

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАКОПЕЯ
РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН**

ТОМ II

ПЕРВОЕ ИЗДАНИЕ

УТВЕРЖДЕНА
приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан
от 31 декабря 2008 года № 707

**АСТАНА
2009**

УДК 615.1/4
ББК 52.81
Г 72

*Издано с разрешения Европейского Директората по контролю 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. 2. - Алматы:
Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - 804 с.

ISBN 978-601-7152-43-7

УДК 615.1/4
ББК 52.81

Г $\frac{4107030000}{430(05)-09}$

ISBN 978-601-7152-43-7 - (Т. 2)
ISBN 9965-759-96-0

© Министерство здравоохранения
Республики Казахстан, 2009
© ИД «Жибек жолы», 2009

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В программных документах Президента Республики Казахстан Назарбаева Н.А. и Правительства Республики Казахстан одним из главных приоритетов в деле обеспечения стабильности и процветания страны, а также основным компонентом его конкурентоспособности обозначено здоровье нации.

Важнейшим условием поступательного развития отрасли здравоохранения является развитие ее нормативной и правовой базы.

В этой связи разработка и утверждение II тома Государственной фармакопеи Республики Казахстана, этого сложного и трудоемкого для выполнения документа, является важным событием для медицинской и фармацевтической общественности страны.

Необходимость создания Государственной фармакопеи Республики Казахстан как инструмента обеспечения качества и безопасности лекарственных средств на национальном рынке была определена в 1995 году Указом Президента Республики Казахстан «О лекарственных средствах», имеющим силу закона.

Соответствие лекарственного препарата требованиям Государственной фармакопеи обеспечивает защиту отечественного рынка от поступления недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств.

Одной из задач Государственной фармакопеи Республики Казахстана является совершенствование контроля качества лекарственных средств путем утверждения единых стандартов, гармонизированных с международными требованиями.

Второй том Государственной фармакопеи содержит монографии на лекарственные субстанции, лекарственное растительное сырье, лекарственные препараты, медицинские иммунобиологические препараты, имеющие первостепенное значение для нашей республики.

Государственная фармакопея Республики Казахстан получила статус нормативного правового акта и ее требования являются обязательными для всех субъектов в сфере обращения лекарственных средств. Она устанавливает минимальный уровень требований к качеству и безопасности лекарственных средств, гарантируемый государством.

Кроме того, Государственная фармакопея имеет важное социальное, экономическое и научное значение для республики.

Поздравляю всех разработчиков Фармакопеи, медицинскую и фармацевтическую общественность со значительным событием, являющимся важным достижением в реализации программ реформирования здравоохранения страны.

Ж. Доскалиев,

*Министр здравоохранения
Республики Казахстан*

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, 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

Пучкина Лилия Николаевна

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

ЧЛЕНЫ БЮРО

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

Доскалиев Жаксылык Акмурзаевич

министр здравоохранения Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор

Кузденбаева Раиса Салмагамбетовна

директор Фармакологического 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

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

заступительный 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 биологических наук, профессор

Абилякаева 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 лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

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

Адрышева Сая Кенесовна

специалист Республиканской иммунобиологической лаборатории 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, профессор

Акбарова Гульмира Касимовна

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

Алпысбаева Салтанат Исабековна

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

Альдибекова Сагида Кайратовна

главный специалист Республиканской иммунобиологической лаборатории Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Баимбетова Алмагуль Мажитовна

главный специалист лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, кандидат биологических наук

Бакенова Загипа Муратовна

специалист лаборатории физико-химических методов анализа 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

профессор кафедры органической химии и химии природных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор химических наук

Бейсенбеков Алимхан Сабекевич

профессор кафедры 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

Белкина Любовь Васильевна

ведущий инженер по качеству Испытательной лаборатории АО «Химфарм»

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 Эдвард 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»

Будукова Гульниса Муратовна

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

Бухарбаева Ботагоз Альбертовна

ведущий специалист лаборатории физико-химических методов анализа 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

Гафурова Айгуль Акановна

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

Гурджия Марина Анатольевна

специалист лаборатории физико-химических методов анализа 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

Джузетбакова Фаузия Досмухамедовна

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

Джусупова Ирина Вячеславовна

главный специалист лаборатории токсикологических исследований Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Дерябин Павел Николаевич

директор 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

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

Еспенбетов Асылбек Алимбекович

старший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов анализа РГП «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» Комитета по науке Министерства образования и науки Республики Казахстан, доктор химических наук

Жубаева Рашида Акмышевна

научный консультант ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», кандидат фармацевтических наук, доцент

Жубантурлиева Айнагуль Баубековна

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

Жумабаева Баян Абильмажиновна

главный специалист Республиканской иммунобиологической лаборатории Испытательного центра 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

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

Ибрагимова Диана Рустамовна

химик-аналитик первой категории Испытательной лаборатории АО «Химфарм»

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

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 Садуакасовна

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

Керейбаева Клара Кабдыгалымовна

заместитель заведующего Испытательной лабораторией ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ»

Киргабакова Жанар Нурлыбековна

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

Коканбаев Азимбек Коканбаевич

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

Ляпунов Владимир Викторович

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

Маденова Патима Сейткалыковна

доцент кафедры химии Казахского национального аграрного университета, кандидат химических наук

Шенникова Надежда Андреевна

руководитель ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ», руководитель Органа по подтверждению соответствия, эксперт-аудитор

Шенелова Гульжан Ашкеновна

специалист лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Шенеркалыкова Анар Жоямергеновна

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

Шенюкова Галина Михайловна

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

Шенюва Эльмира Еркеновна

старший специалист Испытательной лаборатории ТОО «ГЛОБАЛ-ТЕСТ»

Шуршоева Тоукан Ильясовна

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

Шуршоева Лилия Александровна

старший специалист лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Шуртдинов Наштай

профессор кафедры ботаники и экологии Казахского национального университета имени аль-Фараби, доктор биологических наук

Шуртқұлова Ляззат Куланбековна

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

Шуршоева Алия Дамировна

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

Шурбаева Гульнази Муратовна

старший специалист лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Шушуненкова Евгения Яковлевна

инженер по качеству первой категории Испытательной лаборатории АО «Химфарм»

Шушло 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»

Рахимова Меруерт Алибиевна

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

Рахмадиева Слукен Бигалиевна

директор научно-исследовательского института биоорганической химии Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева, академик Международной академии информатизации, доктор химических наук, профессор

Сакипова Зурияда Бектемировна

доцент кафедры организации и экономики фармации с курсом технологии лекарственных форм Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, кандидат фармацевтических наук

Сатыбалдиева Жаннат Абеновна

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

Сулейманов Ерлан Мукаевич

главный специалист лаборатории физико-химических методов анализа Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Таукелова 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

доцент кафедры химической физики и химии высокомолекулярных соединений Казахского национального университета имени аль-Фараби, кандидат химических наук

Тугамбаева Озипа Таласбаевна

главный специалист Республиканской иммунобиологической лаборатории Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Турдыбекова Алтынкуль Абилтаевна

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

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

Чекотаева Кларина Абиевна

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

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

СЕКРЕТАРИАТ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

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

Казиева Галина Кожобековна

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

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

Багирова Валерия Леонидовна

директор 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, 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 «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

Вовк Александра Григорьевна

старший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Ле-

карственное растительное сырье» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

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 «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, член Международной ассоциации официальных химиков-аналитиков, доктор химических наук, профессор

Груненко Яна Александровна

старший лаборант отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Лекарственное растительное сырье» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

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 «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

Зволинская Наталья Николаевна

старший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Стандартные образцы, валидация, верификация, метрология» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, кандидат фармацевтических наук

Зинченко Александр Анатольевич

заведующий лабораторией фармакопейного анализа ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств 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

Котов Андрей Георгиевич

руководитель научного направления «Лекарственное растительное сырье» отдела Государственной фармакопеи Украины ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник

Котова Эллина Эдуардовна

старший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Лекарственное растительное сырье» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, кандидат фармацевтических 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

заместитель директора по научной работе ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, руководитель научного направления «Стандартные образцы, валидация, верификация, метрология» отдела Государственной фармакопеи 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

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

Рудык Зухра Саламовна

заместитель директора по экономическим вопросам ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

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 Саламович

заведующий научно-техническим отделом ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, ведущий инженер-программист

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 «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, кандидат химических наук

Тихоненко Наталья Игоревна

младший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Монографии на лекарственные субстанции» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

Тихоненко Татьяна Михайловна

старший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины по научному направлению «Монографии на лекарственные субстанции» ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

Товмасын Ерануи Карапетовна

ученый секретарь ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, руководитель научного направления «Общие статьи на лекарственные формы и фармако-технологические тесты» отдела Государственной фармакопеи Украины, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

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 «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Юдина Ирина Ивановна

заведующий сектором научно-технической экспертизы ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

**III. 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 «Научно-производственный центр «Фитохимия» Министерства образования и науки Республики Казахстан

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

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

ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Украины

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

ВВЕДЕНИЕ

Гармонизация требований к качеству и безопасности лекарственных средств является мировой тенденцией развития фармакопейных стандартов в условиях глобализации экономики. В рамках Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских продуктов (ICH) достигнута гармонизация многих общих статей и монографий Европейской фармакопеи, Фармакопеи США и Японской фармакопеи.

С целью гармонизации национальных требований к качеству и безопасности лекарственных средств ведущие фармакопеи мира (Европейская фармакопея, Британская фармакопея, Фармакопея США, Немецкая гомеопатическая фармакопея) признаны действующими на территории Республики Казахстан (Приказ Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 21 от 11 февраля 2004 года).

Государственная фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК) основана на принципах и подходах Европейской фармакопеи. С другой стороны, положения и стандарты ГФ РК гармонизированы с требованиями Государственной фармакопеи СССР и национальными требованиями к качеству и безопасности лекарственных средств в Республике Казахстан. Гармонизация требований ГФ РК достигнута путем введения европейской и национальной частей в общие статьи и монографии.

Настоящее издание ГФ РК посвящено, в основном, монографиям на фармацевтические субстанции, лекарственное растительное сырье, готовые лекарственные средства (лекарственные препараты) и медицинские иммунобиологические препараты. Кроме того, в издание включены общие статьи, не вошедшие в I том ГФ РК.

Общие статьи. Во II томе ГФ РК приведено 14 общих статей, посвященных методам испытаний лекарственных средств, например, эксклюзионной хроматографии, рентгеновской порошковой дифрактометрии для изучения кристаллических и частично кристаллических твердых веществ, иммунохимическим методам.

Ряд общих статей распространяется на испытания лекарственных средств. Статьи «Растворение» (2.9.3), «Стерильность» (2.6.1), «Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств» (2.6.13) приведены в повторной редакции в связи с существенными изменениями в монографиях Европейской фармакопеи 6-го издания, гармонизированных в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских продуктов. Испытания должны выполняться в соответствии с тре-

бованиями общих статей, изложенных во II томе ГФ РК.

Кроме того, ряд общих статей описывают определение однородности дозированных единиц, определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую группу, а также испытания, необходимые для ряда медицинских иммунобиологических препаратов (определение алюминия в адсорбированных вакцинах, количественный анализ вакцины против гепатита В). Отдельная статья посвящена экстрактам.

Монографии на фармацевтические субстанции. В ГФ РК представлено 300 монографий на фармацевтические субстанции. Монографии описывают, в основном, лекарственные субстанции, присутствующие на рынке республики как в виде сырья, предназначенного для производства и изготовления лекарственных форм, так и готовых лекарственных средств. Выбор вспомогательных веществ для включения в ГФ РК основан на наиболее частом их применении в составе лекарственных форм.

Монографии на лекарственное растительное сырье. В ГФ РК представлено 26 монографий на лекарственное растительное сырье. Перечень лекарственных растений, описанных монографиями ГФ РК, включает некоторые виды растений:

- описанные Европейской фармакопеей и имеющие научно-практическое значение;
- эндемичные и имеющие промышленное значение для республики;
- характеризующиеся достаточным биологическим запасом.

Монографии на лекарственные препараты. Европейская фармакопея не предусматривает монографий на лекарственные препараты. В связи с этим приведенные в ГФ РК монографии на лекарственные препараты имеют статус национальной части. В ГФ РК представлено 77 монографий на лекарственные препараты.

Перечень лекарственных препаратов, описанных монографиями ГФ РК, включает лекарственные препараты:

- присутствующие в значительной доле на фармацевтическом рынке республики;
- характеризующиеся многочисленностью торговых наименований;
- предназначенные для лечения социально значимых заболеваний (туберкулез, диабет, онкологические заболевания).

В настоящее время значительную долю отечественного рынка занимают воспроизведенные лекарственные препараты (генерики). Генерики, присутствующие на отечественном рынке в значительном числе торговых наименований, производятся различными производителями, на различных произ-

зависимых площадках. Качество их определяется различными спецификациями, варьируя в широких пределах. Для определения показателей качества могут применяться различные, однако не всегда объективные методики. Вариабельность генериков одного международного непатентованного названия (МНН) по качеству требует установления некоего фармакопейного уровня качества и безопасности, ниже которого любые характеристики лекарственного препарата не приемлемы для регистрации и перерегистрации продукта.

Генерики, присутствующие на отечественном рынке в значительном числе торговых наименований, а также оригинальные лекарственные препараты, качество которых определяется спецификациями производителей, не описаны в ГФ РК.

Показатель качества, приводимый в монографиях ГФ РК на лекарственные препараты, отличается от спецификаций производителя, так как все показатели (описание, однородность массы, маркировка, упаковка, срок хранения) определяется самим производителем.

В монографиях ГФ РК на все лекарственные препараты в обязательном порядке регламентированы показатели качества:

- идентификация;
- родственные примеси;
- количественное определение.

Остальные показатели качества приводятся в качестве обязательных в зависимости от лекарственной формы, например:

- растворение (для твердых дозированных форм);
- однородность содержания (для твердых дозированных форм);
- стерильность (для парентеральных и глазных форм);
- пирогенность и/или бактериальные эндотоксины (для парентеральных форм);
- микробиологическая чистота (для нестерильных лекарственных форм);
- токсичность (для антибиотиков);
- остаточные растворители (при использовании на последней стадии производства).

Среди методов испытаний лекарственных препаратов ведущее место занимают методы хроматографии, в особенности жидкостной хроматографии (2.2.29), газовой хроматографии (2.2.28). Метод жидкостной хроматографии применяется, в основном, при идентификации, определении родственных примесей, количественном определении. Исключительное значение он имеет при определении родственных примесей, постепенно вытесняя метод тонкослойной хроматографии (2.2.27) в соответствии с концепцией Европейской фармакопеи. Применение

метода газовой хроматографии оправдано для определения остаточных растворителей.

При использовании абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25) для идентификации, определения скорости растворения, однородности содержания и количественного определения метод тонкослойной хроматографии достаточен в качестве дополнительного метода при идентификации и является основным при определении родственных примесей (например, таблетки фамотидина и сироп амброксола гидрохлорида).

Методики идентификации и количественного определения в обязательном порядке описаны в монографиях ГФ РК. Методики определения родственных примесей приводятся в монографиях ГФ РК не во всех случаях. Если состав препаратов-генериков не сложен и в значительной степени сходен, то определение родственных примесей выполняют по унифицированной методике, приведенной в фармакопейной монографии. При существенном отличии препаратов-генериков по составу определяющим является влияние плацебо на результаты хроматографического определения, что делает нецелесообразным включение методики определения родственных примесей в ГФ РК. Каждый производитель должен разработать методику испытаний на родственные примеси в расчете на заявленный состав своего продукта.

Методики испытаний лекарственных препаратов, приводимые в монографиях ГФ РК, валидированы в соответствии с требованиями ГФ РК. Определение параметров валидации проведено одним из следующих способов:

- путем приготовления искусственной смеси, моделирующей состав лекарственного препарата (в случае сходного состава препаратов-генериков);
- путем применения стандартной методики определения (при невозможности воспроизвести препарат по составу).

Установление допустимого уровня качества и безопасности лекарственных препаратов, регламентированного монографиями ГФ РК, проведено на основании:

- сравнительного анализа фармакопейных требований (Европейская фармакопея, Британская фармакопея, Фармакопея США);
- сравнительного анализа качества и безопасности генериков всех торговых наименований на рынке республики.

Сравнительный анализ требований к качеству и безопасности выполнен индивидуально для каждой лекарственной формы.

Для большинства лекарственных препаратов, описанных в ГФ РК, приведены монографии на соот-

ветствующие лекарственные субстанции. Однако в случае их отсутствия (дротаверина гидрохлорид, калия клавуланат, пантопрозол) следует использовать фармакопеи, признанные действующими в Республике Казахстан.

Монографии на медицинские иммунобиологические препараты. В ГФ РК представлено 15 монографий, описывающих медицинские иммунобиологические препараты и их исходные компоненты.

Перечень медицинских иммунобиологических препаратов, описанных монографиями ГФ РК, включает, в основном:

- вакцины, предназначенные для профилактики наиболее распространенных заболеваний (вакцины против гриппа, вакцина против гепатита В);
- вакцины, предназначенные для профилактики социально значимых заболеваний (вакцина туберкулезная);
- вакцины, входящие в Национальный календарь прививок Республики Казахстан (вакцины дифтерийная, столбнячная и коклюшная);
- препараты, предназначенные для неспецифической иммунологической защиты при иммунодефицитах различной этиологии (иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения).

Если в монографиях содержится ссылка на общую статью, которая не приведена в настоящем издании ГФ РК, то следует использовать соответствующую общую статью Европейской фармакопеи текущего издания, например «Вирусная безопасность» (5.1.7).

Требования. В монографиях ГФ РК требования к результатам испытаний выражены в одной из следующих типовых формулировок:

- «В соответствии с требованиями стандарта организации»;
- «В соответствии с требованиями»;
- «При необходимости в соответствии с требованиями»;
- «В соответствии с требованиями государственного органа».

Указание «В соответствии с требованиями стандарта организации» относится к случаю, когда методика испытаний или нормы отклонения показателей качества определяются самим производителем, например, методика определения родственных примесей.

Указание «В соответствии с требованиями» означает необходимость следования требованиям общих статей, изложенных в ГФ РК, например, «Однородность содержания» (2.9.6) или «Микробиологическая чистота» (5.1.4).

Указание «При необходимости в соответствии с требованиями» означает, что показатель качества должен определяться лишь в отдельных случаях в соответствии с требованиями, изложенными в общих статьях, например, определение остаточных растворителей при использовании их на последней стадии производства твердой дозированной формы, требования к которому изложены в общей статье «Остаточные количества органических растворителей» (5.4).

Указание «В соответствии с требованиями государственного органа» относится, например, к показателям качества «Тяжелые металлы», «Пестициды», «Радионуклиды», нормируемым в лекарственном растительном сырье в соответствии с требованиями государственного органа в сфере санитарно-эпидемиологического надзора. Государственным органом в сфере обращения лекарственных средств является Комитет фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

В ряде случаев, например, при испытаниях «Родственные примеси» или «Растворение» в монографиях указано «Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации», что означает применение для испытания методики производителя.

Требования к нормированию родственных примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах включают определение:

- идентифицированных примесей;
- неидентифицированных примесей;
- суммы примесей.

При наличии в составе лекарственной формы некоторых вспомогательных веществ монографиями ГФ РК предъявляются к ним следующие требования:

- при наличии красителей - их идентификация;
- при наличии консервантов - их идентификация и количественное определение.

Указания. В качестве стандартных образцов ГФ РК (СО ГФ РК) следует использовать стандартные образцы фармакопей, признанных действующими в Республике Казахстан.

В монографиях ГФ РК отсутствует упоминание об использовании мерных колб для приготовления растворов точной концентрации. Однако указание точного объема, например, 25.0 мл или 100.0 мл означает, что приготовление раствора необходимо проводить в мерной колбе соответствующей вместимости.

В монографиях на лекарственное растительное сырье степень измельчения указывается в скобках, например, (355) или (500).

ОБЩИЕ СТАТЬИ

2.2. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

2.2.30. ЭКСКЛЮЗИОННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Эксклюзионная хроматография представляет собой метод хроматографического разделения молекул в растворе в соответствии с их размерами. При использовании органической подвижной фазы метод называют *гель-проникающей хроматографией*, а при использовании водной подвижной фазы - *гель-фильтрационной хроматографией*. Испытуемый образец вводится в колонку, заполненную гелем или пористыми частицами наполнителя, и переносится подвижной фазой через колонку. Разделение по размерам происходит за счет неоднократного обмена молекул растворенного вещества между растворителем подвижной фазы и тем же растворителем (неподвижная фаза) в порах материала, которым заполнена колонка. Диапазон размеров разделяемых молекул определяется диапазоном размеров пор наполнителя.

Достаточно маленькие молекулы проникают во все поры материала наполнителя и элюируются в *полном проникающем объеме* колонки (V_t). Молекулы с размерами, превышающими размер всех пор материала колонки, мигрируют лишь через пространство между частицами наполнителя не удерживаясь им, и элюируются в *объеме эксклюзии* колонки (V_0 - мертвый объем). Разделение молекул по размерам происходит между эксклюзионным объемом и полным объемом колонки; наиболее эффективное разделение происходит в первых двух третях данного диапазона.

Оборудование. Основной частью оборудования является хроматографическая колонка переменной длины и внутреннего диаметра. При необходимости колонка термостатируется. Колонка заполняется материалом, обеспечивающим распределение молекул по размерам в необходимом диапазоне. Через колонку с постоянной скоростью пропускают элюент. К одному концу колонки обычно присоединяют приспособление введения пробы, например, инжектор с дозированием потока, шприцевой инжектор с мембраной для введения пробы без дозирования потока или петельный инжектор с клапаном, перекрывающим поток. К этому концу колонки также может быть присоединен соответствующий насос для подачи элюента с контролируемой скоростью. Проба может также наноситься непосредственно на сухую поверхность материала колонки или, если плотность пробы превышает плотность

элюента, проба может наслаиваться на поверхность материала колонки под элюент. Другой конец колонки обычно присоединяют к соответствующему детектору с приспособлением, регистрирующим и обеспечивающим контроль относительных концентраций разделенных компонентов пробы. В основном используются детекторы с фотометрическими, рефрактометрическими и люминесцентными свойствами. При необходимости может быть присоединен автоматический коллектор фракций.

