хранят в склянке из темного стекла с притертой пробкой при комнатной температуре в течение 3 мес.

6. Приготовление 20 % раствора натрия (калия) метабисульфита. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 20 г натрия (калия) метабисульфита, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают. Реактив хранят в склянке из темного стекла с притертой пробкой при комнатной температуре в течение 6 мес.