В качестве наполнителя может использоваться или мягкий материал, такой как набухший гель, или твердый, такой как пористое стекло, силикагель или подходящий для данного растворителя поперечно-сшитый органический полимер. При использовании твердых материалов обычно применяют примусную подачу подвижной фазы под давлением, что ускоряет разделение. Подвижную фазу выбирают в соответствии с типом образца, средой разделения и методом обнаружения.

Перед проведением разделения наполнитель колонки обрабатывают и колонку заполняют в соответствии с указаниями в частной статье или инструкции производителя.

Критерии оценки пригодности хроматографической системы описаны в монографии «*Методы хроматографического разделения*» (2.2.46). Пределы регулирования параметров хроматографической системы должны соответствовать критериям проверки пригодности хроматографической системы и также приведены в этой монографии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА СМЕСЕЙ

Разделение проводят в соответствии с указаниями в частной статье. По возможности записывают хроматограмму, полученную в процессе разделения, и измеряют площади соответствующих пиков. Если испытуемый образец детектируют по физико-химическому параметру, эквивалентному для всех его компонентов (например, они имеют максимум поглощения при одной и той же длине волны), относительное содержание каждого компонента рассчитывают как отношение площади пика соответствующего компонента к сумме площадей пиков всех компонентов. Если параметры, используемые для детектирования компонентов испытуемого образца, не эквивалентны, то относительное содержание каждого компонента рассчитывают по калибровочным кривым соответствующих стандартных веществ в соответствии с указаниями в частной статье.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАСС

Эксклюзионная хроматография может быть исполь-

зована для определения молекулярных масс веществ в сравнении с соответствующими калибровочными стандартами, указанными в частной статье.

Для стандартных веществ строят график зависимости объема удерживания веществ от логарифма их молекулярных масс.

График, построенный в пределах, ограниченных значениями мертвого объема и полного проникающего объема, обычно приближают к прямой линии для данной колонки в данных экспериментальных условиях. По этому графику могут быть получены значения молекулярных масс. Использование метода калибровочного графика для молекулярно-массового распределения позволяет получить результаты, при-

годные только для отдельных случаев систем высокомолекулярное вещество/растворитель в описанных экспериментальных условиях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ

Эксклюзионная хроматография может быть использована для определения молекулярно-массового распределения полимеров. Однако сравнивать между собой можно лишь результаты, полученные в одинаковых экспериментальных условиях. Стандартные вещества, используемые для калибровки, и методы определения молекулярно-массового распределения полимеров описаны в соответствующих частных статьях.

2.4. ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

2.4.18. СВОБОДНЫЙ ФОРМАЛЬДЕГИД

Метод А применяют при отсутствии других указаний в частной статье. Метод В применяют для вакцин, в которых для нейтрализации избыточного формальдегида используют натрия метабисульфит.

МЕТОД А

Вакцины, применяемые для человека, разводят в 10 раз. Бактериальные анатоксины, применяемые в ветеринарии, разводят в 25 раз. К 1 мл испытуемой вакцины, разбавленной как указано выше, прибавляют 4 мл воды Р и 5 мл реактива ацетилацетона Р1. Помещают пробирку на водяную баню и выдерживают при 40 °С в течение 40 мин. Образцы просматривают вдоль вертикальной оси пробирок. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемой вакцине, с применением вместо разведенной вакцины 1 мл раствора формальдегида Р, содержащего 20 мкг формальдегида (СН₂О) в одном миллилитре.

МЕТОД В

Испытуемый раствор. Испытуемую вакцину разводят в соотношении 1 к 200 в воде Р.

Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, то готовят эквивалентные разведения, используя водную фазу, выделенную подходящим способом (см. ниже). Если для отделения водной фазы применяют одну из нижеследующих методик, используют последнее разведение в соотношении 1 к 20.

Растворы сравнения. Готовят растворы, содержащие 0.25 г/л, 0.50 г/л, 1.00 г/л, 2.00 г/л СН₂О, разведением раствора формальдегида Р водой Р. Готовят разведения в соотношении 1 к 200 каждого из полученных растворов водой Р.

К 0.5 мл разбавленного испытуемого раствора и

каждого раствора сравнения прибавляют по 5.0 мл свежеприготовленного раствора 0.5 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р, закрывают пробирки, встряхивают и оставляют на 60 мин. Затем прибавляют по 1 мл реактива железа(III) хлорида и сульфаминовой кислоты Р и оставляют на 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов при длине волны 628 нм. Содержание формальдегида в испытуемой вакцине определяют по калибровочной кривой, построенной с помощью растворов сравнения. Результаты анализа считаются достоверными, если коэффициент корреляции (r) калибровочной кривой составляет не менее 0.97.

Эмульсии. Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, водную фазу отделяют, используя подходящую методику, и применяют для приготовления испытуемого раствора.

Используют следующие методики.

(а) К 1.0 мл испытуемой вакцины прибавляют 1.0 мл изопропилмиристата Р и перемешивают. Прибавляют 1.3 мл 1 М раствора кислоты хлороводородной, 2.0 мл хлороформа Р и 2.7 мл раствора 9 г/л натрия хлорида Р, тщательно перемешивают. Центрифугируют с ускорением 15 000 g в течение 60 мин. Водную фазу переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки водой Р. Если описанная процедура не позволяет отделить водную фазу, прибавляют раствор 100 г/л полисорбата 20 к раствору натрия хлорида и методику повторяют, но центрифугируют с ускорением 22 500 g.

(б) К 1.0 мл испытуемой вакцины прибавляют 1.0 мл раствора 100 г/л натрия хлорида Р и перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 g в течение 15 мин. Водную фазу переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки водой Р.

(с) К 1.0 мл испытуемой вакцины прибавляют 2.0 мл раствора 100 г/л натрия хлорида Р и 3.0 мл хлороформа Р, перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 g в течение 15 мин. Переносят водную фазу в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки водой Р.

2.5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.5.8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИННОГО АЗОТА В СОЕДИНЕНИЯХ, СОДЕРЖАЩИХ ПЕРВИЧНУЮ АРОМАТИЧЕСКУЮ АМИНОГРУППУ

К навеске испытуемого вещества, указанную в частной статье, растворяют в 50 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* или в другом указанном растворителе и прибавляют 3 г калия бромиды. Охлаждают в ледяной воде и титруют, медленно прибавляя при постоянном перемешивании 0.1 М раствор натрия нитрита. Конечную точку титрования устанавливают электрометрически или с помощью индикатора, указанного в частной статье.



Нитритометрическое титрование применяют для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразинов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогрупп до аминогрупп.

Титруемый раствор предварительно охлаждают в ледяной воде и проводят титрование, поддерживая температуру раствора около 15 °С, при отсутствии других указаний в частной статье. В начале титрования прибавляют 0.1 М раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин. Перед концом титрования (приблизительно 0.5 мл до эквивалентного количества) скорость титрования уменьшают до 0.05 мл/мин.

Точку эквивалентности определяют электрометрическими методами (2.2.19 или 2.2.20) или с помощью внутренних или внешних индикаторов.

В качестве внешнего индикатора используют йодкрахмальную бумагу. Титрование проводят до тех пор, пока после прибавления 0.1 М раствора натрия нитрита капля титруемого раствора, взятая при помощи стеклянной палочки, через 1 мин (при

отсутствии других указаний в частной статье) не будет вызывать незначительное синее окрашивание бумаги. Параллельно проводят контрольное титрование.

В качестве внутреннего индикатора применяют тропеолин 00 (0.2 мл раствора тропеолина 00), тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим (0.2 мл раствора тропеолина 00 и 0.1 мл раствора метиленового синего) или раствор нейтрального красного (0.1 мл раствора в начале титрования и 0.1 мл перед концом титрования). Титрование с тропеолином 00 проводят до перехода окрашивания от красного до желтого, со смесью тропеолина 00 с метиленовым синим - от красно-фиолетового до голубого, с нейтральным красным - от красно-фиолетового до синего. Перед концом титрования с нейтральным красным выдержку увеличивают до 2 мин.

2.5.13. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЮМИНИЯ В АДСОРБИРОВАННЫХ ВАКЦИНАХ

В колбу из термостойкого стекла вместимостью 50 мл помещают точное количество гомогенизированной вакцины, содержащей от 5 до 6 мг алюминия. Прибавляют 1 мл кислоты серной *P*, 0.1 мл кислоты азотной *P* и стеклянные бусинки. Нагревают раствор до появления густого белого дыма. При обугливании осадка прибавляют несколько капель кислоты азотной *P* и продолжают кипятить до исчезновения окраски. Охлаждают в течение нескольких минут, осторожно прибавляют 10 мл воды *P* и нагревают до получения прозрачного раствора. Раствор охлаждают, прибавляют 0.05 мл раствора метилового оранжевого *P* и нейтрализуют раствором натрия гидроксида концентрированным *P* (от 6.5 до 7.0 мл). При образовании осадка, растворяют его добавлением по каплям кислоты серной разбавленной *P*. Раствор переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, промывая термостойкую колбу 25 мл воды *P*. К раствору прибавляют 25.0 мл 0.02 М раствора натрия эдетата, 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 4.4 *P*, стеклянные бусинки и осторожно кипятят в течение 3 мин. Прибавляют 0.1 мл раствора пиридилзо-нафтаола *P* и титруют горячий раствор 0.02 М раствором меди сульфата до изменения окраски на фиолетово-коричневую.

1 мл 0.02 М раствора натрия эдетата соответствует 0.5396 мг Al.

2.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.6.1. СТЕРИЛЬНОСТЬ

Испытание проводят для контроля субстанций, готовых лекарственных средств или изделий, которые должны быть стерильными в соответствии с требованиями Фармакопеи. Однако удовлетворительный результат анализа означает лишь то, что в условиях испытания в образце не были обнаружены жизнеспособные микроорганизмы. Руководство по испытанию на стерильность приведено в конце данной статьи.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИКРОБНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Испытание на стерильность проводят в асептических условиях. Для их создания испытание окружающей среды должно быть адаптировано таким образом, чтобы выполнялось испытание на стерильность. Меры, принимаемые для предупреждения микробного загрязнения, не должны влиять на микроорганизмы, обнаруживаемые в образце в результате испытания. Условия проведения испытания необходимо регулярно контролировать путем анализа проб, отобранных соответствующим образом в рабочей зоне, или проведения других контрольных мероприятий (в соответствии с Директивами Европейского сообщества и руководящими материалами по GMP).

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ ИНКУБАЦИИ

Питательные среды готовят способом, описанным ниже, или используют равноценные коммерческие питательные среды при условии их соответствия требованиям по ростовым свойствам.

Для проведения испытания на стерильность рекомендованы питательные среды, приведенные ниже. Жидкая тиогликолевая среда предназначена, в основном, для выращивания анаэробных бактерий, однако ее также можно использовать для обнаружения аэробных бактерий. Питательная среда, представляющая собой соево-казеиновый гидролизат, пригодна для выращивания грибов и аэробных бактерий.

Допускается использование других питательных сред при условии подтверждения их способности стимулировать рост микроорганизмов и валидации испытаний.

Жидкая тиогликолевая среда

L - Цистин	0.5 г
Гранулированный агар (влажность не более 15 %)	0.75 г

Натрия хлорид	2.5 г
Глюкозы моногидрат/ глюкоза безводная	5.5 г 5.0 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 (раствор 1г/л резазурина натрия) свежеприготовленный	1.0 мл
Вода Р	1000 мл
pH среды после стерилизации	7.1 ± 0.2

Смесь L - цистина, агара, натрия хлорида, глюкозы, водорастворимого дрожжевого экстракта и панкреатического гидролизата казеина растворяют в воде Р при нагревании. Затем в полученном растворе растворяют натрия тиогликолят или кислоту тиогликолевую и, при необходимости, прибавляют такое количество 1 М раствора натрия гидроксида, чтобы значение pH питательной среды после стерилизации составило 7.1 ± 0.2. При необходимости раствор повторно нагревают, не доводя до кипения, и фильтруют в горячем виде через увлажненный бумажный фильтр. Затем прибавляют раствор резазурина натрия, перемешивают и полученную питательную среду помещают в подходящие сосуды, соблюдая такое соотношение площади ее поверхности к глубине, чтобы к концу периода инкубации не более половины ее верхней части изменила окраску, что свидетельствует об увеличении концентрации кислорода. Стерилизуют по валидированной методике. Если питательную среду используют не сразу, то ее хранят при температуре 2-25 °С в стерильном воздухонепроницаемом контейнере. При окрашивании в розовый цвет более трети верхней части питательной среды, ее можно однократно регенерировать, нагревая контейнер на водяной бане или в струе пара до исчезновения розовой окраски с последующим быстрым охлаждением, исключая при этом контакт с нестерильным воздухом. Не допускается использование питательной среды по истечении валидированного срока хранения.

Жидкую тиогликолевую среду инкубируют при температуре 30-35 °С.

Соево-казеиновая питательная среда

Панкреатический гидролизат казеина	17.0 г
Папаиновый гидролизат соевой муки	3.0 г
Натрия хлорид	5.0 г
Дикалия гидрофосфат	2.5 г
Глюкозы моногидрат/ глюкоза безводная	2.5 г 2.3 г
Вода Р	1000 мл

рН среды после стерилизации 7.3 ± 0.2

Соединенные компоненты растворяют в воде Р при постоянном нагревании. Раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют при необходимости такое количество 1 М раствора натрия гидроксида, чтобы значение рН питательной среды после стерилизации составило 7.3 ± 0.2 , затем фильтруют, разливают в подходящие емкости и стерилизуют по валидированной методике. Если питательную среду используют не сразу, то ее хранят при температуре 2-25 °С в герметичном контейнере. Не допускается использование питательной среды по истечении валидированного срока хранения.

Соево-казеиновую питательную среду инкубируют при температуре 20-25 °С.

Проверку на соответствие питательных сред указанным требованиям проводят по приведенным ниже методикам перед испытанием лекарственного средства на стерильность или параллельно с ним.

Стерильность. Часть контейнеров с питательной средой инкубируют в течение 14 сут. По окончании инкубационного периода не должно наблюдаться роста микроорганизмов.

Испытание ростовых свойств аэробов, анаэробов и грибов. Испытывают каждую серию тестовой питательной среды и каждую серию питательной среды, приготовленной из дегидратированной среды или из соответствующих ингредиентов. Рекомендуемые штаммы микроорганизмов приведены в Таблице 2.6.1.-1.

Порции жидкой тиогликолевой среды инокулируют небольшим количеством (не более 100 КОЕ) тест-микроорганизмов, используя отдельные порции среды для каждого из следующих штаммов микроорганизмов: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Порции соево-казеиновой питательной среды инокулируют небольшим количеством (не более 100 КОЕ) тест-микроорганизмов, используя отдельные порции среды для каждого из следующих штаммов микроорганизмов: *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*.

В случае бактерий инкубируют не более 3 сут, а в случае грибов - не более 5 сут.

Посевную культуру, используемую при испытании, получают таким образом, чтобы количество пересевов, выполненных от исходного тест-штамма, не превышало пяти.

Питательную среду считают пригодной, если по окончании периода инкубации отчетливо наблюдается видимый рост микроорганизмов.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЯ

Испытание проводят в соответствии с методикой, приведенной ниже в разделе «Испытание лекарственного средства на стерильность», но со следующими модификациями.

Метод мембранной фильтрации. Содержимое контейнера(ов) переносят на мембранный фильтр, который затем промывают стерильным растворителем, добавляя к его последней порции небольшое количество (не более 100 КОЕ) соответствующего тест-микроорганизма.

Таблица 2.6.1.-1

Тест-микроорганизмы, рекомендуемые для проведения испытаний ростовых свойств питательных сред и валидации методики испытания

Аэробные бактерии	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538
	CIP 4.83
	NCTC 10788
	NCIMB 9518
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
	CIP 52.62
	NCIMB 8054
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027
	NCIMB 8626 CIP 82.118
Анаэробные бактерии	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404
	CIP 79.3
	NCTC 532 или ATCC 11437
Грибы	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
	IP 48.72
	NCPF 3179
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404
	IP 1431.83
	IMI 149007

Метод прямого посева. Содержимое контейнера(ов) (нити для кетгута и других шовных материалов для ветеринарии) вносят в питательную среду, затем ее инокулируют небольшим количеством (не более 100 КОЕ) соответствующего тест-микроорганизма.

В обоих случаях используют микроорганизмы, описанные в разделе «Испытание ростовых свойств аэробов, анаэробов и грибов». Продолжительность инкубации всех контейнеров с питательной средой не более 5 сут.

Если по окончании периода инкубации в посевах, содержащих лекарственное средство, отчетливо на-

блюдается видимый рост тест-микроорганизмов, не уступающий по интенсивности контролю, считают, что испытуемое лекарственное средство либо не обладает антимикробной активностью в условиях испытания на стерильность, либо антимикробная активность полностью нейтрализована. В дальнейшем испытание на стерильность проводят без изменений методики.

Если по окончании периода инкубации в посевах, содержащих лекарственное средство, рост тест-микроорганизма отчетливо не наблюдается или он уступает по интенсивности контролю, то это означает, что антимикробная активность лекарственного средства в условиях испытания на стерильность не была полностью нейтрализована. Для того, чтобы полностью нейтрализовать антимикробную активность изменяют условия испытания и повторяют валидацию методики испытания.

Валидацию методики испытания проводят:

- a) при испытании на стерильность нового лекарственного средства;
- b) при внесении изменений в условия проведения испытания.

Допускается проведение валидации методики параллельно с испытанием лекарственного средства на стерильность.

ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Испытание проводят методами мембранной фильтрации или прямого посева. При этом необходимо проведение соответствующего отрицательного контрольного теста. Возможность применения метода мембранной фильтрации определяется природой испытуемого лекарственного средства, например, для водных растворов, поддающихся фильтрации, спиртовых и масляных препаратов, препаратов, смешивающихся или растворяющихся в воде или масляных растворителях и не проявляющих антимикробную активность в условиях испытания.

Метод мембранной фильтрации. Используют мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Например, для водных, масляных и разбавленных спиртовых растворов используют целлюлозно-нитратные, а для концентрированных спиртовых растворов - целлюлозно-ацетатные мембранные фильтры. При необходимости для некоторых лекарственных средств, например, для антибиотиков, используют специальные мембранные фильтры.

Обычно применяют мембранные фильтры диаметром около 50 мм. При использовании мембранных фильтров другого диаметра подбирают соответствующие объемы растворителя и промывной жидкости.

Фильтрационную установку и мембранные фильтры стерилизуют подходящим способом. Конструкция фильтрационной установки должна обеспечивать асептические условия при внесении и фильтрации испытуемого раствора, переносе мембранного фильтра в питательную среду или должна быть приспособлена для проведения инкубации посевов непосредственно в самой установке после добавления в нее питательной среды.

Водные растворы. Перед началом испытания необходимо перенести на мембранный фильтр небольшое количество подходящего стерильного растворителя, например, нейтрального раствора 1 г/л мясного или казеинового пептона с pH 7.1 ± 0.2 . При необходимости в растворитель добавляют соответствующие нейтрализаторы и/или инактиваторы, например, при испытании антибиотиков.

Содержимое контейнера(ов) с испытуемым образцом переносят на мембранный(ые) фильтр(ы), при необходимости предварительно доведя его объем соответствующим стерильным растворителем до объема, использованного при валидации методики испытания, затем сразу же фильтруют. Но в любом случае количество лекарственного средства, взятое для анализа, должно быть не менее, указанного в Таблице 2.6.1.-2. Если лекарственное средство в условиях испытания обладает антимикробными свойствами, то мембранный фильтр промывают не менее трех раз, используя каждый раз такой же объем выбранного стерильного растворителя, что и при валидации. Не допускается превышение объема (200 мл) пятикратного промывного цикла, даже если при валидации методики испытания установлено, что такой цикл не устраняет полностью антимикробную активность. Мембранный фильтр переносят в питательную среду целиком или разрезают его, соблюдая правила асептики, на две равные части, каждую из которых помещают в две соответствующие питательные среды. При этом используют те же количества питательной среды, что и при валидации методики испытания. При применении установки закрытого типа питательную среду вносят непосредственно в установку. Посевы инкубируют не менее 14 сут при отсутствии других указаний в частной статье.

Твердые растворимые вещества. Количество лекарственного средства, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Таблице 2.6.1.-2. Испытуемый препарат растворяют в подходящем растворителе, например, нейтральном растворе 1 г/л мясного или казеинового пептона, и проводят испытание по методике, приведенной для водных растворов, используя мембранный фильтр, соответствующий выбранному растворителю.

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 низкой вязкостью фильтруют через сухой мембранный фильтр без предварительного разбавления. Вязкие масла при необходимости растворяют в подходящем стерильном растворителе, например, изопропилмиристате, не обладающим антимикробной активностью в условиях испытания. После того, как масло впитается в мембранный фильтр, его фильтруют под давлением или вакуумом. Мембранный фильтр промывают не менее трех раз порциями по 100 мл соответствующей стерильной промывной жидкости, такой как, нейтральный раствор 1 г/л мясного или казеинового пептона, содержащий подходящий эмульгатор, концентрация которого определена при валидации методики испытания, например, 10 г/л полисорбата-80. Мембранный(е) фильтр(ы) помещают в питательную(ые) среду(ы) или вносят питательную среду в фильтрационную установку и инкубируют в условиях, описанных для водных растворов.

Мази и кремы. Количество лекарственного средства, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Таблице 2.6.1.-2. Допускается разбавление мазей на жировой основе и эмульсий типа вода/масло изопропилмиристатом в соотношении 1:100, нагревая при необходимости до температуры не более 40 °С. В исключительных случаях допускается нагревание до температуры не более 44 °С. Затем немедленно фильтруют с максимально возможной скоростью. Испытание проводят в соответствии с вышеприведенным описанием для масел и масляных растворов.

Метод прямого посева. Испытуемое лекарственное средство вносят непосредственно в питательную среду в количестве, указанном в Таблице 2.6.1.-2. При отсутствии других указаний в частной статье количество лекарственного средства должно составлять не более 10 % от объема питательной среды.

Если лекарственное средство обладает антимикробной активностью в условиях испытания, его нейтрализуют путем добавления подходящих нейтрализаторов или разбавления питательной среды до необходимого объема. При необходимости использования значительного количества образца целесообразно применение концентрированной питательной среды, приготовленной с учетом последующего разведения. По возможности концентрированную питательную среду добавляют непосредственно в контейнер с лекарственным средством.

Масляные жидкости. В питательную среду добавляют эмульгатор, концентрацию которого определяют при валидации методики испытаний, например, раствор 10 г/л полисорбата 80.

Мази и кремы. Лекарственное средство эмульгируют в разведении 1:10 с помощью эмульгатора в подходящем стерильном растворителе, например, нейтральном растворе 1 г/л мясного или казеинового пептона. Полученную эмульсию вносят в питательную среду, не содержащую эмульгатор.

Посевы инкубируют не менее 14 сут при отсутствии других указаний в частной статье. В период инкубации их просматривают несколько раз. Посевы масляных лекарственных средств ежедневно аккуратно встряхивают. Однако при использовании тиогликолевой или аналогичной ей питательной среды для выявления анаэробных микроорганизмов, встряхивание или перемешивание должно быть минимальным во избежание нарушения анаэробных условий.

Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии. Количество образца, взятое для посева на каждую питательную среду, должно быть не менее указанного в Таблице 2.6.1.-2. Вскрывают запечатанную упаковку, соблюдая правила асептики, отрезают от начала, середины и конца нити три отрезка длиной по 30 см и помещают каждый из них в отдельную питательную среду.

При испытании материалов в кассетной упаковке используют всю нить. Питательная среда должна полностью покрывать испытуемый материал (20-150 мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Посевы просматривают периодически во время и по окончании инкубационного периода, отмечая наличие визуально обнаруживаемого роста микроорганизмов. Если испытуемый образец вызывает помутнение питательной среды, препятствующее визуальному наблюдению, то спустя 14 сут от начала инкубации из каждого сосуда переносят определенное количество питательной среды (не менее 1 мл) в новые сосуды со свежей питательной средой. Инкубацию исходных и повторных посевов продолжают не менее 4 сут.

Лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность, если при визуальном наблюдении не обнаруживают роста микроорганизмов. Лекарственное средство не выдерживает испытание на стерильность при обнаружении роста микроорганизмов, если не будет предоставлено доказательство, что их рост не связан с лекарственным средством. Результаты испытания могут быть признаны недо-

Минимальное количество лекарственного средства, необходимое для каждой питательной среды

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
<p><i>Жидкости</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - менее 1 мл - 1-40 мл - более 40 мл и не более 100 мл - более 100 мл <p><i>Антибиотические жидкости</i></p> <p><i>Другие лекарственные средства, растворимые в воде или изопропилмиристе</i></p>	<p>Все содержимое каждого контейнера</p> <p>Половина содержимого каждого контейнера, но не менее 1 мл</p> <p>20 мл</p> <p>10 % от содержимого каждого контейнера, но не менее 20 мл</p> <p>1 мл</p> <p>Все содержимое каждого контейнера, но не менее 200 мг</p>
<p><i>Нерастворимые готовые лекарственные средства, кремы и мази, поддающиеся суспендированию и эмульгированию</i></p>	<p>Все содержимое каждого контейнера, но не менее 200 мг</p>
<p><i>Порошки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - не менее 50 мг - 50 мг или более, но не менее 300 мг - от 300 мг до 5 г - более 5 г 	<p>Все содержимое каждого контейнера</p> <p>Половина содержимого каждого контейнера, но не менее 50 мг</p> <p>150 мг</p> <p>500 мг</p>
<p><i>Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии</i></p>	<p>Три отрезка нити (по 30 см)</p>

стоверными, если выполняется одно или несколько условий, приведенных ниже:

- a) получены неудовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды в ходе проведения испытания на стерильность;
- b) выявлены ошибки, допущенные во время испытания;
- c) обнаружен рост микроорганизмов в отрицательном контрольном тесте;
- d) после идентификации микроорганизмов, выделенных из лекарственного средства, однозначно признано, что причиной их роста являются материалы и/или технические приемы, использованные при испытании на стерильность.

Если результаты испытания признаны недостовер-

ными, его повторяют на таком же количестве образцов, что и первоначально.

Если при повторном испытании рост микроорганизмов не наблюдается, то лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность, если же обнаруживаются их рост, то не выдерживает испытание.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ НЕИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, К КОТОРЫМ ПРЕДЪЯВЛЯЮТСЯ ТРЕБОВАНИЯ ПО СТЕРИЛЬНОСТИ

При испытании методом мембранной фильтрации используют, по возможности, все содержимое кон-

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*
<i>Парентеральные лекарственные средства</i>	
- 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
<i>Офтальмологические и другие неинъекционные лекарственные средства</i>	
- Не более 200 контейнеров	5 % от серии, но не менее 2 контейнеров
- Более 200 контейнеров	10 контейнеров
- В том случае, если лекарственное средство выпускается в однодозовых контейнерах, минимальное количество контейнеров, необходимое для испытания, определяют, как описано выше для парентеральных лекарственных средств	
<i>Кетгут и другие шовные материалы для ветеринарии</i>	2% от серии, но не менее 5 и не более 20 контейнеров
<i>Порошки в упаковке «in bulk»</i>	
- 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
<i>Антибиотики в упаковке «in bulk» (более 5 г)</i>	6 контейнеров

* Если содержимое одного контейнера является достаточным для посева на двух средах, то в данной колонке приведено количество контейнеров, необходимое для испытания на двух питательных средах.

тейнера, но не менее количества, указанного в Таблице 2.6.1.-2. При необходимости объем образца доводят до 100 мл соответствующим стерильным растворителем, например, нейтральным раствором 1 г/л мясного или казеинового пептона.

При испытании методом прямого посева используют количество образца, указанное в Таблице 2.6.1.-2. Из каждого контейнера проводят отдельно посев на среду для выявления бактерий и грибов. Если для посева на разные питательные среды недостаточно одного контейнера, то используют содержимое двух и более контейнеров.

РУКОВОДСТВО ПО ИСПЫТАНИЮ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Целью приведенных методик испытания на стерильность так же, как и всех фармакопейных методик является предоставление независимому контролирующему органу возможности для установления

соответствия лекарственного средства требованиям Фармакопеи. Допускается проведение испытания не по строго указанным методикам, а путем внесения в них изменений или использования других при условии соответствия лекарственного средства требованиям Фармакопеи, установленного по описанным выше официальным методикам.

Предупреждение микробного загрязнения.

Асептические условия для проведения испытаний достигают при использовании, например, ламинар-боксов класса А, расположенного в чистом помещении класса В или изолятора.

Рекомендации производителям. Степень надежности вывода о качестве серии, основанного на удовлетворительном результате испытания на стерильность (отсутствие загрязненных единиц в образце), зависит от однородности серии, условий производства и установленного порядка отбора проб. В данной статье под серией понимают сово-

купность герметично укупоренных контейнеров, для каждого из которых риск микробного загрязнения в процессе производства одинаков.

Для лекарственных средств, стерилизуемых на завершающей стадии, данные автоматического контроля за соблюдением режима стерилизации характеризуют стерильность серии с большей надежностью, чем результаты испытания на стерильность. Условия, в которых допустим параметрический выпуск серии, приведены в статье «Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1).

Для оценки асептических условий процесса производства используют метод наполнения питательными средами.

Тем не менее, испытание на стерильность является единственным аналитическим методом, позволяющим оценить стерильность лекарственного средства, изготовленного в асептических условиях, и, более того, это единственный аналитический метод, позволяющий оценить стерильность образца лекарственного средства при проведении экспертизы.

При проведении испытания на стерильность вероятность обнаружения микроорганизмов пропорциональна их количеству в испытуемом образце и зависит от способности данных микроорганизмов давать видимый рост на питательных средах в условиях испытания. При очень низком уровне загрязнения лекарственного средства вероятность обнаружения микроорганизмов невелика, даже при равномерном микробном загрязнении серии. Интерпретация результатов испытания на стерильность основана на предположении, что получаемые результаты идентичны для каждого контейнера серии. Поскольку испытание каждого контейнера провести невозможно, необходим план отбора проб. При испытании продукции, произведенной в асептических условиях, рекомендуют отбирать контейнеры, заполненные в начале и в конце серии, а также после существенного вмешательства.

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.

Результаты наблюдения и их интерпретация. Общепринятые микробиологические/биохимические методы, как правило, удовлетворительны для определения микроорганизмов при испытании на стерильность. Однако при желании производителя использовать условие (d), являющееся единственным критерием для признания недействительности испы-

тания на стерильность, возникает необходимость использования чувствительных методов, демонстрирующих отделение микроорганизмов от испытуемого лекарственного средства, а также от испытуемых материалов и/или испытуемого оборудования.



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИКРОБНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

С целью максимального предупреждения микробного загрязнения допускается использование автоматических и полуавтоматических приборов мембранной фильтрации типа «Стеритест» и одноразовых, готовых к употреблению питательных сред, растворителей и промывных жидкостей.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Для проведения испытания на стерильность допускается использование питательной среды, приведенной ниже.

Жидкая среда Сабуро

Пептон ферментативный	10 г
Глюкоза	40 г
Вода очищенная	1000 мл
рН среды после стерилизации 7.0 ± 0.2	

Питательную среду стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин.

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
рН среды после стерилизации 7.4 ± 0.2	

Раствор стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин.

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°C в течение 15 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Посевы просматривают периодически во время и по окончании инкубационного периода. Инкубационный период при использовании метода мембранной фильтрации составляет не менее 7 сут, а метода прямого посева - не менее 14 сут. Испытуемый образец считается стерильным при отсутствии роста микроорганизмов в течение инкубационного периода. Если в течение периода инкубации визуально обнаружено помутнение, образование пленки или осадка, то делают мазок по Граму. При обнаружении в мазке микроорганизмов испытание повторяют на таком же количестве образцов, как и в первый раз. При применении метода мембранной фильтрации пробы вновь инкубируют в течение 7 сут, а метода прямого посева - 14 сут. Одновременно осуществляют микробиологический контроль окружающей среды, анализируют возможность допущения ошибок в ходе испытания. Испытуемый образец считается стерильным после повторного испытания при отсутствии роста микроорганизмов. В случае роста микроорганизмов при повторном посеве испытание повторяют в третий раз на удвоенном количестве образцов. После третьего испытания, независимо от результатов первых двух испытаний, образец считается стерильным при одновременном соблюдении следующих условий:

- а) отсутствие роста микроорганизмов в пробах с испытуемыми образцами;
- б) удовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды;
- в) отсутствие ошибок при проведении испытаний;
- г) отсутствие роста микроорганизмов в контроле стерильных сред.

При обнаружении роста микроорганизмов в третьем испытании образец считается нестерильным.

2.6.10. ГИСТАМИН

Забивают морскую свинку массой от 250 мг до 350 г, лишенную корма за 24 ч до испытания. Вырезают отрезок дистального отдела тонкого кишечника длиной около 2 см, очищают изолированную часть, тщательно промывая раствором В с помощью шприца. Прикрепляют к каждому концу отрезка струну и вырезают небольшую поперечную полоску в середине кишки. Укладывают орган в ванночку, содержащую от 10 мл до 20 мл раствора В, подогретого до постоянной температуры (от 34 °С до 36 °С) и пропускают через раствор смесь газов кислород - углекислого диоксида (95:5, об/об). Один конец органа прикрепляют у дна ванночки, другой конец - к изоляционному миографу и отмечают сокращения ор-

гана на кимографе или другом подходящем приборе, который дает соответствующие показания. Если используется рычаг, то его длина должна быть такой, чтобы движения органа усиливались примерно в 20 раз. Нагрузка на кишечник должна составлять около 9.8 мН и должна быть отрегулирована относительно чувствительности органа. Удаляют раствор В (допускается его нахождение в ванночке до 10 мин). Орган и ванночку промывают два или три раза раствором В. Вносят точные объемы от 0.2 мл до 0.5 мл раствора гистамина дигидрохлорида Р до получения субмаксимального сокращения. Дозу, при которой получено субмаксимальное сокращение, определяют как «высокую».

Перед каждым введением гистамина промывают орган и ванночку три раза раствором В. Интервалы между каждым введением должны быть регулярными (примерно 2 мин) и сопровождаться завершенным расслаблением органа.

После определения «высокой» дозы вносят эквивалентные объемы раствора гистамина дигидрохлорида Р с меньшим содержанием действующего вещества. При внесении этих растворов сокращение органа должно составлять около половины от полученного при внесении «высокой» дозы. Эту дозу определяют как «низкую».

Продолжают регулярные внесения «высокой» и «низкой» доз раствора гистамина как указано выше и чередуют каждое введение с внесением эквивалентного объема испытуемого раствора. Испытуемый раствор последовательно разводят таким образом, чтобы получить меньшее сокращение органа, чем после введения «высокой» дозы гистамина.

Определяют длину сокращения, соотносят величину ответа с «высокой» и «низкой» дозами гистамина. Рассчитывают активность испытуемого вещества в пересчете на микрограммы гистамина основания, основываясь на разведениях, сделанных выше.

Содержание гистамина не должно превышать количество, указанное в монографии.

Если испытуемый образец не вызывает сокращения, готовят новый раствор с прибавлением гистамина до соответствия максимально допустимому уровню в монографии и считают сокращения, производимые пробой с введенным гистамином. Если сокращения не воспроизводятся или ответ меньший, чем у контрольных растворов с «высокой» и «низкой» дозой гистамина, результаты не действительны и должен быть проведен тест на депрессорные субстанции (2.6.11).

Раствор А

Натрия хлорид	160.0 г
Калия хлорид	4.0 г

Кальция хлорид безводный	2.0 г
Магния хлорид безводный	1.0 г
Динатрия гидрофосфата додекагидрат	0.10 г
Вода для инъекций Р до	1000 мл

Раствор В

Раствор А	50.0 мл
Атропина сульфат	0.5 мг
Натрия гидрокарбонат	1.0 г
Глюкозы моногидрат	0.5 г
Вода для инъекций Р до	1000 мл

Используют свежеприготовленный раствор В в течение 24 ч.



Срок хранения раствора В 24 ч при температуре от 8 °С до 12 °С.

Приготовление раствора *гистамина дигидрохлорида* Р. 1 мкг *гистамина дигидрохлорида* Р растворяют в 1 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида* Р.

Раствор используют немедленно после приготовления.

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. Если для обеспечения качества лекарственного средства требуется их выявление, необходимо предусмотреть процедуру восстановления их жизнеспособности перед использованием селективных питательных сред.

Если испытуемое лекарственное средство обладает антимикробной активностью, ее нейтрализуют подходящим способом.

Энтеробактерии и некоторые другие грамотрицательные бактерии

Испытание, предусмотренное для выявления *Enterobacteriaceae*, позволяет также обнаружение других микроорганизмов, например, *Aeromonas*, *Pseudomonas*.

Обнаружение бактерий. Готовят испытуемый образец в соответствии с описанием в статье 2.6.12, используя жидкую питательную среду D вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с рН 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение времени, достаточном для восстановления жизнеспособности микроорганизмов, но недостаточном для увеличения их количества (обычно 2 ч, но не более 5 ч). Встряхивают сосуд и переносят его содержимое (гомогенизат А) в количестве, которое соответствует 1 г или 1 мл лекарственного средства в 100 мл питательной среды обогащения Е. Посевы инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-48 ч. По окончании периода инкубации проводят пересев на чашки с плотной питательной средой F. Инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если не обнаруживают роста колоний грамотрицательных бактерий.

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 среды обогащения Е. Инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 24-48 ч. По окончании периода инкубации из каждой емкости проводят пересев на чашку с плотной питательной средой F так, чтобы получить рост изолированных колоний. Инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. Наличие роста хорошо развитых красных или красноватых колоний грамотрицательных бактерий означает положительный результат испытания. Отмечают наименьшее количество лекарственного средства, дающее положительный результат, и его наибольшее количество, дающее отрицательный результат. Определяют вероятное число бактерий по Таблице. 2.6.13.-1.

Таблица 2.6.13.-1

Результат, полученный для каждого количества лекарственного средства			Вероятное число бактерий в 1 г или 1 мл 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 В фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл среды обогащения Е и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. По окончании инкубационного периода проводят пересев на поверхность плотной питательной среды F для обнаружения 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 А, гомогенизируют и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-48 ч. По окончании периода инкубации встряхивают сосуд, переносят 1 мл его содержимого в 100 мл жидкой питательной среды G и инкубируют 18-24 ч при температуре 43-45 °С, затем проводят пересев на чашки с плотной питательной средой H и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-72 ч. Рост красных не слизистых колоний грамотрицательных палочек свидетельствует о возможности загрязнения лекарственного средства *E. coli*. В этом случае необходимо проведение дополнительных биохимических тестов, например, теста на индол. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотной питательной среде H не обнаруживают роста описанных выше колоний или дополнительные биохимические тесты показали отрицательный результат.

Salmonella

Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье 2.6.12, используя жидкую питательную среду А вместо буферного раствора с натрия хлоридом и пептоном с рН 7.0, гомогенизируют и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. 1 мл полученной обогащенной культуры вносят в 10 мл жидкой питательной среды I и инкубируют при температуре 41-43 °С в течение 18-24 ч. Затем проводят пересев не менее, чем на две из трех питательных сред: плотную питательную среду J, плотную питательную среду K и плотную питательную среду L. Инкубируют 18-72 ч при температуре 35-37 °С. Наблюдение на питательных средах характерного роста, описанного ниже, указывает на вероятность 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 мутновато-белые колонии, обычно, окруженные розовой или красной зоной.

Несколько сомнительных колоний каждую отдельно пересевают на поверхность и вглубь плотной питательной среды M в пробирках. О вероятности загрязнения лекарственного средства *Salmonella* свидетельствует изменение в глубине питательной среды M (но не на поверхности) окраски от красной к желтой, сопровождающееся обычно образованием газа, содержащего или не содержащего сероводород, после инкубационного периода. Для окончательного заключения необходимо проведение соответствующих биохимических или серологических тестов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотных питательных средах не обнаруживают роста описанных выше колоний или дополнительные биохимические и серологические тесты показывают 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 18-48 ч при температуре 35-37 °С. Затем проводят пересев на чашку с плотной питательной средой N и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-72 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на питательной среде не обнаруживают роста микроорганизмов. Если обнаружен рост грамотрицательных палочек, проводят пересев различных по морфологическим признакам изолированных колоний на жидкую питательную среду А и инкубируют 18-24 ч при температуре 41-43 °С. Лекарственное средство выдерживает испытание, если при температуре 41-43 °С не наблюдается рост микроорганизмов.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды А и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-48 ч. По окончании периода инкубации проводят пересев на поверхность плотной питательной среды N.

Staphylococcus aureus

10 мл испытуемого образца, подготовленного в со-

ответствии 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 18-48 ч при температуре 35-37 °С. Проводят пересев на чашку с плотной питательной средой О и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-72 ч. Рост черных колоний грамположительных кокков, окруженных прозрачной зоной, указывает на наличие *S. aureus*, что подтверждают 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 показали отрицательный результат.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды А и инкубируют 18-48 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на поверхность плотной питательной среды О.

Ростовые и селективные свойства питательных сред и валидация методик испытания

Испытания, описанные ниже, необходимо проводить, по меньшей мере, для каждой партии сухой питательной среды.

Тест-микрорганйзмы, приведенные ниже, выращивают каждый отдельно в пробирках с подходящей питательной средой при температуре 30-35 °С в течение 18-24 ч:

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538 (NCIMB 9518, CIP 4.83): жидкая питательная среда А,
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027 (NCIMB 8626, CIP 82.118): жидкая питательная среда А,
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126): жидкая питательная среда А,
<i>Salmonella typhimurium</i>	рекомендуемый номер штамма не приводится (допускается использование штамма, непатогенного для человека, например, <i>Salmonella abony</i> NCTC 6017, CIP 80.39): жидкая питательная среда А.

Готовят рабочую суспензию каждого тест-микрорганйзма, содержащую около 10^3 жизнеспособных клеток в 1 мл, используя буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с рН 7.0. Смешивают равные объемы каждой суспензии. 0.4 мл полученной смеси (около 100 микрорганйзмов каждого вида) вносят в питательную среду и проводят испытание на наличие *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Salmonella* в присутствии и отсутствии испытуемого образца. Для каждого тест-микрорганйзма должен быть получен положительный результат испытания.

Clostridia

Испытания, описанные ниже, проводят в особых случаях. Первый метод применяют для испытания на отсутствие патогенных клостридий, когда их наличие в лекарственном средстве не допускается. Обычно в таких лекарственных средствах содержание общего числа микрорганйзмов невелико. Второй метод, являющийся полуколичественным, применяют для лекарственных средств, в которых количество микрорганйзмов данного вида является критерием качества.

1. Испытание на *Clostridia*

Испытуемый образец готовят в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Отбирают две равные порции, соответствующие 1 г или 1 мл испытуемого лекарственного средства. Одну порцию нагревают при температуре 80 °С в течение 10 мин, а затем быстро охлаждают. Другую порцию не нагревают. 10 мл каждой из гомогенизированных порций переносят в два контейнера размером 38 мм x 200 мм или другие подходящие контейнеры, содержащие 100 мл питательной среды Р. Инкубируют в анаэробных условиях при температуре 35-37 °С в течение 48 ч. По окончании периода инкубации проводят пересев из каждого контейнера в питательную среду Q с гентамицином и инкубируют в анаэробных условиях при температуре 35-37 °С в течение 48 ч. Лекарственное средство выдерживает испытание, если по окончании периода инкубации не наблюдается рост микрорганйзмов.

При наличии роста микрорганйзмов проводят пересев каждой отдельной колонии на питательную среду Q без гентамицина и инкубируют как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Наблюдение 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 морфологию колоний, выросших на двух чашках, и проводят тест на каталазу для исключения аэробных и случайных анаэробных микрорганйзмов *Bacillus spp.*, дающих по-

ложительную реакцию на каталазу. Испытание на каталазу проводят путем прибавления капли раствора водорода пероксида разбавленного R 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*.

Испытуемый образец готовят 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 с рН 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 небольшими трубками Дюрама. Смешивают при минимальном встряхивании и инкубируют 24-48 ч при температуре 45.5-46.5 °С. Наблюдение черного окрашивания в емкостях вследствие образования железа сульфида и обильное газообразование в трубках Дюрама (не менее 1/10 объема трубки) свидетельствует о наличии *Cl. perfringens*. Определяют наиболее вероятное число *Cl. perfringens* по Таблице. 2.6.13.-2.

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 информационный характер.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РАСТВОРЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Приведенные ниже растворы и питательные среды рекомендованы для проведения испытаний на микробиологическую чистоту в соответствии с Фармакопеей. Допускается использование других питательных сред, обладающих такими же ростовыми и селективными свойствам по отношению к определяемым микроорганизмам.

Буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном с рН 7.0

Калия дигидрофосфат	3.6 г	
Динатрия гидрофосфата дигидрат	7.2 г	эквивалентен 0.067 М фосфату
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 концентрации от 1 г/л до 10 г/л. Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Жидкая питательная среда А (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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Плотная питательная среда В (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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2. Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

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, полученные в 95 % случаев. Категория 2: менее вероятные результаты, полученные лишь в 4 % случаев. Эти результаты не следует использовать при принятии важных решений. Результаты, менее вероятные, чем категория 2, не приведены, так как они недостоверны.

Плотная питательная среда С (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 автоклаве 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 при-

бавляют 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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.9 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин и немедленно охлаждают.

Среда обогащения E (бульон Мозеля для обогащения *Enterobacteriaceae*)

Панкреатический гидролизат желатина	10.0 г
Глюкозы моногидрат	5.0 г
Бычья желчь обезвоженная	20.0 г
Калия дигидрофосфат	2.0 г
Динатрия гидрофосфата дигидрат	8.0 г
Бриллиантовый зеленый	15 мг
Вода очищенная	1000 мл

Устанавливают рН среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.2 ± 0.2 . Нагревают 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 рН среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.4 ± 0.2 . Нагревают до кипения. Не допускается нагревание в автоклаве.

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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве 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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.1 ± 0.2 . Кипятят в течение 1 мин при постоянном встряхивании, затем стерилизуют в автоклаве 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 рН 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 рН 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°C и разливают в чашки Петри. Нагревание в автоклаве 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 рН среды таким образом, чтобы после нагревания его значение составляло 7.4 ± 0.2 . Нагревают до момента закипания. Охлаждают до температуры 50°C и разливают в чашки Петри. Нагревание в автоклаве 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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.9 ± 0.2 . Стерилизуют непосредственно перед использованием в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин. Охлаждают до температуры 50°C 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	1.0 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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.4 ± 0.2 . Разливают среду в пробирки, заполняя их на одну треть высоты, стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин. Дают среде застыть таким образом, чтобы получить в пробирках питательную среду для метода глубинного посева 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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.2 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин.

Плотная питательная среда О (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 рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 6.8 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают до температуры 45-50 °С и прибавляют 10 мл стерильного раствора 10 г/л калия теллурита и 50 мл эмульсии яичного желтка.

Питательная среда Р (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

Агар предварительно замачивают, затем растворяют, нагревая до кипения при непрерывном перемешивании. При необходимости устанавливают рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло около 6.8. Стерилизуют в автоклаве 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 гелеобразующими свойствами) от 10.0 г до 15.0 г

Вода очищенная 1000 мл

Агар предварительно замачивают, а затем растворяют, нагревая до кипения при непрерывном перемешивании. При необходимости устанавливают рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.3 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают до температуры 45-50 °С и при необходимости прибавляют 20 мг гентамицина сульфата в пересчете на гентамицина основание, затем 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, устанавливают рН 7.1 ± 0.1 , разливают по 8 мл в пробирки размером 16 мм x 160 мм с небольшими трубками Дюрама. Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин и хранят при температуре 4 °С.

Перед использованием среду нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают. Прибавляют в каждую пробирку 0.5 мл раствора 12 г/л натрия метабисульфита Р и 0.5 мл раствора 10 г/л железа(III) аммония цитрата. Оба раствора готовят непосредственно перед использованием, предварительно профильтровав через мембранные фильтры с размером пор 0.45 мкм.

Плотная питательная среда S (R2A)

Дрожжевой экстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Казеиновый гидролизат	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крахмал	0.5 г
Дикалия гидрофосфат	0.3 г
Магния сульфат безводный	0.024 г
Натрия пируват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищенная	1000мл

Антимикробные инактиваторы, прибавляемые к буферному раствору с натрия хлоридом и пептоном с рН 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 рН 7.0
Ртутьорганические 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 с рН 7.0

Устанавливают рН среды таким образом, чтобы после стерилизации его значение составляло 7.2 ± 0.2 . Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

НЕЙТРАЛИЗАТОРЫ

Нейтрализаторы используют для нейтрализации антимикробной активности лекарственных средств. Их добавляют к буферному раствору с натрия хлоридом и пептоном с рН 7.0 желателно перед стерилизацией. При использовании нейтрализаторов должна быть доказана эффективность их нейтрализующего действия 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 гидрофосфата дигидрат	7.2 г
Вода очищенная	1000 мл

Стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Если раствор не обладает достаточной нейтрализующей способностью, увеличивают концентрацию полисорбата-80 или лецитина, или используют нейтрализаторы, приведенные в Таблице. 2.6.13.-3.



В случае, когда производство лекарственного средства не проводится в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP) допускается использование методик, описанных ниже.

Энтеробактерии и некоторые другие грамотрицательные бактерии

Испытание проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации для обнаружения *Enterobacteriaceae* и некоторых других грамотрицательных бактерий.

Обнаружение бактерий

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 3, перемешивают и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-48 ч.

По окончании периода инкубации проводят пересев на чашки Петри с плотными питательными средами № 4 и № 5. Посевы инкубируют 24-48 ч при температуре 35-37 °С. Наличие на питательных средах характерного роста грамотрицательных палочек, описанного ниже, указывает на контаминацию лекарственного средства *Enterobacteriaceae* и некоторыми другими грамотрицательными бактериями:

- плотная питательная среда № 4: круглые малиновые колонии с металлическим блеском или без него, либо розовые, бесцветные, блестящие выпуклые колонии диаметром 2-4 мм;

- плотная питательная среда № 5: черные колонии с металлическим блеском, участки среды под которыми окрашены в черный цвет, или зеленовато-бурые, светло-зеленые, бурые колонии.

Для идентификации *Enterobacteriaceae* сомнительные колонии каждую отдельно пересевают на скошенную в пробирках среду № 1 и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации подтверждают чистоту каждой культуры и проводят тест на наличие цитохромоксидазы. Культуры, дающие отрицательную реакцию на цитохромоксидазу, пересевают каждую отдельно 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.

Посевы инкубируют в течение 18-24 ч при температуре 35-37 °С. Изменение окраски среды № 6 от красной до желтой и, как правило, наблюдение газообразования в пробирках с вазелиновым маслом и без него свидетельствует о ферментации глюкозы. Появление красного окрашивания при внесении реактива Грисса в питательную среду № 7 указывает на наличие в ней нитритов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на питательных средах не обнаружен рост грамотрицательных неспорообразующих палочек, которые дают отрицательную оксидазную реакцию, ферментируют глюкозу с образованием кислоты (или кислоты и газа) и восстанавливают 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. Каждый мембранный фильтр промывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости при отсутствии других указаний в частной статье. 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 фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 3 и далее проводят испытание в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на наличие цитохромоксидазы. Полоску фильтровальной бумаги смачивают реактивом на цитохромоксидазу и наносят стеклянной палочкой суточную чистую культуру исследуемых бактерий со скошенной среды № 1. Синее окрашивание, появляющееся через 2-5 мин, свидетельствует о положительной оксидазной реакции.

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, перемешивают и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение времени, достаточном для восстановления жизнеспособности микроорганизмов, но недостаточном 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 35-37 °С в течение 24-48 ч. По окончании периода инкубации из каждой емкости проводят пересев на чашку с плотной питательной средой № 4. Инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. Результат испытания положительный, если на среде № 4 наблюдается рост типичных колоний грамотрицательных палочек, принадлежность которых к *Enterobacteriaceae* подтверждают биохимическими тестами, описанными в разделе «Энтеробактерии и некоторые грамотрицательные бактерии». Обнаружение бактерий». Отмечают наименьшее количество лекарственного средства, дающее положительный результат, и его наибольшее количество, 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». Обнаружение бактерий. Метод мембранной фильтрации». После фильтрования мембранный фильтр поме-

щают на поверхность плотной питательной среды № 4 в чашке Петри и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 24-48 ч. Посевы просматривают через 24 ч и через 48 ч. При наблюдении на мембранных фильтрах роста типичных колоний грамотрицательных палочек, принадлежность которых к *Enterobacteriaceae* подтверждают вышеописанными биохимическими тестами, подсчитывают их число и определяют количество *Enterobacteriaceae* в 1 г лекарственного средства.

Escherichia coli

Испытание проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации.

Обнаружение бактерий

Метод прямого посева. 10 мл образца, подготовленного 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 35 - 37 °С в течение 18-48 ч. По окончании инкубации проводят пересев на плотную питательную среду № 4 и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. Рост характерных малиновых колоний с металлическим блеском или без него, либо розовых колоний диаметром 2-4 мм указывает на вероятность загрязнения лекарственного средства *E. coli*. В этом случае проводят пересев сомнительных колоний каждой отдельно на среду № 1 и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. 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 индол и утилизацию цитрата.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы готовые тест-системы.

Обнаружение на питательных средах роста грамотрицательных неспорообразующих палочек, не содержащих фермент цитохромоксидазу, не утилизирующих цитрат и образующих индол, указывает на загрязнение лекарственного средства *E. coli*.

Метод мембранной фильтрации. Подготовку и фильтрацию образца проводят по описанию, приведенному в разделе «Энтеробактерии. Обнаружение бактерий. Метод мембранной фильтрации». По окончании инкубации проводят пересев со среды № 3 на среду № 4. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на утилизацию цитрата. Проводят пересев на плотную питательную среду № 14 и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 24-48 ч. При наличии бактериального роста утилизацию цитрата устанавливают по изменению цвета среды от зеленого в синий.

Тест на индол. Проводят пересев на жидкую питательную среду № 15. Посевы инкубируют 24-48 ч при температуре от 35-37 °С. При обнаружении бактериального роста наличие индола устанавливают по появлению красного окрашивания при внесении в среду реактива Ковача или Эрлиха.

Количественная оценка

Испытание проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации в соответствии с указаниями, приведенными в разделе «Энтеробактерии. Количественная оценка». Рост *E. coli* на среде № 4 подтверждают, используя методики, приведенные выше в разделе «*Escherichia coli*. Обнаружение 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 с рН 7,0, перемешивают и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. 1 мл полученной обогащенной культуры вносят в 10 мл жидкой питательной среды № 12 и инкубируют 16-18 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на поверхность плотной питательной среды № 5 в чашках Петри и инкубируют 24-48 ч при температуре 35-37 °С. Рост черных колоний с характерным металлическим блеском, под которыми участок среды окрашивается в черный цвет, или светлых зеленоватых колоний указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *Salmonella*. В этом случае проводят пересев подозрительных колоний каждой отдельно в пробирки со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микроскопируют и при обнаружении в мазках только грамотрицательных палочек проводят тест на цитохромоксидазу. В случае отрицательной реакции проводят 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 35-37 °С в течение 18-24 ч. Если по окончании периода инкубации наблюдается изменение цвета среды № 13 от красного до желтого в глубине агара (не на поверх-

ности), предполагают возможность загрязнения лекарственного средства *Salmonella*. При этом может наблюдаться образование сероводорода в глубине агара (черное окрашивание). Вывод о контаминации лекарственного средства *Salmonella* делают после проведения соответствующих биохимических и серологических тестов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если на плотных питательных средах не обнаруживают роста описанных выше колоний или дополнительные биохимические и серологические тесты показывают отрицательный результат.

Для биохимической идентификации микроорганизмов могут быть использованы тест-системы.

Staphylococcus aureus

Испытание проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации.

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 8, перемешивают и инкубируют 18-48 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на чашку с плотной питательной средой № 10 и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 24-48 ч. Рост золотисто-желтых колоний, окруженных желтыми зонами (свидетельствующие о ферментации маннита), указывает на возможность загрязнения лекарственного средства *S. aureus*. В этом случае проводят пересев сомнительных колоний каждой отдельно в пробирку со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют 18-24 ч при температуре 35-37 °С. 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 обнаруживают роста 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. Каждый мембранный фильтр промывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости при отсутствии других указаний в частной статье. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8.

Далее испытание проводят в соответствии с описанием для метода прямого посева.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8 и инкубируют 18-48 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на поверхность плотной питательной среды № 10. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Тест на наличие плазмокоагулазы (реакция плазмокоагуляции). Кровь, взятую стерильным шприцем из сердца кролика, помещают в 5 % стерильный раствор натрия цитрата, отбирают плазму, разводят стерильным раствором 9 г/л натрия хлорида в соотношении 1:5 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 30-35 °С в течение 4-6 ч. Если за это время 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 использование сухой кроличьей цитратной плазмы промышленного производства, которую готовят согласно инструкции по применению.

Pseudomonas aeruginosa

Испытание проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации.

Метод прямого посева. Готовят испытуемый образец в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Образец в количестве, соответствующем 1 г или 1 мл лекарственного средства, вносят в 100 мл питательной среды № 8, перемешивают и инкубируют 18-48 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на чашку с плотной питательной средой № 9 и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 24-48 ч. Рост зеленоватых, обычно флуоресцирующих колоний, голубых в ультрафиолетовом свете (свидетельствующие о наличии пигмента пиоцианина), указывает на вероятность загрязнения лекарственного средства *P. aeruginosa*. В этом случае проводят пересев сомнительных колоний каждой отдельно в пробирку со скошенной плотной питательной средой № 1 и инкубируют при температуре 35-37 °С в течение 18-24 ч. Выросшие на среде № 1 колонии микро-

скопируют 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 синезеленый 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 промывают 1-5 порциями по 100 мл подходящей промывной жидкости. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

При испытании трансдермальных пластырей 50 мл образца А фильтруют через стерильный мембранный фильтр в соответствии с указаниями в статье 2.6.12. Мембранный фильтр помещают в 100 мл жидкой питательной среды № 8 и инкубируют 18-48 ч при температуре 35-37 °С. По окончании периода инкубации проводят пересев на поверхность плотной питательной среды № 9. Далее испытание проводят в соответствии с указаниями для метода прямого посева.

Ростовые свойства питательных сред и валидация методик испытания

При валидации методик испытания и для контроля ростовых свойств питательных сред допускается:

- использование тест-микроорганизма *Escherichia coli* ATCC 25922 вместо тест-микроорганизма *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126);
- использование жидкой питательной среды № 1 для выращивания тест-микроорганизмов;
- использование раствора 9 г/л натрия хлорида Р для приготовления рабочих суспензий тест-микроорганизмов;
- проведение валидации методик испытания одновременно с испытанием лекарственного средства на микробиологическую чистоту; при этом результаты испытаний считают достоверными, 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 рН 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 автоклаве 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 рН таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2 , кипятят в течение 1 мин. Фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в автоклаве 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 растворяют в воде, устанавливают рН 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 автоклаве при температуре 121°C в течение 15 мин. После стерилизации прибавляют 0.10 г бензилпенициллина и 0.10 г тетрациклина на 1 л среды или перед стерилизацией прибавляют хлорамфеникол из расчета 50 мг на 1 л питательной среды.

Жидкая питательная среда № 3 (среда обогащения для *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

Пептон и соли 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 рН таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2 , кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в автоклаве при температуре 121°C 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 рН таким образом, чтобы после нагревания его значение составило 7.3 ± 0.2 . Нагревают до полного расплавления агара и кипятят 2-3 мин. Фильтруют через ватно-марлевый фильтр, затем нагревают до момента закипания. Охлаждают до температуры $45-50^\circ\text{C}$ и разливают в чашки Петри.

Плотная питательная среда № 5 (висмут-сульфит 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(II) 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 рН таким образом, чтобы после нагревания его значение составило 7.6 ± 0.2 . Нагревают до полного расплавления агара и кипятят 3-5 мин. Охлаждают до температуры $45-50^\circ\text{C}$ 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 рН 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 автоклаве при температуре 121°C 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 растворяют в воде при нагревании, устанавливают рН 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 автоклаве 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

Пептон и соли растворяют в воде при нагревании, затем вносят глюкозу, устанавливают рН таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 7.3 ± 0.2 , кипятят 1 мин, фильтруют через бумажный фильтр. Стерилизуют в автоклаве 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

Указанные ингредиенты, кроме глицерина, растворяют в воде и оставляют на 15 мин. Затем вносят глицерин, тщательно перемешивают, растворяют при нагревании, устанавливают рН 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 автоклаве 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 растворяют в воде, вносят 2.5 мл

1 % раствора фенолового красного, устанавливают рН 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 автоклаве 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 рН таким образом, чтобы после стерилизации его значение составило 6.9 ± 0.1 . Стерилизуют в автоклаве 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 вносят в воду очищенную, устанавливают рН 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 автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин. Охлаждают так, чтобы получить столбик среды высотой 2-2.5 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, кроме агара и бромтимолового синего, помещают в сосуд вместимостью 1.5 л, растворяют в 500 мл свежеприготовленной дистиллированной воды, прибавляют агар, доводят до 1 л 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 автоклаве 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 Р	75 мл
<i>p</i> -Диметиламинобензальдегид Р	5 г
Кислота хлороводородная Р	25 мл

Навеску *p*-диметиламинобензальдегида Р растворяют в спирте амиловом или изоамиловом Р при нагревании на водяной бане при температуре 50-55 °С, охлаждают и медленно прибавляют кислоту хлороводородную Р. Раствор хранят в защищенном от света месте. Реактив должен быть желтого цвета.

Реактив Эрлиха

96 % спирт Р	95 мл
<i>p</i> -Диметиламинобензальдегид Р	1 г
Кислота хлороводородная Р	20 мл

Навеску *p*-диметиламинобензальдегида растворяют в 96 % спирте Р и медленно прибавляют кислоту хлороводородную Р. Раствор хранят в защищенном от света месте.

Феноловый красный - 1% раствор

Феноловый красный Р	1.0 г
0.1 М раствор натрия гидроксида	28.2 мл
Вода очищенная Р	до 100 мл

Навеску фенолового красного Р растирают в ступке, прибавляя небольшими порциями 0.1 М раствор натрия гидроксида. Полученный раствор переносят в колбу и доводят объем раствора водой очищенной Р до 100.0 мл. Хранят во флаконе нейтрального светозащитного стекла при температуре 4-10 °С.

Малахитовый зеленый - 0.5 % раствор:

Малахитовый зеленый Р	0.5 г
Вода очищенная Р	до 100 мл

Навеску малахитового зеленого Р переносят в стеклянный флакон, прибавляют горячую стерильную воду очищенную Р, помещают на сутки в термостат при температуре 35-37 °С, периодически встряхивая.

Реактив Грисса

Раствор № 1: 0.5 г кислоты сульфаниловой Р растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной Р, прибавляют 100 мл воды очищенной Р. Раствор можно хранить в течение месяца.

Раствор № 2: 0.1 г 1-нафтиламина Р растворяют в 100 мл кипящей воды очищенной Р, охлаждают и прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной Р. Раствор можно хранить в течение 7 сут.

Перед использованием смешивают равные объемы растворов № 1 и № 2.

Реактив на цитохромоксидазу

Раствор № 1: 1 % спиртовый раствор α -нафтола Р.

Раствор № 2: 1 % водный раствор N,N-диметил-*p*-фенилендиамин дигидрохлорида.

Растворы можно хранить в течение 14 сут при температуре 4-10 °С во флаконах нейтрального светозащитного стекла.

Перед использованием смешивают растворы № 1 и № 2 в соотношении 2:3.

2.7. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.7.1. ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Иммунохимические методы основаны на селективном, обратимом и нековалентном связывании антигенов антителами. Эти методы применяют для идентификации или количественного определения как антигенов, так и антител. Комплекс антиген-антитело идентифицируют и количественно определяют различными методиками. Общий принцип применим к иммунохимическим методам, использующим соответствующие меченые и немеченые реагенты.

Результаты иммунохимических методов зависят от экспериментальных условий, природы и качества используемых реагентов. Необходимо стандартизировать компоненты для иммунохимических определений, используя, по возможности, международные стандартные образцы.

Реагенты, необходимые для иммунохимических методов, производят в виде коммерческих наборов, включающих реагенты (особенно антиген и антитело) и материалы, предназначенные для оценки *in vitro* специфических субстанций в соответствии с инструкциями по применению. Наборы применяют согласно инструкции производителя, и при этом важно убедиться, что набор подходит для анализа испытуемой субстанции, особенно по специфичности и чувствительности. Руководство по иммунологическим наборам обеспечивается Всемирной Организацией Здравоохранения и изложено в Техническом отчете 658 (1981).

МЕТОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЧЕНОГО АНТИГЕНА ИЛИ АНТИТЕЛА

В методах, использующих меченые вещества, применяют подходящие метки, например, ферменты, флюорофоры, люминофоры и радиоизотопы. Метод, с использованием радиоизотопной метки называют радиоиммунным. Рекомендации для измерения радиоактивности даны в монографии «Радиофармацевтические препараты» (0125) и применимы в иммунологических исследованиях с использованием радиоизотопов. Работа с радиоактивными веществами проводится согласно Национальному законодательству и международным кодам практики защиты от радиации.

МЕТОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕМЕЧЕНОГО АНТИГЕНА ИЛИ АНТИТЕЛА

Методы иммунопреципитации

Методы иммунопреципитации включают реакции флокуляции и преципитации. При смешивании раствора антигена и соответствующего антитела при определенных условиях, образуются флокулирующие или преципитирующие агрегаты. Оптимальным, является соотношение взаимодействующих антигена и антитела, обеспечивающее наиболее быстрое развитие флокуляции или наиболее выраженную преципитацию. Такое соотношение обеспечивается эквивалентными количествами антигенов и антител. Иммунопреципитацию оценивают визуально или при использовании методик светорассеивания (количественное определение методами нефелометрии или турбидиметрии). Увеличение чувствительности может быть достигнуто использованием в качестве реагента частиц (например, латекса), связавших антиген или антитело.

В методах флокуляции используют пошаговое разведение одного из реагентов (антигена или антитела), а в методах иммунодиффузии разведение достигается в процессе диффузии в гелевую среду и, таким образом, достигают градиента концентраций одного или обоих реагентов. При этом в геле формируются зоны с соотношением реагентов, оптимальным для преципитации. Методы флокуляции проводят в пробирках, а методы иммунодиффузии можно проводить в пробирках, на чашках, на пластинах, в ячейках и камерах.

Иммунопреципитирующую систему, содержащую один антиген в сочетании с соответствующим ему антителом, называют *простой*; если в систему входят родственные, но серологически не идентичные реагенты, систему называют *комплексной*; если в систему входят серологически не родственные реагенты, систему называют *множественной*.

В *методе простой диффузии* градиент концентрации устанавливают только для одного компонента, диффундирующего в гелевую среду, которая содержит другой компонент соответствующий первому в сравнительно низкой концентрации.

Простая радиальная иммунодиффузия - простой количественный метод, при котором антиген, диффундирующий в гель, образует кольца преципитации с соответствующим ему антителом. Площадь колец преципитации прямо пропорциональна содержанию антигена и обратно пропорциональна содержанию антител в геле.

В *методе двойной диффузии* градиент концентрации устанавливается для обоих компонентов, при этом и антиген и антитело диффундируют в иммуно-

логически нейтральный гель из различных участков.

Метод сравнительной двойной диффузии используют для качественного сравнения различных антигенов по отношению к соответствующему антителу или наоборот. Сравнение основано на присутствии или отсутствии взаимодействия между преципитирующими компонентами. Реакции идентичности, не идентичности или частичной идентичности антигенов/антител могут быть различными.

Иммуноэлектрофоретические методы

Иммуноэлектрофорез представляет собой сочетание двух методов - гель-электрофореза и иммунодиффузии.

Перекрестный иммуноэлектрофорез является модификацией метода иммуноэлектрофореза и подходит как для количественного, так и для качественного анализа. Первая часть процедуры представляет собой обычный гель-электрофорез, после которого, продольные полоски геля, содержащие разделенные фракции, отделяют и переносят на другую пластину. Электрофорез во втором направлении выполняют перпендикулярно к предыдущей электрофоретической дорожке в геле, содержащем сравнительно низкие концентрации антител, соответствующих антигену. Зависимость между площадью, соответствующей ликам преципитации, и количеством соответствующего антигена является линейной для данной концентрации антител и толщины геля.

Электроиммунный анализ, который часто обозначают как *ракетный иммуноэлектрофорез*, является быстрым методом количественного определения содержания антигенов имеющих отличный от антител заряд, или наоборот.

Электрофорез определяемого антигена выполняют в геле, содержащем сравнительно низкие концентрации соответствующих антител. Все испытуемые образцы и разведения стандартного антигена, используемые для калибровки, помещают в другие лунки в геле. В процессе электрофореза образуются зоны преципитации в виде пиков, которые увеличиваются до тех пор, пока сохраняется избыток соответствующего антигена. Для данной концентрации антител зависимость между высотой пика преципитации и количеством антигена является линейной.

Встречный иммуноэлектрофорез представляет собой быстрый количественный метод, при котором градиент концентрации устанавливается между вносимыми антигеном и антителом, в зависимости от заряда, под действием постоянного электрического поля. Разведения стандартных образцов для калибровки и испытуемых образцов одного из компонентов реакции вносят в лунки одного ряда в геле, а в лунки противоположного ряда вносят разведения

соответствующего компонента реакции с известным количеством. Титром испытуемого образца считают наибольшее разведение, при котором образуется линия преципитации.

Существует множество модификаций методов перекрестного иммуноэлектрофореза и электроиммунного анализа.

Другие методики сочетают разделение молекул антигена по размерам и серологическим свойствам.

Обнаружение и характеристика линий иммунопреципитации

Выявление и характеристику линий иммунопреципитации выполняют с селективным и неселективным окрашиванием с использованием флюоресцентной, ферментной меток или изотопной метки или другими подходящими методиками. Метод селективного окрашивания обычно применяют для характеристики не белковых субстанций в преципитатах.

При подходящей концентрации каждого из реагентов (антигена и антитела) в полупрозрачных гелях, например агаре или агарозе, линии преципитации четко различимы.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА

Критерии валидации

Количественный иммунохимический метод считают достоверным, если:

1. Антитело или антиген несущественно отличаются в испытуемом и стандартном образцах. Для меченого реагента не должно быть существенного различия между меченым и немеченым компонентами.
2. На метод не должны влиять испытания матрикса, т.е. любого компонента испытуемых образцов или сопутствующих веществ, которые могут меняться для различных образцов. Это могут быть высокие концентрации других белков, солей, консервантов или контаминант с протеолитической активностью.
3. Пределы количественного содержания не должны превышать допустимые пределы, указанные в частной статье.
4. Точность количественного определения должна быть такова, что вариации результатов должны быть в соответствии с требованиями, указанными в частной статье.
5. Алгоритм количественного определения не должен повышать систематической ошибки.

Методы валидации

Для подтверждения критериев достоверности план валидации должен включать следующие элементы:

1. Количественное определение проводят, по крайней мере, трижды.
2. Количественное определение включает три различных разведения стандартного образца и испытуемого образца с предполагаемой активностью, близкой к стандартному препарату.
3. Количественное определение должно быть рандомизировано.
4. Если испытуемый образец представлен в виде сыворотки или связан с другими компонентами, то стандарт должен быть приготовлен таким же образом.
5. Испытание должно включать измерение неспецифического связывания меченого компонента.
6. При изменении иммунологического количественного определения:
 - (а) должно определяться максимальное связывание (нулевая замена),
 - (б) для обоих стандартного и испытуемого образцов разведения должны находиться в пределах от значений, близких к неспецифическому связыванию до максимального связывания.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ

Анализ результатов, кривой ответа испытуемых и стандартных образцов может осуществляться методами, описанными в 5.3 *Статистический анализ результатов биологических испытаний и тестов*.

Существенное отклонение от параллелизма указывает на то, что антитела или антиген отличаются между стандартными и испытуемыми образцами и результат не достоверен.

При замене методики иммунологического количественного определения значения неспецифического связывания и максимального связывания в высоких концентрациях стандартного и испытуемого образцов не должны существенно различаться. Различие может указывать на эффекты из-за матрикса или ингибиции связывания или признаков деградации.

2.7.15. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В (pДНК)

Определение активности вакцины проводят в тесте *in vivo*, оценивая способность вакцины вызывать выработку специфических антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В у мышей или морских свинок в сравнении со стандартным образцом, или по содержанию антигена иммунохимическим методом *in vitro*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ *IN VIVO*

Выбор и распределение животных по группам. Для испытания выбирают здоровых 5-недельных мышей одной линии, которые должны давать дозозависимый ответ на антиген в виде кривой. Можно использовать мышей линии Н-2^a или Н-2^d или здоровых 7-недельных морских свинок одной линии, одного пола массой от 300 г до 350 г. Распределяют животных на семь равных групп, количество животных в которых определяют в соответствии с требованиями испытания.

Определение специфической активности

вакцины. Готовят трехкратные разведения вакцины и стандартного образца антигена, используя раствор 9 г/л натрия хлорида Р, содержащий алюминиевый адьювант или другой подходящий растворитель. Вводят животным каждой группы внутрибрюшинно по 1.0 мл одного из разведений вакцины и стандартного образца антигена. Животных одной группы оставляют невакцинированными и вводят им внутрибрюшинно такой же объем растворителя. Через определенный интервал времени, например, от 4 до 6 недель, животных анестезируют и обезкровливают. Полученные индивидуально от каждого животного сыворотки исследуют на содержание специфических антител к поверхностному антигену одним из подходящих иммунохимических методов (2.7.1).

Учет результатов. Учет результатов осуществляют с применением обычных статистических методов (5.3).

Определяют уровень реакции в сыворотках невакцинированной группы животных и вычисляют максимальный уровень реакции, который можно ожидать для данного исследования. Любой ответ в группе вакцинированных животных, превышающий данный уровень, считают показателем положительной сероконверсии.

Проводят замену показателя сероконверсии (пробит трансформация) и анализируют данные с помощью модели параллельных линий.

Высчитывают специфическую активность вакцины по отношению к стандартному образцу.

Критерии достоверности. Испытание считают достоверным если:

- ED_{50} как для исследуемой вакцины, так и для стандартного образца вакцины находится в пределах между наименьшей и наибольшей дозами, введенными животным;
- статистический анализ не показал значимых отличий от линейности и параллелизма;
- доверительный интервал ($P = 0.95$) не менее 33 % и не более 300 % от вычисленной активности.

Требования к активности. Верхний доверительный интервал ($P = 0.95$) вычисленной относительной активности должен быть не менее 1.0.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ *IN VITRO*

Содержание антигена определяют иммунохимическим методом (2.7.1) с учетом критериев допустимости, валидированных по отношению к испытанию *in vivo*.

Для количественного определения могут применять метод иммуноферментного анализа (ELISA) и радиоиммунный метод (RIA) с применением моноклональных антител, специфичных в отношении эпитопов HBsAg. Исследуют подходящие разведения вакци-

ны и стандартного образца и анализируют данные с применением модели параллельных линий. Для определения HBsAg *in vitro* возможно использование коммерческих тест-систем, адаптированных к оценке специфической активности *in vitro*.

Критерии допустимости данного стандартного образца устанавливают уполномоченные органы на основе данных валидации.

Для количественного анализа *in vitro* Вакцины против гепатита В (rDNA) подходящими являются методы А и В с использованием Биологического стандартного образца (БСО), в соответствии с требованиями.

2.9. ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

2.9.3. ИСПЫТАНИЕ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

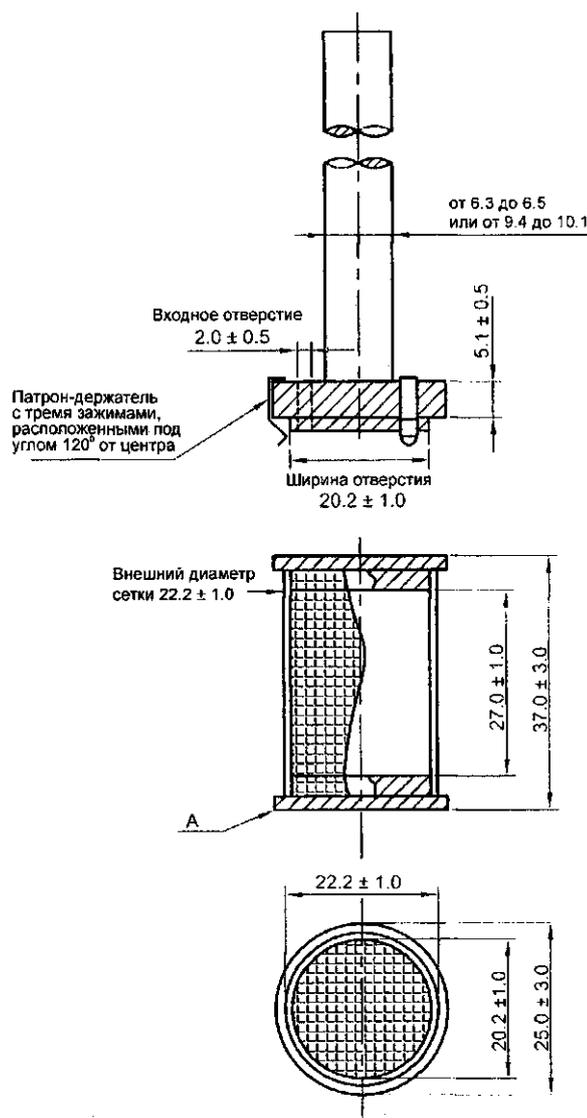
Испытание проводят с целью установления соответствия растворения твердых дозированных форм для орального применения фармакопейным требованиям. В данной статье под дозированной единицей понимают одну таблетку, или одну капсулу, или их указанное количество.

ОБОРУДОВАНИЕ

Прибор 1 (прибор с корзинкой). Прибор состоит из сосуда, изготовленного из стекла или другого инертного прозрачного материала¹⁾, который может закрываться; мотора; ведущего вала; цилиндрической корзинки (перемешивающий элемент). Сосуд частично погружают в водяную баню соответствующего размера или нагревают с помощью подходящего устройства, например, кожуха. Водяная баня или нагревающее устройство позволяют в ходе испытания поддерживать внутри сосуда температуру 37 ± 0.5 °С и среду растворения в постоянном плавном движении. Составные части прибора, а также окружающая среда, в которой находится прибор, не должны производить существенного движения, колебания или вибрации, выходящих за пределы плавного вращения перемешивающего элемента. Целесообразно использование прибора, позволяющего вести наблюдение за испытуемым препаратом и мешалкой в процессе испытания. Сосуд должен быть цилиндрическим, с полусферическим дном и номинальным объемом 1 л. Высота сосуда должна быть 160-210 мм, внутренний диаметр - 98-106 мм. Стенки сосуда сверху должны иметь отогнутую кромку (фланец). Для предотвращения испарения допускается использование подогнанной крышки²⁾. Вал должен размещаться так, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда, и вращаться плавно без существенных колебаний, способных повлиять на результаты испытания. Для выбора скорости вращения вала и поддержания ее значения в пределах ± 4 % целесообразно использование прибора с регулятором скорости.

Вал и корзинку перемешивающего элемента изго-

тавливают из нержавеющей стали (марки 316 или равноценной) по спецификации, приведенной на Рис. 2.9.3.-1.



1) Сетка со сварным швом: сетка из проволоки диаметром 0.25-0.31 мм и квадратными отверстиями со стороной 0.36-0.44 мм. После сварки возможно небольшое изменение сетки.

2) Максимально допустимый зазор «А» при вращении закрепленной корзинки вокруг центральной оси должен быть 1.0 мм.

Рисунок 2.9.3.-1. - Прибор 1, перемешивающий элемент - корзинка

Размеры указаны в миллиметрах

¹⁾ Материалы не должны адсорбировать испытуемый препарат, взаимодействовать с ним или влиять на него.

²⁾ При использовании крышки в ней должны быть отверстия в количестве, достаточном для установления термометра и отбора проб.

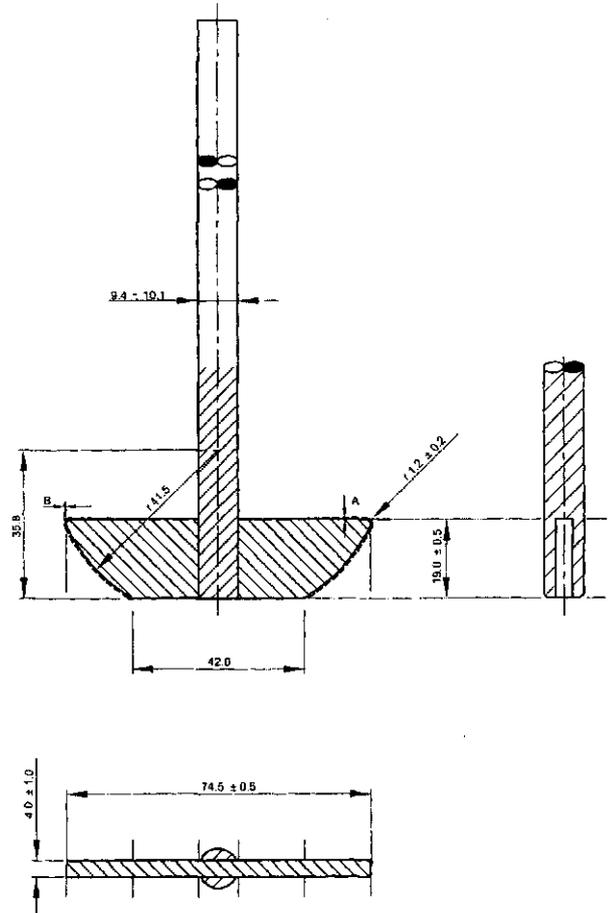
Допускается использование корзинки с золотым покрытием толщиной около 2.5 мкм (0.0001 дюйма). Дозированную единицу помещают в сухую корзинку. Расстояние между внутренней поверхностью дна сосуда и дном корзинки во время испытания поддерживают на уровне 25 ± 2 мм.

Прибор 2 (прибор с лопастью). Используют описанную выше комплектацию Прибора 1, где в качестве перемешивающего элемента устанавливают лопасть, состоящую из собственно лопасти и вала. Вал должен размещаться таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда, и вращаться плавно без существенных колебаний, способных повлиять на результаты испытаний. Центральная вертикальная линия лопасти должна проходить через ось вала так, чтобы нижняя часть лопасти находилась на уровне нижней части вала. Лопасть соответствующей спецификации приведена на Рис. 2.9.3.-2. Расстояние между нижней частью лопасти и внутренней поверхностью дна сосуда в ходе испытания поддерживают на уровне 25 ± 2 мм. Лопасть и вал, изготовленные из металла или подходящего инертного жесткого материала, могут представлять собой цельную конструкцию. Допускается использование приспособления, состоящего из двух разъемных частей, сохраняющихся прочно закрепленными в процессе испытания.

На лопасть и вал может быть нанесено защитное инертное покрытие. Перед вращением лопасти дозированную единицу помещают на дно сосуда. Для предотвращения всплывания к дозированной единице прикрепляют небольшой кусочек инертного материала, например, несколько витков проволочной спирали или приспособление, приведенное на Рис. 2.9.3.-3. Допускается использование других валидированных приспособлений.

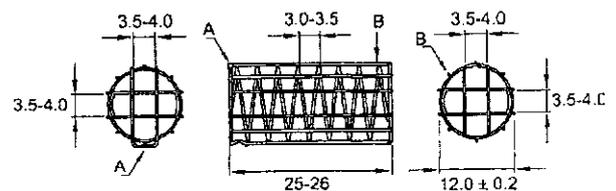
Прибор 3 (цилиндры, совершающие возвратно-поступательные движения). Прибор состоит из набора цилиндрических плоскодонных стеклянных сосудов; набора стеклянных цилиндров, совершающих возвратно-поступательные движения; инертных фитингов (изготовленных из нержавеющей стали типа 316 или другого подходящего материала) и сит, изготовленных из подходящих несорбирующих инертных материалов и сконструированных таким образом, что они закрывают дно и верх цилиндров, совершающих возвратно-поступательные движения; мотора и системы привода, приводящих в вертикальное возвратно-поступательное движение цилиндры в середине сосудов и, при необходимости, перемещающих их горизонтально в разных рядах сосудов. Сосуды частично погружают в водяную баню соответствующего размера, позволяющую поддерживать температуру 37 ± 0.5 °C в

ходе испытания. Составные части прибора, а также окружающая среда, в которой находится прибор, не должны производить существенного движения, колебания или вибрации, выходящих за пределы плавного возвратно-поступательного движения цилиндров.



Различия в размерах А и В должны составлять не более 0.5 мм при вращении вокруг центральной оси. Отклонения могут быть ± 1.0 мм при отсутствии других указаний.

Рисунок 2.9.3.-2. - Прибор 2, перемешивающий элемент - лопасть
Размеры указаны в миллиметрах



А: кислотоустойчивый проволочный зажим
В: кислотоустойчивая проволочная основа

Рисунок 2.9.3.-3. - Альтернативное приспособление для погружения
Размеры указаны в миллиметрах

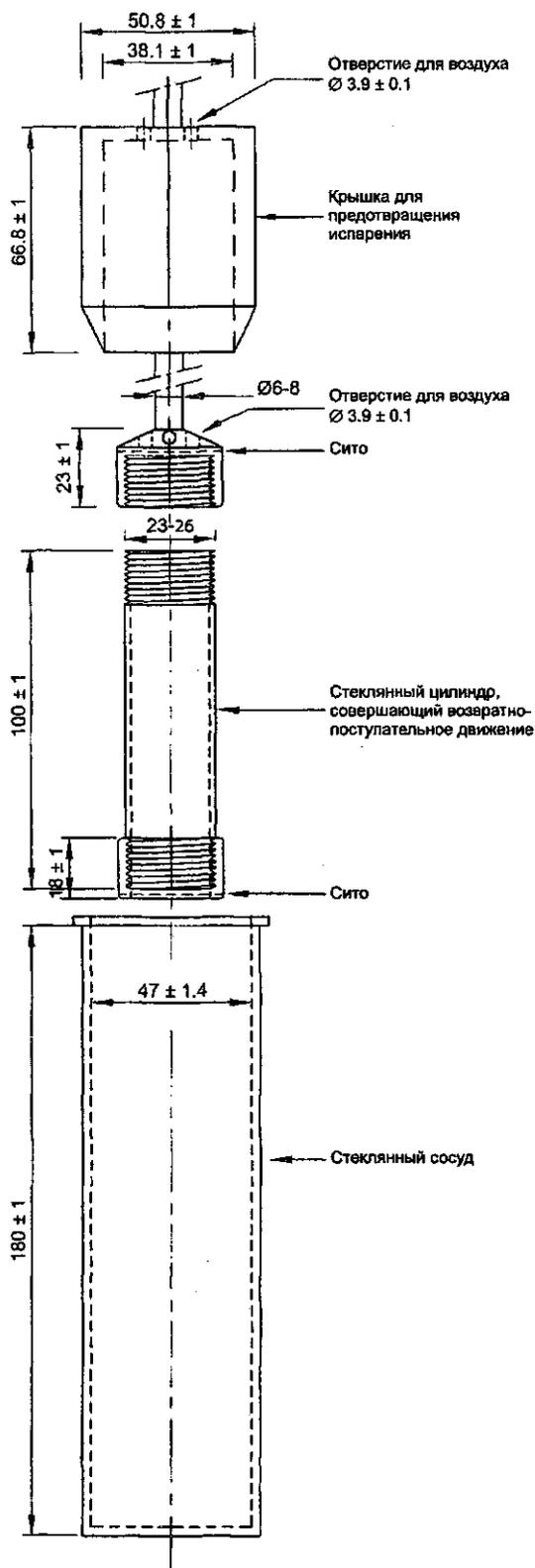


Рисунок 2.9.3.-4. - Прибор 3, стеклянный сосуд и цилиндр, совершающий возвратно-поступательное движение

Размеры указаны в миллиметрах при отсутствии других указаний

Используют прибор с возможностью выбора скорости возвратно-поступательного движения цилиндров и поддержания ее значения в пределах $\pm 5\%$. Целесообразно применение прибора, позволяющего вести наблюдение за испытуемым препаратом и цилиндрами, совершающими возвратно-поступательные движения. Во время испытания сосуды закрывают крышкой во избежание испарения. При отсутствии других указаний в частной статье элементы прибора должны соответствовать размерам, приведенным на Рис. 2.9.3.-4.

Прибор 4 (проточная кювета). Прибор состоит из резервуара и насоса для среды растворения; проточной кюветы; водяной бани для поддержания температуры среды растворения $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Используют кювету размером, указанным в частной статье.

Среду растворения прокачивают вверх через проточную кювету с помощью насоса.

Насос должен иметь диапазон изменения подачи потока от 240 мл/ч до 960 мл/ч со стандартными скоростями 4 мл/мин, 8 мл/мин и 16 мл/мин и обеспечивать постоянство потока с точностью $\pm 5\%$ от номинальной скорости потока; профиль потока должен быть синусоидальным с пульсацией 120 ± 10 пульс/мин. Допускается применение насоса без пульсаций. Процедура испытания с использованием проточной кюветы должна включать характеристику скорости пульсаций и других ее параметров.

Проточную кювету (см. Рис. 2.9.3.-5 и 2.9.3.-6), изготовленную из прозрачного инертного материала, устанавливают вертикально, используя систему фильтров, предотвращающих попадание нерастворившихся частиц из верхней части кюветы. Стандартные диаметры кюветы составляют 12 мм и 22.6 мм; нижний конус обычно заполняют маленькими стеклянными шариками диаметром около одного миллиметра. С целью защиты трубки ввода жидкости на вершине конуса помещают один шарик диаметром около 5 мм. Для особых дозированных форм (см. Рис. 2.9.3.-5 и 2.9.3.-6) возможна установка держателя таблеток. Кювету погружают в водяную баню и поддерживают температуру $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Для фиксации кюветного приспособления в приборе используют зажим и два O-образных кольца. С целью защиты от вибраций, вызываемых насосом, модуль растворения отделяют от насоса. При этом положение насоса не должно быть выше уровня резервуарных сосудов. Соединительные трубки должны быть по возможности короче, изготовлены из подходящего инертного материала, например, из политетрафторэтилена, с внутренним диаметром 1.6 мм и инертными фланцевыми наконечниками.

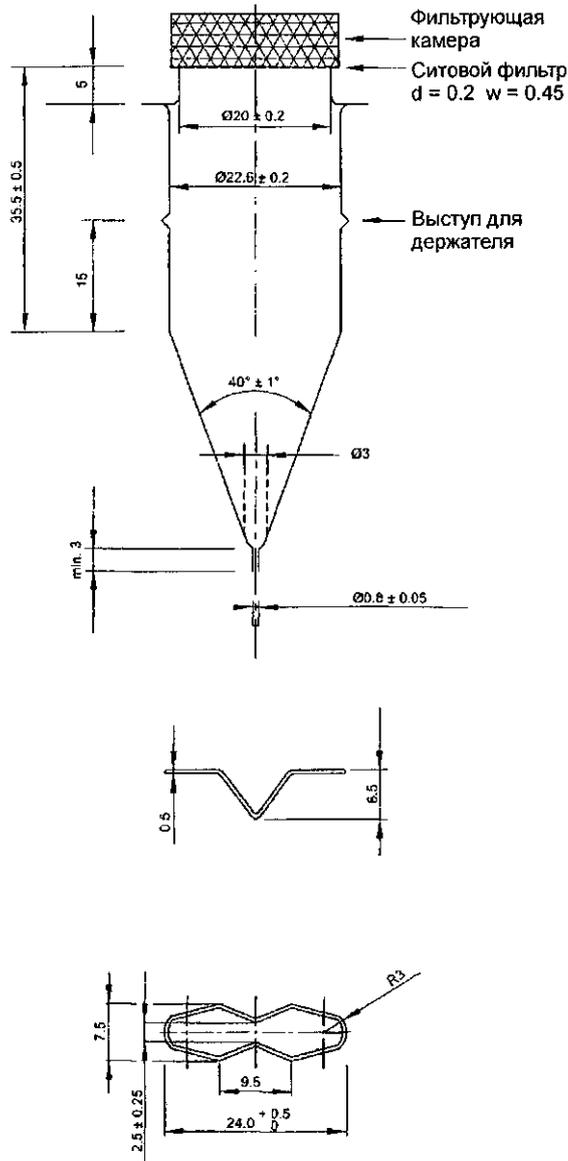


Рисунок 2.9.3.-5. - Прибор 4, большая кювета для таблеток и капсул (вверху), держатель таблеток для большой кюветы (внизу)

Размеры указаны в миллиметрах при отсутствии других указаний

Проверка пригодности прибора. Испытание должно включать установление соответствия размерам и требованиям, приведенным выше. Кроме того, в ходе испытания необходима периодическая проверка таких критических параметров, как объем и температура среды растворения, скорость вращения (Прибор 1 и 2), скорость погружения (Прибор 3) и скорость потока среды (Прибор 4).

Проверку пригодности прибора для испытания на растворение проводят периодически.

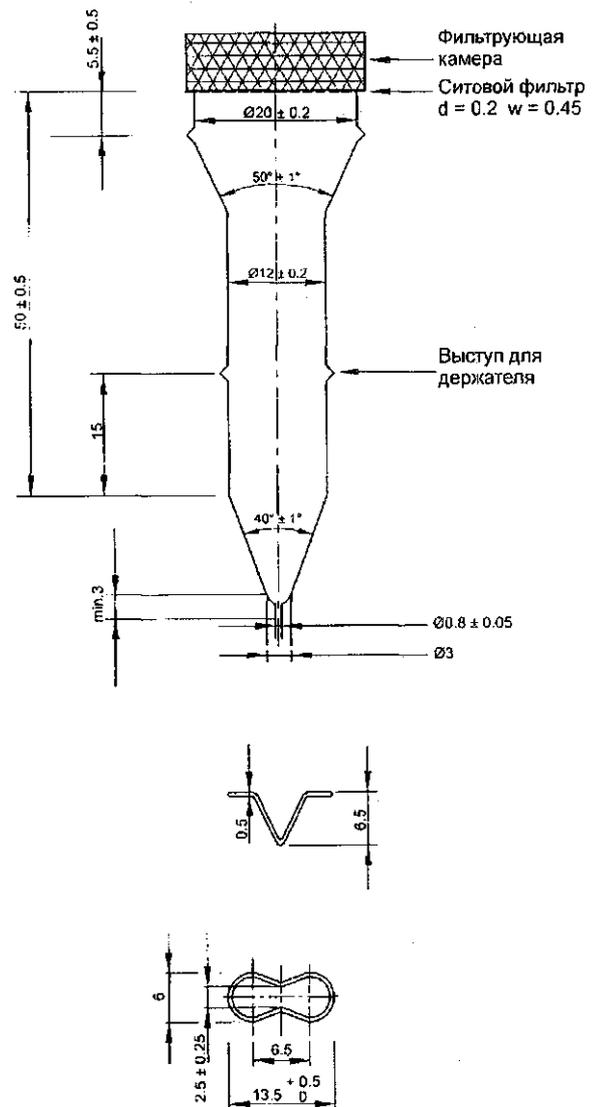


Рисунок 2.9.3.-6. - Прибор 4, маленькая кювета для таблеток и капсул (вверху), держатель таблеток для маленькой кюветы (внизу)

Размеры указаны в миллиметрах при отсутствии других указаний

МЕТОДИКА

ПРИБОРЫ 1 И 2

Твердые дозированные формы с обычным (традиционным) высвобождением

Методика. Указанный объем среды растворения ($\pm 1\%$) помещают в сосуд соответствующего прибора. Собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры $37 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$ и удаляют термометр. Испытание может быть проведено с вставленным термометром, если его результаты идентич-

ны результатам, полученным в испытании без термометра.

Одну дозированную единицу помещают в прибор, избегая при этом образования пузырьков воздуха на ее поверхности. Начинают вращение перемешивающего элемента с заданной скоростью. Отбор проб проводят в указанное время или через интервалы времени из центра между поверхностью среды растворения и верхней частью вращающейся корзинки или лопасти на расстоянии не менее 1 см от стенки сосуда. При необходимости многократного отбора проб, отобранный объем заменяют равным объемом свежей среды растворения, подогретой до температуры 37 °С. При отсутствии необходимости подобной замены, в расчеты вносят поправку на изменение объема среды растворения. В ходе испытания сосуд закрывают и контролируют температуру среды растворения через соответствующие интервалы времени.

Анализ пробы проводят, используя подходящий метод количественного определения^[3]. Повторяют испытание с дополнительными дозированными единицами.

Допускается использование оборудования с автоматизированным отбором проб или другими модификациями при условии идентичности результатов, полученных на модифицированном приборе и приборе, описанном в данном разделе.

Среда растворения. Используют подходящую среду растворения. Измеряют объем при температуре от 20 °С до 25 °С. При использовании в качестве среды растворения буферного раствора, рН устанавливают в пределах 0.05 единиц от указанного значения. Во избежание образования пузырьков, способных повлиять на результаты испытания, растворенные газы должны быть удалены перед испытанием^[4].

Время. Если в спецификации приведено одно значение времени растворения, испытание может быть завершено раньше при условии соответствия требованиям на минимальное количество растворенного вещества. Отбор проб должен проводиться в строго указанное время с точностью $\pm 2\%$.

Твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Испытание проводят аналогично дозированным формам с обычным высвобождением.

Среда растворения. Условия аналогичны приведенным для дозированных форм с обычным высвобождением.

Время. Время испытания, предусматривающее обычно три точки, указывают в часах.

Твердые дозированные формы с отложенным высвобождением

Методика. Используют метод А или метод В.

Метод А

- **Кислотная стадия.** 750 мл 0.1 М кислоты хлороводородной помещают в сосуд и собирают прибор. Среду растворения нагревают до температуры 37 ± 0.5 °С. Одну дозированную единицу помещают в прибор, закрывают сосуд и включают прибор с заданной скоростью. Спустя 2 ч отбирают пробу жидкости и сразу проводят испытание в условиях, описанных для буферной стадии. Анализ пробы проводят подходящим методом количественного определения.

- **Буферная стадия.** Добавление буферного раствора и установление рН среды осуществляют в течение 5 мин. В сосуд прибора, работающего с заданной скоростью, добавляют 250 мл 0.20 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата Р, подогретого до температуры 37 ± 0.5 °С. При необходимости доводят рН раствора до 6.8 ± 0.05 2 М кислотой хлороводородной Р или 2 М раствором натрия гидроксида Р. Испытание продолжают в течение 45 мин или указанного времени. Затем отбирают пробу жидкости и проводят ее анализ подходящим методом количественного определения.

Метод В

- **Кислотная стадия.** 1000 мл 0.1 М кислоты хлороводородной помещают в сосуд и собирают прибор, среду растворения нагревают до температуры 37 ± 0.5 °С. Одну дозированную единицу помещают в прибор, закрывают сосуд и включают прибор с заданной скоростью.

Спустя 2 ч отбирают пробу жидкости и сразу проводят испытание в условиях, описанных для буферной стадии. Анализ пробы выполняют подходящим методом количественного определения.

- **Буферная стадия.** Используют буферный раствор, предварительно подогретый до температуры 37 ± 0.5 °С. Сливают кислоту из сосуда и добавляют 1000 мл фосфатного буферного раствора с

^[3] Испытуемые пробы фильтруют сразу после их отбора при отсутствии других указаний. Используют инертный фильтр, не адсорбирующий действующего вещества и не содержащий экстрагирующихся веществ, способных повлиять на результаты анализа.

^[4] Метод дегазации: нагревают среду растворения до температуры 41 °С при осторожном перемешивании, сразу фильтруют под вакуумом, используя фильтр с размером пор 0.45 мкм или менее, и продолжают перемешивание под вакуумом около 5 мин. Допускается использование другого валидированного метода дегазации.

pH 6,8, приготовленного путем смешивания 0,1 М кислоты хлороводородной и 0,20 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата Р (3:1 об/об) и, при необходимости, доведенного до pH $6,8 \pm 0,05$ 2 М кислотой хлороводородной Р или 2 М раствором натрия гидроксида Р.

Допускается выполнение описанной операции путем изъятия из прибора сосуда с кислотой, замены его другим сосудом, содержащим буферный раствор, и последующего переноса в него дозированной единицы. Испытание продолжают в течение 45 мин или указанного времени. Затем отбирают пробу жидкости и проводят анализ подходящим методом количественного определения.

Время. Время, указанное в испытаниях, должно выдерживаться с точностью $\pm 2\%$ при отсутствии других указаний в частной статье.

ПРИБОР 3

Твердые дозированные формы с обычным (традиционным) высвобождением

Методика. Указанный объем среды растворения ($\pm 1\%$) помещают в каждый сосуд прибора, собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры $37 \pm 0,5$ °С и удаляют термометр. Помещают одну дозированную единицу в каждый цилиндр, совершающий возвратно-поступательные движения, избегая образования воздушных пузырьков на ее поверхности. Затем прибор приводят в действие в соответствии с указаниями. Во время восходящего и нисходящего движения цилиндры проходят полное расстояние 9,9-10,1 см.

В течение указанного интервала времени или в каждом из указанных промежутков времени поднимают цилиндры и отбирают порцию пробы из центра между поверхностью среды растворения и дном каждого сосуда. Анализ пробы проводят соответствующим методом количественного определения. При необходимости повторяют испытание с дополнительными дозированными единицами.

Отобранную для анализа пробу заменяют равным объемом свежей среды растворения, подогретой до температуры 37 °С. При отсутствии необходимости, подобной замены в расчеты вносят поправку на изменение объема среды растворения. В ходе испытания сосуд закрывают и контролируют температуру среды растворения через соответствующие промежутки времени.

Среда растворения. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Прибора 3.

Среда растворения. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с пролонгированным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с пролонгированным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Дозированные формы с отложенным высвобождением

Методика. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с отложенным высвобождением при использовании метода В и Приборов 1 и 2. Для кислотной стадии используют один ряд сосудов, для буферной стадии - следующий ряд сосудов при указанном объеме среды растворения (обычно 300 мл).

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с отложенным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

ПРИБОР 4

Дозированные формы с обычным высвобождением

Методика. Стекланные шарики вносят в указанную кювету. Поверх шариков на проволочный носитель помещают одну дозированную единицу. Собирают фильтрующую головку и фиксируют части прибора с помощью соответствующих зажимов. Для получения заданной скорости потока, измеренной с точностью 5 %, через нижнюю часть кюветы насосом прокачивают среду растворения, подогретую до температуры $37 \pm 0,5$ °С. Элюат собирают фракциями в указанное время, пробы анализируют подходящим методом количественного определения. Испытания повторяют с дополнительными дозированными единицами.

Среда растворения. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Прибора 4.

Среда растворения. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Прибора 4.

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с обычным высвобождением при использовании Прибора 4.

Дозированные формы с отложенным высвобождением

Методика. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с отложенным высвобождением при использовании указанной среды растворения и Приборов 1 и 2.

Время. Условия аналогичны описанным для дозированных форм с отложенным высвобождением при использовании Приборов 1 и 2.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Твердые дозированные формы с обычным высвобождением

Препарат выдерживает испытание, если степень растворения действующего вещества в испытуемых дозированных единицах соответствует требованиям, приведенным в Табл. 2.9.3.-1, при отсутствии других указаний в частной статье. Если полученные результаты не отвечают уровням S_1 или S_2 , испытание продолжают до уровня S_3 . Величина Q - это регламентированная степень растворения действующего вещества, выраженная в процентах от заявленного содержания. Значения степени растворения 5 %, 15 % и 25 %, приведенные в Таблице, рассчитаны от заявленного содержания и имеют ту же размерность, что и Q .

Таблица 2.9.3.-1

Уровень	Количество испытуемых дозированных единиц	Критерии допустимости
S_1	6	Не менее $Q + 5\%$ для каждой единицы.
S_2	6	Среднее значение степени растворения 12 единиц ($S_1 + S_2$) должно быть равно или более Q , не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее $Q - 15\%$.
S_3	12	Среднее значение степени растворения 24 единиц ($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть равно или больше Q , не более двух единиц могут иметь степень растворения менее $Q - 15\%$, не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее $Q - 25\%$.

Таблица 2.9.3.-2

Уровень	Количество испытуемых дозированных единиц	Критерии допустимости
L_1	6	Ни одно индивидуальное значение не должно выходить за установленные пределы; ни одно индивидуальное значение не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания.
L_2	6	Среднее значение степени растворения 12 единиц ($L_1 + L_2$) должно находиться в каждом установленном пределе и составлять величину не менее установленной на момент завершения испытания; ни одно значение не должно превышать каждый установленный предел более, чем на 10 % от заявленного содержания; ни одно значение не должно быть ниже предела, установленного на момент завершения испытания более, чем на 10 % от заявленного содержания.
L_3	12	Среднее значение степени растворения 24 единиц ($L_1 + L_2 + L_3$) должно находиться в установленных пределах и составлять величину не менее установленной на момент завершения испытания; значение степени растворения не более двух из 24 единиц может превышать каждый установленный предел более, чем на 10 % от заявленного содержания; значение степени растворения не более двух из 24 единиц может быть ниже величины, установленной на момент завершения испытания более, чем на 10 % от заявленного содержания; ни одно значение не должно превышать каждый установленный предел более, чем на 20 % от заявленного содержания или каждое значение не должно быть ниже, установленного на момент завершения испытания более, чем на 20 % от заявленного содержания.

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Препарат выдерживает испытание, если степень растворения действующего вещества в испытуемых дозированных единицах соответствует требованиям, приведенным в Табл. 2.9.3.-2, при отсутствии других указаний в частной статье. Если полученные

результаты не соответствуют уровням L_1 или L_2 , испытание продолжают до уровня L_3 . Пределы степени растворения действующего вещества выражают в процентах от заявленного содержания. Пределы охватывают каждое значение Q_i - степень растворения на указанный момент времени. При указании более одного предела критерии допустимости относят к каждому индивидуальному пределу.

Дозированные формы с отложенным высвобождением

Кислотная стадия. Препарат выдерживает испытание, если степень растворения действующего вещества в испытуемых дозированных единицах соответствует требованиям, приведенным в Табл. 2.9.3.-3, при отсутствии других указаний в частной статье. Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты обеих (кислотной и буферной) стадий не отвечают требованиям предыдущих уровней.

Таблица 2.9.3.-3

Уровень	Количество испытуемых дозированных единиц	Критерии допустимости
A_1	6	Ни одно индивидуальное значение степени растворения не должно превышать 10 %.
A_2	6	Среднее значение степени растворения 12 единиц ($A_1 + A_2$) не должно превышать 10 %, ни одна дозированная единица не должна иметь степень растворения более 25 %.
A_3	12	Среднее значение степени растворения 24 единиц ($A_1 + A_2 + A_3$) не должно превышать 10 %, ни одна дозированная единица не должна иметь степень растворения более 25 %.

Буферная стадия. Препарат выдерживает испытание, если степень растворения действующего вещества в испытуемых дозированных единицах соответствует требованиям, приведенным в Табл. 2.9.3.-4, при отсутствии других указаний в частной статье. Испытание продолжают до третьего уровня, если полученные результаты обеих (кислотной и буферной) стадий не отвечают требованиям предыдущих уровней. Значение Q , приведенное в Табл. 2.9.3.-4, должно составлять не менее 75 % при отсутствии других указаний. Величина Q - регламентированная степень растворения действующего вещества на обеих (кислотной и буферной) стадиях, выраженная

в процентах от заявленного содержания. Значения степени растворения 5 %, 15 % и 25 %, приведенные в Таблице, рассчитаны от заявленного содержания и имеют ту же размерность, что и Q .

Таблица 2.9.3.-4

Уровень	Количество испытуемых дозированных единиц	Критерии допустимости
B_1	6	Не менее $Q + 5 \%$ для каждой единицы.
B_2	6	Среднее значение степени растворения 12 единиц ($B_1 + B_2$) должно быть равно или более Q , не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее $Q - 15 \%$.
B_3	12	Среднее значение степени растворения 24 единиц ($B_1 + B_2 + B_3$) должно быть равно или более Q , не более двух единиц могут иметь степень растворения менее $Q - 15 \%$, не должно быть ни одной единицы со степенью растворения менее $Q - 25 \%$.

Следующий раздел приведен в качестве информации

Указания для проведения испытания «Растворение»

При определении степени растворения действующего(его) вещества(а) в твердых дозированных формах необходимо указывать:

- применяемый прибор; в случае использования прибора с проточной кюветой - тип проточной кюветы;
- состав, объем и температуру среды растворения;
- скорость вращения или потока среды растворения;
- время, метод отбора и количество пробы или условия непрерывного контроля;
- метод количественного определения;
- критерий допустимости.

Выбор применяемого прибора зависит от физико-химических характеристик дозированной формы. При использовании больших количеств среды растворения, обеспечивающих полноту высвобождения, или необходимости изменения pH, целесообразно использование прибора с проточной кюветой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ИСПЫТАНИЯ

Применение приборов с корзинкой, лопастью или цилиндров, совершающих возвратно-поступательные движения, как правило, основано на принципе достижения полноты высвобождения, то есть испытание проводят в условиях, когда растворенное вещество не оказывает существенного модифицирующего влияния на скорость растворения остатка. Обычно такие условия предусматривают использование объема среды растворения, превышающего не менее, чем в 3-10 раз объем насыщения.

Как правило, в качестве среды растворения используют водные среды. Состав среды выбирают в зависимости от физико-химических характеристик действующего(их) и вспомогательного(их) веществ в организме после ее введения. К таким характеристикам в большей степени относятся рН и ионная сила среды растворения.

Значение рН среды растворения обычно устанавливают между 1 и 8. Возможно использование более высоких значений рН при условии их обоснованности. Низкие значения рН кислой среды создают обычно с помощью 0.1 М кислоты хлороводородной. Рекомендуемые среды растворения приведены ниже.

Воду в качестве среды растворения используют лишь в том случае, если изменение рН не влияет на характеристики растворения.

В особых случаях среда растворения может содержать ферменты, поверхностно-активные вещества, другие неорганические и органические вещества. Для испытания препаратов, содержащих плохо растворимые в воде действующие вещества, возможно использование модифицированной среды растворения. В этом случае рекомендовано применение низких концентраций поверхностно-активных веществ и исключение органических растворителей.

На результаты испытания могут повлиять газы, растворенные в среде растворения. Подобное влияние в значительной степени проявляется при использовании приборов с проточной кюветой, что обязательно требует дегазации среды растворения во избежание попадания пузырьков газа в кювету. Наиболее подходящим методом дегазации является следующий: среду растворения при осторожном

перемешивании нагревают до температуры 41 °С, сразу фильтруют под вакуумом, используя фильтр с размером пор 0.45 мкм или менее, продолжают интенсивное перемешивание под вакуумом около 5 мин. Допускается использование других методов дегазации.

При использовании приборов с корзинкой или лопастью объем среды растворения, как правило, составляет 500-1000 мл. Скорость перемешивания обычно задают от 50 об/мин до 100 об/мин; при этом ее значение не должно превышать 150 об/мин.

Для приборов с проточной кюветой скорость потока жидкости обычно устанавливают от 4 мл/мин до 50 мл/мин.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ

Обычно используют следующие среды растворения.

Таблица 2.9.3.-5. - Примеры сред растворения

рН	Среда растворения
рН 1.0	HCl
рН 1.2	NaCl, HCl
рН 1.5	NaCl, HCl
рН 4.5	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
рН 5.5 и 5.8	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
рН 6.8	Фосфатный буферный раствор
рН 7.2 и 7.5	Фосфатный буферный раствор

Состав и приготовление указанных сред приведены ниже.

Среда, содержащая кислоту хлороводородную

- 0.2 М кислота хлороводородная,

- 0.2 М раствор натрия хлорида: 11.69 г натрия хлорида *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Для приготовления среды с указанным значением рН 250.0 мл 0.2 М раствора натрия хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, добавляют указанный объем 0.2 М кислоты хлороводородной и доводят объем раствора водой *P* до 1000.0 мл (см. Табл. 2.9.3.-6.).

Таблица 2.9.3.-6. - Среда, содержащая кислоту хлороводородную

рН	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
HCl (мл)	425.0	336.0	266.0	207.0	162.0	130.0	102.0	81.0	65.0	51.0	39.0

Допускается использование калия хлорида вместо натрия хлорида.

Ацетатные буферные растворы

- 2 М раствор кислоты уксусной. 120.0 г кислоты уксусной ледяной Р доводят водой Р до объема 1000.0 мл.

- Ацетатный буферный раствор с рН 4.5. 2.99 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, добавляют 14.0 мл 2 М раствора кислоты уксусной и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

- Ацетатный буферный раствор с рН 5.5. 5.98 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, добавляют 3.0 мл 2 М раствора кислоты уксусной и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

- Ацетатный буферный раствор с рН 5.8. 6.23 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, добавляют 2.1 мл 2 М раствора кислоты уксусной и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

Фосфатные буферные растворы

Для приготовления буферных растворов с указанными значениями рН 250.0 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, добавляют указанный объем 0.2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл (см. Табл. 2.9.3.-7.).

Таблица 2.9.3.-7. Фосфатные буферные растворы

рН	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6	6.8
NaOH (мл)	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0	112.0
рН	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
NaOH (мл)	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

Другие фосфатные буферные растворы

- Фосфатный буферный раствор с рН 4.5. 13.61 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 750 мл воды Р, при необходимости устанавливают рН (2.2.3) 0.1 М раствором натрия гидроксида или 0.1 М кислотой хлороводородной и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

- Фосфатный буферный раствор с рН 5.5 Р.

- Фосфатный буферный раствор с рН 6.8 Р1.

- Буферный раствор с рН 7.2 Р.

- 0.33 М фосфатный буферный раствор с рН 7.5 Р.

Искусственная кишечная жидкость с рН 6.8

Смешивают 250.0 мл раствора, содержащего 6.8 г калия дигидрофосфата Р, 77.0 мл 0.2 М раствора

натрия гидроксида и 500 мл воды Р. Добавляют 10.0 г порошка панкреатина Р, при необходимости устанавливают рН (2.2.3) и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

Искусственный желудочный сок

2.0 г натрия хлорида Р и 3.2 г порошка пепсина Р растворяют в воде Р. Добавляют 80 мл 1 М кислоты хлороводородной и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл. Допускается при необходимости исключение порошка пепсина.

Увеличение рН

Для испытаний, предусматривающих увеличение рН, возможно использование одной из нижеприведенных последовательностей:

Время (ч)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
рН	1.0							
рН	1.2	6.8						
рН	1.2	2.5	4.5	7.0	7.5			
рН	1.5	4.5			7.2			

Для достижения указанных значений рН возможен любой из приведенных способов:

- замена одного буферного раствора на другой (полная замена);

- замена половины объема исходной среды на буферный раствор с большим значением рН (половинная замена): исходный раствор с рН 1.2 и второй раствор, представляющий собой фосфатный буферный раствор с рН 7.5;

- добавление к исходному раствору с рН 1.5 порошковой смеси, содержащей трис(гидроксиэтил)аминометан Р и натрия ацетат безводный Р для получения раствора с рН 4.5, а затем такое же количество порошковой смеси для получения раствора с рН 7.2 в соответствии с нижеследующим описанием:

- кислота хлороводородная с рН 1.5: 2 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р, добавляют 31.6 мл кислоты хлороводородной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл;

- буферный раствор с рН 4.5. Смешивают 2.28 г трис(гидроксиэтил)аминометана Р с 1.77 г натрия ацетата безводного Р. Полученную смесь растворяют в кислоте хлороводородной с рН 1.5, приготовление которой приведено выше;

- буферный раствор с рН 7.2. Смешивают 2.28 г трис(гидроксиэтил)аминометана Р с 1.77 г натрия ацетата безводного Р. Полученную смесь растворяют в буферном растворе с рН 4.5, приготовление которого приведено выше.

Для непрерывной смены рН возможно использование проточной кюветы.

КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

В зависимости от назначения метода испытания качество конструкции является важным аспектом квалификации оборудования для испытания на растворение *in vitro*. Необходимо избегать любых неисправностей оборудования, вызывающих механические дефекты, например, вибрации или встряхивания.

Квалификация оборудования для испытания на растворение должна учитывать размеры и допуски к ним. В ходе использования приборов необходимо периодически контролировать критические параметры испытания, такие как температура и объем среды растворения, скорость вращения или скорость потока жидкости, а также процесс отбора проб и правильность выполнения методики.

Эксплуатационные качества оборудования для испытания должны контролироваться путем испытания продуктов сравнения, чувствительных к гидродинамическим условиям. Такие испытания могут выполняться периодически или постоянно сравнением результатов с другими лабораториями. В процессе испытания необходимо проводить критический осмотр и наблюдения, что особенно важно для обоснования выпадающих результатов.

Валидацию автоматизированных систем как отбора проб, так и аналитической части, или приготовление среды растворения и выполнение испытания необходимо проводить правильно, точно, избегая загрязнений при разведении, переносе, очистке и приготовлении образцов или растворителей.

СПЕЦИФИКАЦИИ ИСПЫТАНИЯ НА РАСТВОРЕНИЕ ОРАЛЬНЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

Растворение выражают величиной Q (степень растворения), представляющей собой количество растворенного действующего вещества в процентах от заявленного содержания.

Дозированные формы с обычным высвобождением

Величина Q должна составлять 75 % при отсутствии других указаний. В большинстве случаев при проведении испытания в надлежащих условиях 75 % действующего вещества растворяется в течение 45 мин. Обычно указывают один предел, соответствующий растворению большей части действующего вещества в течение установленного периода времени. При более длительном времени высвобождения могут быть указаны пределы при двух интервалах времени.

Дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Спецификация разработчика на растворение дозированных форм с пролонгированным высвобождением обычно предусматривает наличие трех или более контрольных точек. Первая точка спецификации предназначена для контроля непредвиденно быстрого высвобождения действующего вещества («понижение дозы»). С этой целью устанавливают период испытания, обычно соответствующий степени растворения от 20 % до 30 %. Вторая точка спецификации определяет профиль растворения и соответствует 50 % высвобождения. Конечная точка спецификации предназначена для контроля почти полного высвобождения и подразумевает растворение более 80 % количества действующего вещества.

Дозированные формы с отложенным высвобождением

Растворение действующего(его) веществ(а) из дозированных форм с отложенным высвобождением может происходить частично или полностью соответственно разработанному составу при испытании в разных средах растворения, например, в условиях увеличения pH, что требует определения характеристик растворения в каждом случае.

Дозированные формы, нерастворимые в желудочном соке, требуют не менее двух точек спецификации в последовательных испытаниях и две разные спецификации в параллельных испытаниях. В последовательном испытании одну точку спецификации устанавливают через 1 ч или 2 ч в кислой среде, вторую точку - при установленном периоде времени в соответствующем буферном растворе (предпочтительно с pH 6.8). Величина Q должна составлять 75 % при отсутствии других указаний.



Нормы растворения характеризуют степень растворения Q и скоростью растворения W .

Скорость растворения представляет собой количество действующего вещества в процентах от заявленного содержания, растворенного за указанный период времени, или степень растворения, достигнувшую за указанный период времени.

2.9.33. ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ И ЧАСТИЧНО КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ТВЕРДЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОВСКОЙ ПОРОШКОВОЙ ДИФРАКТОМЕТРИИ (РПД)

Каждая кристаллическая фаза вещества дает характерную картину рентгеновской дифракции.

Рентгеновские дифрактограммы получают для беспорядочно ориентированных кристаллических порошков, состоящих из кристаллитов или фрагментов кристалла конечных размеров. Полученная дифрактограмма порошка включает три типа информации:

- угловое положение дифракционных линий (зависящее от геометрии и размера элементарной ячейки);
- интенсивность дифракционных линий (зависящая, главным образом, от типа атомов и их взаимного расположения, ориентации кристаллитов в образце);
- профили дифракционных линий (зависящие от разрешающей способности инструментальной техники, размеров кристаллитов, деформации и толщины образца).

Экспериментально полученные угловые положения и интенсивности линий используют как для качественного фазового анализа (например, идентификация кристаллических фаз), так и количественного фазового анализа кристаллических материалов. Проводят также оценку аморфных и кристаллических фракций в образце⁶⁹.

Кроме того, анализ расширения профиля линий позволяет определять размер кристаллита (когерентно рассеивающие домены) и микродеформации.

Преимуществом метода рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) в сравнении с другими методами анализа является его способность не разрушать природу материала (пробоподготовка обычно ограничивается лишь измельчением для получения беспорядочно ориентированного образца). Исследования с помощью данного метода также проводят в условиях *in situ*, не зависящих от окружающей среды, например, при низких или высоких температурах и влажности.

СУЩНОСТЬ

Рентгеновская дифракция является результатом взаимодействия рентгеновских лучей с электронными оболочками атомов. В результате рассеяния рентгеновских лучей возникает интерференция, зависящая от расположения атомов.

Интерференция влияет на строение вещества, если разность между двумя отраженными рентгеновскими лучами составляет целое число длин волн. Данное избирательное условие описывается уравнением (законом) Брэгга (см. Рис. 2.9.33.-1):

Длина волны λ рентгеновских лучей имеет тот же порядок значений, что и расстояние между последовательными плоскостями кристаллической решетки d_{hkl} (межплоскостное расстояние d). Величина θ_{hkl} - угол между падающим лучом и семейством плоскостей решетки, $\sin \theta_{hkl}$ обратно пропорционален межплоскостному расстоянию d .

Направление и межплоскостное расстояние по отношению к осям элементарной ячейки определяются индексами Миллера $\{hkl\}$.

Индексы представляют собой наименьшее целое число отрезков, на которые плоскость делит оси элементарной ячейки. Постоянная решетки определяется отрезками a , b , c и углами между ними α , β и γ .

Межплоскостное расстояние для набора параллельных плоскостей hkl обозначают d_{hkl} . Каждое такое семейство плоскостей показывает более высокий порядок дифракции, если величины d для соответствующих семейств плоскостей nh , nk , nl уменьшаются на фактор $1/n$ (n - целое число: 2,3,4 и т.д.).

Каждый набор плоскостей имеет соответствующий угол отражения Брэгга θ_{hkl} (при определенной длине волны λ).

Образец порошка считают поликристаллическим, если для любого угла θ_{hkl} в ориентации имеются кристаллиты, вызывающие дифракцию согласно закону Брэгга⁷⁰. Для заданной длины волны рентгеновского излучения положения пиков отражения (линии, отражения или отражения Брэгга) являются характеристическими для кристаллической решетки (межплоскостное расстояние d); их теоретические интенсивности зависят от состава кристаллографической элементарной ячейки (природы и положе-

⁶⁹ Метод РПД находит применение и в других областях, например, для исследования кристаллических фармацевтических субстанций: установление и уточнение кристаллической структуры, определение кристаллографической чистоты кристаллических фаз и характеристик кристаллографического материала и т.д. Применение метода РПД в указанной области не описано в данной статье.

⁷⁰ Идеальный порошок для дифракционных испытаний содержит значительное количество небольших беспорядочно ориентированных сферических кристаллитов (когерентно дифрагирующие кристаллические домены). При достаточном их количестве всегда имеется такое число ориентированных кристаллитов, которое позволяет получать воспроизводимые дифрактограммы. Для точного измерения интенсивности дифрагированного рентгеновского излучения целесообразно использование кристаллитов размером 10 мкм или менее в зависимости от характеристик образца (абсорбция рентгеновского излучения, форма и т.д.) и геометрии дифрактометрии.

ния атомов), а профили линий - от совершенства и размеров кристаллической решетки. При данных условиях дифракционный пик имеет конечную интенсивность, зависящую от взаимного расположения атомов, типа атомов, теплового движения и дефектов структуры, а также от инструментальных характеристик.

Основными характеристиками профилей дифракционных линий являются значения 2θ , высота пика, площадь пика и форма (характеризуется, например, шириной пика или асимметрией, аналитической функцией, эмпирической репрезентативностью). Примеры порошковых рентгенограмм, полученных для пяти различных твердых фаз вещества⁸⁹, показаны на рисунке 2.9.33.-2.

Рентгеновская дифракция в эксперименте дает более или менее однородный фон, на который и происходит наложение дифракционных пиков. Помимо подготовки образца на создание фона оказывают воздействие другие факторы, например, помехи от держателя образца, диффузное рассеяние от воздуха и оборудования, инструментальные параметры (шум детектора, общее излучение рентгеновской трубки и т.д.). Отношение пика к фону увеличивают путем понижения фона и увеличения продолжительности времени экспозиции.

АППАРАТУРА

Средства измерения. Опыты по измерению рентгеновской дифрактометрии обычно проводят с помощью порошковых дифрактометров или порошковых камер.

Порошковый дифрактометр, как правило, состоит из пяти основных частей:

- источника рентгеновского излучения;
- оптической системы падающего пучка излучения, осуществляющей его монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и/или фокусировку;
- гониометра;
- оптической системы дифрагированного пучка излучения, осуществляющей его монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и фокусировку или параллелизацию;
- детектора.

Для дифрактометрии необходимы также системы

сбора и обработки данных, обычно входящие в комплект оборудования.

В зависимости от цели анализа (идентификация фаз, количественный фазовый анализ, определение параметров решетки и т.д.) требуются различные инструментальные конфигурации РПД и режимы выполнения эксперимента. Простейшими приборами, используемыми для исследования порошковых образцов, являются порошковые камеры. Обычно используют три доступных типа камер - фокусирующие камеры Дебая-Шеррера, Гандольфи и Гинье. Замена фотопленок, ранее использовавшихся в качестве способа регистрации в фотонных детекторах, привело к разработке дифрактометров, в которых геометрическая конструкция рентгенооптической системы основана не на фокусировании, а парафокусировании, например, устройство Брэгга-Брентано. В настоящее время наибольшее распространение получила конфигурация парафокусирования Брэгга-Брентано, описание которой приведено ниже.

Конструкция позволяет обеспечить горизонтальную $\theta/2\theta$ -геометрию или вертикальную θ/θ -геометрию. В обоих случаях падающий пучок рентгеновского излучения образует с плоскостью образца угол θ , а с направлением дифрагированного пучка - угол 2θ . Рентгенооптическая схема представлена на рисунке 2.9.33.-3. Расходящийся пучок лучей из рентгеновской трубки (первичный пучок), проходя через плоскопараллельный коллиматор и щель, ограничивающую их расхождение, облучает плоскую поверхность образца. Лучи, преломленные на угол 2θ ориентированными кристаллитами образца, фокусируются на приемной щели. Другой набор деталей, состоящий из плоскопараллельного коллиматора и рассеивающей щели, располагают впереди или позади приемной щели. Фокус трубки и приемная щель находятся на равных расстояниях от оси гониометра. Кванты рентгеновского излучения подсчитываются радиационным детектором (обычно сцинтилляционный счетчик, газовый пропорциональный счетчик) или позиционно-чувствительным, или твердофазным детектором. Приемная щель и детектор, соединенные друг с другом, двигаются по касательной к фокусному кругу. При $\theta/2\theta$ -сканировании гониометр вращает образец вокруг одной и той же оси, что и у детектора, но с меньшей в два раза скоростью ($\theta/2\theta$ -перемещение). При этом поверхность

⁸⁹ Данные рентгенограммы получены на дифрактометре Siemens D500 (геометрия Брэгга-Брентано) с использованием монохроматического $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения ($\lambda = 0.1540598$ нм), отделенного от падающего пучка монохроматором с асимметрическим фокусированием - кристаллом, покрытым германием (короткое фокусное расстояние 124 нм, длинное фокусное расстояние 216 нм). Регистрация сигнала проведена с помощью сцинтилляционного детектора. Для уменьшения эффекта, связанного с прозрачностью образца, тонкий слой порошка нанесен на пластинку из ориентированного кристалла кремния. Контроль настройки дифрактометра осуществлен с помощью ООI-отражений от фторфлогопитовой слюды (NIST SRM 675). За нулевую погрешность принято отклонение менее 0.01° (2θ). Разрешающая способность прибора 0.065° (2θ) при 40° (2θ) и в два раза больше при 130° (2θ). Для каждой фазы дифрактограмма сканирована с одинаковой длиной шага 0.02° (2θ), но с различным фиксированным временем импульса (форма А - 30 с; форма В - 48 с; форма С - 48 с; форма D - 40 с; аморфная фаза - 10 с).

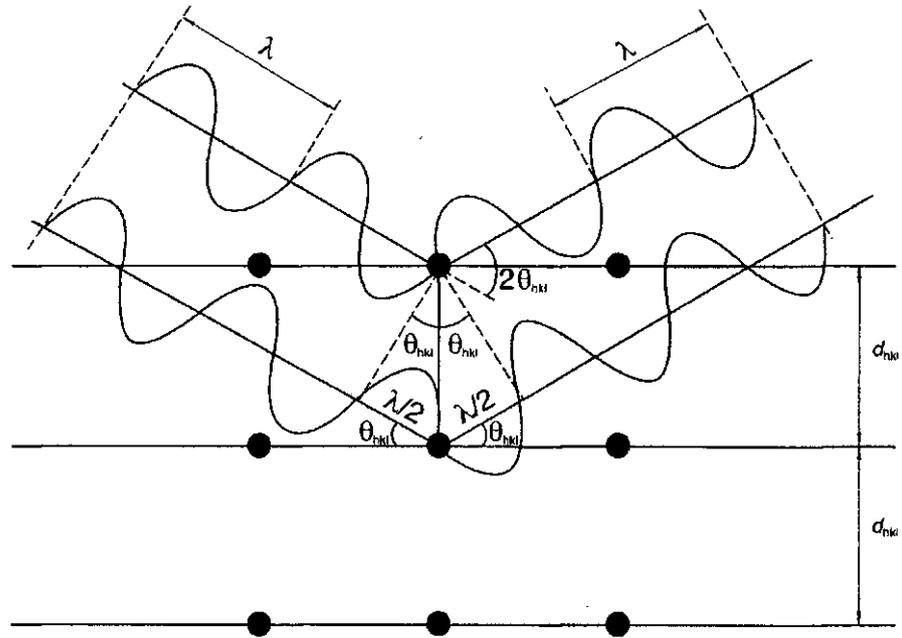


Рисунок 2.9.33.1. - Дифракция рентгеновского излучения кристаллом по закону Брэгга

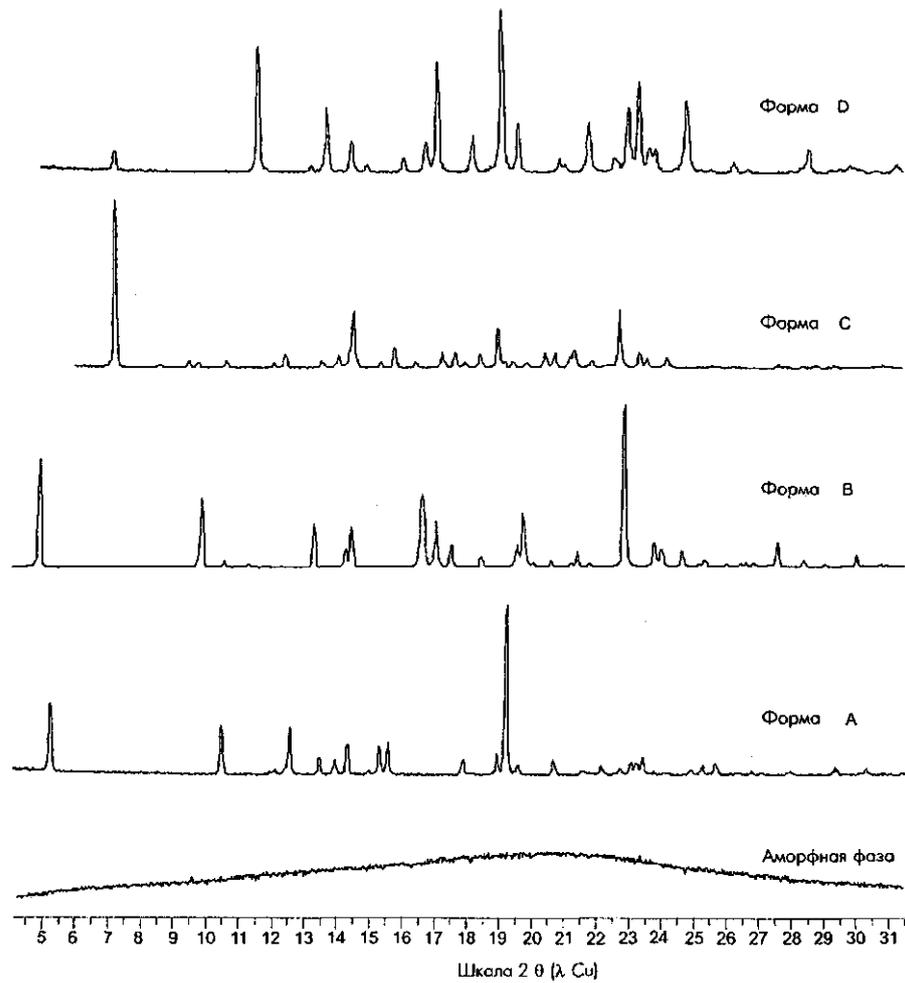
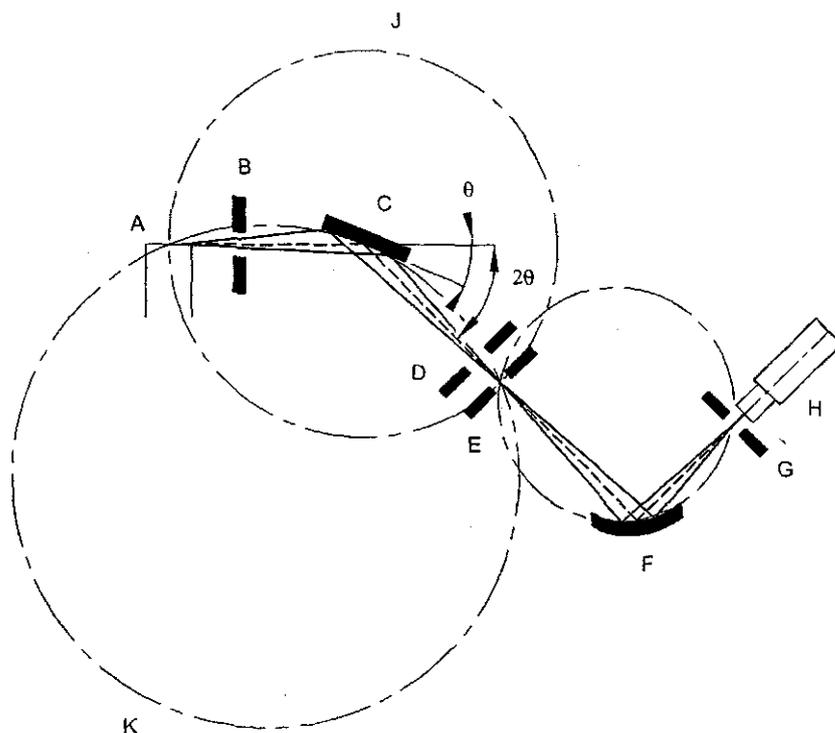


Рисунок 2.9.33.-2. - Порошковые рентгенограммы пяти различных твердых фаз вещества (с нормализованными интенсивностями)



A - рентгеновая трубка

B - щель, ограничивающая расхождение

C - образец

D - антидиффузная щель

E - приемная щель

F - монохроматор

G - детектор приемной щели

H - детектор

J - круг дифрактометра

K - фокусный круг

Рисунок 2.9.33.3.- Геометрия парафокусирования Брэгга-Брентано

образца располагается по касательной к фокусному кругу. Плоскопараллельный коллиматор ограничивает осевое расхождение пучка и, следовательно, частично контролирует форму профиля дифрагированной линии.

Дифрактометр Брэгга-Брентано также используют в режиме трансмиссии. Достоинством данной технологии является уменьшение эффектов, обусловленных преимущественной ориентацией кристаллитов. Для небольших количеств образца также используют капилляр толщиной 0.5-2 мм.

Рентгеновское излучение. Рентгеновские лучи возникают при бомбардировке металлического анода электронами, испускаемыми при термоионном эффекте и ускоряемыми в сильном электрическом поле (с использованием высоковольтного генератора). Большая часть кинетической энергии электронов преобразуется в теплоту, которая ограничивает мощность трубки и требует эффективного охлаждения анода. С помощью вращающихся анодов и рентгеновской оптической системы достигают 20-30-кратного увеличения интенсивности излучения. Кроме того, рентгеновские фотоны получают на крупных установках (синхротронах).

Спектр, испускаемый рентгеновской трубкой при достаточном ее напряжении, состоит из непрерывного фона полихроматического излучения и дополнительного характеристического излучения, зависящего от типа анода. В опытах с рентгеновской дифракцией используют лишь характеристическое излучение. Главными источниками излучения для рентгеновской дифракции являются вакуумные трубки с анодами, изготовленными из меди, молибдена, железа, кобальта или хрома; медные, молибденовые или кобальтовые аноды, в основном, используют для органических веществ (кобальтовые аноды предпочтительны для отсеивания определенных рентгеновских линий). Выбор излучения зависит от абсорбционных характеристик образца и возможной флуоресценции присутствующих в нем атомов. Длины волн, используемых в порошковой дифракции, обычно соответствуют K_{α} -излучению анода. Для устранения других компонентов спектра пучок рентгеновского излучения должен быть монохроматическим. Монохроматичность излучения достигается благодаря применению K_{β} -фильтров, то есть металлических фильтров с областью абсорбции между K_{α} - и K_{β} -длинами волн, излучаемых трубкой.

Обычно K_{β} -фильтры помещают между рентгеновской трубкой и образцом. Другим, более распространенным способом получения монохроматического рентгеновского излучения является применение большого монохроматического кристалла (монохроматор). Кристалл, располагаясь впереди или позади образца, преломляет характеристические пики рентгеновского излучения (K_{α} и K_{β}) под различными углами, обеспечивая вход лишь одного из них в детектор. Возможно также разделение $K_{\alpha 1}$ - и $K_{\alpha 2}$ -излучения с помощью специализированных монохроматоров. Однако получение монохроматического излучения с помощью фильтра или монохроматора сопровождается потерей его интенсивности. Альтернативным способом разделения K_{α} - и K_{β} -излучений является применение изогнутых рентгеновских зеркал, позволяющих осуществлять одновременную монохроматизацию, фокусирование или параллелизацию рентгеновского излучения.

РАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА. Облучение любой части человеческого тела рентгеновскими лучами опасно для здоровья. В связи с этим при использовании рентгеновского оборудования необходимо применение соответствующих мер предосторожности для защиты оператора и окружающих. Рекомендуемые меры радиационной защиты на практике, а также предельные значения уровня рентгеновского облучения должны быть установлены национальным законодательством каждой страны. При отсутствии официальных правил или рекомендаций в стране необходимо выполнение рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите.

ПОДГОТОВКА И УСТАНОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Подготовка образца порошкообразного вещества и его установление в держатель представляют собой критические этапы во многих аналитических методах, в частности, в методе РПД, ввиду существенного влияния на качество результатов^[9]. Основные источники ошибок, обусловленные указанными факторами, приводятся ниже для средств измерений, используемых в парафокусной геометрии Брэгга-Брентано.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Обычно морфология многих кристаллических частиц в образце такова, что при его установлении в держателе они проявляют некоторую степень преиму-

щественной ориентации. Наглядным примером являются игольчатые или пластинчатые кристаллы, в которых уменьшение размеров приводит к более мелким иглам или пластинкам. Преимущественная ориентация в образце влияет на интенсивность отражений, усиливая или уменьшая ее в сравнении с интенсивностью отражения от полностью неупорядоченного образца. Для достижения неупорядоченности (и, следовательно, минимизации преимущественной ориентации) возможно использование нескольких способов, наилучшим и простейшим из которых является последующее уменьшение размеров частиц. Оптимальное число кристаллитов зависит от геометрии дифрактометра, его разрешающей способности и ослабления пучка рентгеновского излучения. При идентификации фаз удовлетворительные результаты в ряде случаев достигаются при размере частиц более 50 мкм. Для количественного фазового анализа оптимальными являются образцы, содержащие кристаллиты с размером менее 10 мкм. Однако чрезмерное измельчение (примерно менее 0.5 мкм) может привести к расширению спектральной линии и к таким значительным изменениям в образце, как:

- загрязнение образца частицами от измельчающих инструментов (ступка, пестик, шарики и т.д.);
- уменьшение степени кристалличности;
- твердофазный переход в другую полиморфную модификацию;
- химическое разложение;
- появление внутреннего напряжения;
- твердофазные реакции.

В связи с изложенным выше целесообразно сравнение дифрактограмм исходных образцов и полученных из них измельченных образцов. При сходстве порошковых дифрактограмм в обоих случаях измельчение не требуется.

При содержании в образце более чем одной фазы и применении процедуры просеивания возможно изменение состава образца.

УСТАНОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Влияние смещения образца. Смещение поверхности образца на расстояние D относительно оси вращения дифрактометра приводит к неизбежным систематическим ошибкам, в результате которых происходит смещение $D \cdot \cos\theta$ ^[10] в 2θ положениях (обычно порядка 0.01° в 2θ при малых углах с $\cos\theta \approx 1$ при $D = 15$ мкм) и асимметричное расширение профиля в направлении меньших величин

^[9] Аналогично, изменения могут иметь место в процессе получения данных при испытании неуровновешенных образцов (температура, влажность).

^[10] Смещение установленного нулевого значения гониометра является результатом постоянного смещения 2θ -линии во все наблюдаемые положения, то есть в данном случае происходит преобразование полной дифрактограммы путем перевода Z° в 2θ .

2θ. Использование подходящего внутреннего стандарта позволяет обнаружить и скорректировать наблюдаемый эффект наряду с эффектом, возникающим вследствие прозрачности образца. Указанное явление представляет собой основной источник ошибок в результатах, полученных на тщательно настроенных дифрактометрах.

Влияние толщины и прозрачности. При использовании в режиме отражения метод РПД предпочтительно применяют для образцов «бесконечной толщины». Это значит, что при данном ослаблении массы и плотности образца, а также данном диапазоне углов дифракции интенсивность дифракции с обратной стороны образца незначительна. В количественном фазовом анализе для достижения интенсивности дифракции не менее 99.9 % от максимально возможной толщина t образца в процессе ее увеличения должна быть не менее:

$$t = 3.45 \sin\theta / \mu' \rho',$$

где

μ' - массовый коэффициент ослабления (массовый коэффициент абсорбции);

ρ' - плотность образца.

Величина μ' представляет собой сумму массовых коэффициентов ослабления отдельных элементов в составе материала, не зависящую от его физического состояния.

Для образцов с низким уровнем ослабления (органические материалы с низким коэффициентом линейной абсорбции) интенсивность дифракции, исходящей от положения ниже поверхности, проявляется в смещении и изменении ширины линии. Проявление данного эффекта, обусловленного прозрачностью, значительно для образцов с большей толщиной и низким уровнем ослабления и может быть причиной ошибок в величине угла на десятые доли градуса. В этих случаях точное определение линии положения осуществляют на образцах, как можно меньших по размеру, но дающих приемлемую интенсивность дифракции. Целесообразно использование недифрагирующих подложек (держатель с нулевым фоном), например, пластинки монокристаллического кремния, вырезанных параллельно плоскостям решетки 510¹¹¹. Преимуществом работы в режиме отражения является существенное уменьшение ошибок, связанных с высотой пробы и прозрачностью образца.

Использование подходящего внутреннего стандарта

позволяет обнаружить и скорректировать наблюдаемый эффект наряду с эффектом, обусловленным смещением образца.

НАСТРОЙКА ДИФРАКТОМЕТРА

Гониометры и оптические системы для первичного и дифрагированного пучков рентгеновского излучения содержат механические части, требующие настройки. Точность настройки непосредственно влияет на качество результатов исследований методом РПД. В связи с этим составляющие дифрактометра (оптические, механические системы и т.д.) должны быть тщательно отрегулированы до минимального уровня систематических ошибок. При настройке дифрактометра установление максимальной интенсивности и максимального разрешения представляет собой противодействующие по характеру процедуры, что требует поиска их оптимального соотношения при настройке прибора. Существование большого числа различных конфигураций оборудования требует в каждом случае специфичных процедур регулировки.

КАЛИБРОВКА, ИСПЫТАНИЕ И ТЕКУЩИЙ КОНТРОЛЬ ДИФРАКТОМЕТРА

Для установления потенциальных ошибок, исходящих от прибора, целесообразно построение калибровочной кривой, которое проводят с использованием подходящего внутреннего или внешнего калибратора после настройки дифрактометра в одном из следующих случаев:

- калибровка угла;
- калибровка интенсивности;
- калибровка вида линии.

Обычно калибровку выполняют по рекомендованному сертифицированным стандартам, выбор которых зависит от способа анализа. Работа прибора подлежит периодической проверке и мониторингу с использованием рабочих и/или рекомендованных стандартов в зависимости от типа анализа.

КАЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАЗ)

Идентификация фазового состава испытуемого образца методом РПД основана на сравнении порошковых рентгенограмм его пробы с экспериментально полученной или рассчитанной рентгенограммой стандартного образца, которое проводят визуально или с помощью компьютера. Стандартные рентгенограммы высокого качества получают на

¹¹¹ При испытании тонкого образца с низким затуханием точное измерение положений линии выполняют путем фокусирования конфигурации дифрактометра в геометрию трансмиссии или отражения. Точное измерение положений линии на образцах с низким затуханием предпочтительно проводят с использованием дифрактометров, имеющих оптические системы параллельного пучка, что позволяет снизить эффект, связанный с толщиной образца.

однофазных образцах с полным набором установленных характеристик. Подобный подход позволяет в большинстве случаев проводить идентификацию кристаллического вещества по углам дифракции 2θ или межплоскостным расстояниям d и его относительным интенсивностям. Компьютерное сравнение дифрактограмм испытуемого образца со стандартными данными проводят либо в более или менее расширенном 2θ -диапазоне полной дифрактограммы, либо с привлечением набора сокращенных данных, полученных из нее. Например, перечень значений межплоскостных расстояний d и нормализованных интенсивностей $I_{\text{норм}}$ ($d, I_{\text{норм}}$ - перечни), полученных из рентгенограмм, являются кристаллографической характеристикой материала типа «отпечатков пальцев», которые сравнивают с $d, I_{\text{норм}}$ - перечнем однофазных образцов, имеющихся в базе данных.

Используя $\text{CuK}\alpha$ -излучение дифрактограмму для большинства органических кристаллов получают в 2θ -диапазоне от 0° до 40° . Если совпадение 2θ -дифракционных углов испытуемого и стандартного образцов одной и той же кристаллической формы происходит в пределах 0.1° , то соответствующие им интенсивности подвержены значительному варьированию вследствие эффекта преимущественной ориентации. Для образцов другого типа (например, неорганические соли) необходимо расширение 2θ -диапазона сканирования до углов более 40° . В общем случае достаточно сканирование десяти наиболее сильных отражений, идентифицированных по базе данных РПД для однофазных образцов.

Трудность или даже невозможность идентифицирования фаз связана со следующими случаями:

- испытание некристаллических или аморфных веществ;
- низкое содержание по массе фракций компонентов в аналитической пробе (обычно менее 10 %, м/м);
- наличие эффекта преимущественной ориентации;
- отсутствие фазы в базе данных;
- образование твердых растворов;
- присутствие неупорядоченных структур, искажающих элементарную ячейку;
- содержание большого числа фаз в образце;
- наличие деформации решетки;
- структурное сходство различных фаз.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ

Если в качестве испытуемого образца используют

смесь двух или более известных фаз, из которых лишь одна является аморфной, возможно установление во многих случаях содержания в процентах (по объему или по массе) каждой кристаллической и аморфной фаз. Количественный фазовый анализ проводят по интегральным интенсивностям, высотам пиков некоторых отдельных дифракционных линий⁽¹²⁾ или полной рентгенограмме. Полученные значения интегральных интенсивностей, высот пиков или полных дифрактограмм сравнивают с соответствующими величинами для стандартного образца, представляющим собой одну фазу или смесь известных фаз. Сложности, возникающие при проведении количественного анализа, связаны с подготовкой образца (правильность и воспроизводимость результатов требуют исключительной однородности всех фаз и соответствующего распределения фракций по размеру в каждой фазе) и матричными эффектами.

МАТРИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Корректирование матричных эффектов заключается в устранении и оценке явления абсорбции, за исключением случаев смешивания полиморфных образцов, в которых все фазы обладают одинаковым коэффициентом абсорбции. В органических системах матричные эффекты имеют ограниченный характер, что не требует их корректирования.

ПОЛИМОРФНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для образца, состоящего из двух полиморфных фаз a и b , фракция F_a фазы a определяется отношением интенсивностей отражения фаз при известных значениях константы K :

$$F_a = \frac{1}{1 + K(I_b/I_a)}$$

Константа K представляет собой отношение абсолютных интенсивностей излучения чистых полиморфных фаз I_{aa}/I_{ab} , значение которой определяют, используя стандартные образцы.

МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТА

Количественный фазовый анализ проводят в большинстве случаев одним из следующих методов:

- метод внешнего стандарта;
- метод внутреннего стандарта;
- метод добавления определяемой фазы.

Наиболее распространенным является метод внеш-

⁽¹²⁾ Если кристаллическая структура всех компонентов известна, то проводят количественный анализ методом Ритвелда с высокой точностью. Если кристаллическая структура компонентов не известна, то используют метод Pawly или частичный метод наименьших квадратов.

него стандарта, который основан на сравнении дифрактограмм или интенсивностей соответствующих линий испытуемой и стандартной смесей, или на сравнении с теоретическими интенсивностями структурной модели при условии ее полной изученности.

Для ограничения ошибок, обусловленных матричными эффектами, в качестве внутреннего стандартного материала используют смесь с размером кристаллитов и коэффициентом абсорбции рентгеновского излучения, сравнимыми для ее компонентов, а также с дифрактограммой, которая не накладывается на дифрактограмму анализируемого образца. Известное количество стандартного материала добавляют к анализируемому образцу и в каждую стандартную смесь. При этих условиях зависимость интенсивности излучения от концентрации фазы имеет линейный характер. Метод внутреннего стандарта требует точного измерения интенсивности рентгеновского излучения.

В методе добавления определяемой фазы некоторое количество чистой фазы a добавляют в смесь, содержащую неизвестную концентрацию этой фазы. Добавление проводят многократно для построения графика зависимости интенсивности от концентрации фазы, по которому в отрицательной области определяют отрезок x , представляющий собой концентрацию фазы a в испытуемом образце.

ОЦЕНКА АМОРФНОСТИ И КРИСТАЛЛИЧНОСТИ ФРАКЦИЙ

Оценку содержания кристаллической и аморфной фаз в смеси проводят несколькими методами, выбор которых определяется природой образца:

- если образец состоит из кристаллических фракций и аморфной фракции различного химического состава, количество индивидуальной кристаллической фазы оценивают с помощью подходящих стандартных веществ, как описано выше; аморфную фракцию затем определяют вычитанием;

- если образец состоит из одной аморфной и одной кристаллической фракции одинакового элементного состава в виде однофазной или двухфазной смеси, количество кристаллической фазы (степень кристаллическости) вычисляют путем измерения площадей пиков в трех областях дифрактограммы:

A - общая площадь пиков, возникающих при дифракции от кристаллической фазы образца;

B - общая площадь под областью A ;

C - площадь фона, возникающая за счет воздушного рассеивания, флуоресценции, оборудования, т.д.

Приблизительное значение степени кристаллическости вычисляют по следующей формуле:

Степень кристаллическости (%) = $100 A / (A + B - C)$

Описанный метод не дает абсолютных значений степени кристаллическости и используется, в основном, для целей сравнения.

Возможно также применение более сложных методов, например, метода Руланда.

ИНФОРМАЦИЯ О СТРУКТУРЕ, ПОЛУЧАЕМОЙ ИЗ РЕНТГЕНОГРАММ

В течение многих десятилетий метод РПД является важным стандартным методом идентификации и описания кристаллических материалов. Новейшие разработки в данной области позволяют получать по данным РПД необходимую информацию о структуре, которая приведена ниже.

Установление параметров решетки. В методе РПД каждая линия связана с межплоскостным расстоянием d и индексами Миллера $\{hkl\}$ соответствующих(его) семейств(a) плоскостей, если известна элементарная ячейка кристаллической решетки (кристаллическая система, решетка Браве, приблизительные параметры решетки). Значения d , определенные из дифрактограмм, связаны с параметрами решетки геометрическими зависимостями, включающими параметры Миллера рассматриваемых плоскостей. Если испытуемый материал содержит кристаллические фазы с приблизительно известными параметрами решетки, то их значения уточняют методом наименьших квадратов на основе полной рентгенограммы или таблицы индексированных значений d .

Если испытуемый материал содержит неизвестную кристаллическую фазу, определение параметров решетки требует индексации *ab initio* данных РПД. В результате получают индексы Миллера, относящиеся к каждой линии наблюдаемой рентгенограммы на основе сравнения с рентгенограммой стандартного образца или использования автоматических программ индексации. Если математическое решение, найденное с помощью автоматической программы индексирования, правильно, то характеристики кристаллографической элементарной ячейки или «псевдо-ячейки» зависят от полноты и определенности экспериментальных данных, а также от размера и симметрии элементарной ячейки.

Установление кристаллической структуры. Обычно установление структуры проводят по данным РПД, полученным при использовании монокристаллов. Однако указанный метод не применим, если вещество не может быть получено в чистой кристаллографической форме. Последние достижения в создании высокоразрешающей техники РПД привели к значительному прогрессу в установлении кристаллических структур. В ряде случаев кристаллические структуры устанавливают по данным РПД

высокого разрешения методом проб и ошибок, методами Паттерсона и/или прямыми методами. Тем не менее, структурный анализ органических кристаллов представляет собой сложную задачу ввиду относительно больших значений параметров решетки, низкой симметрии и незначительных рассеивающих способностей. Для любой кристаллической формы вещества знание кристаллической структуры позволяет проводить расчеты по соответствующим рентгенограммам РПД, используя рентгенограммы стандартных образцов, свободных от преимущественной ориентации.

Уточнение кристаллической структуры.

Уточнение структуры состоит в минимизации разности значений интенсивностей, полученных из рентгенограмм кристаллического вещества, и интенсивностей, рассчитанных для модели, структура которой достаточно близка к испытываемому веществу. Для уточнения структурных параметров (размеры элементарной ячейки, координаты атомов, размещение узлов) и параметров неупорядоченности атомов минимизацию проводят методом наименьших квадратов (или другими способами) до удовлетворительного совпадения между рассчитанными и наблюдаемыми значениями интенсивностей. Это требует точного измерения данных РПД (интенсивность и положение), необходимых для оценки структурных параметров. Уточнение структуры чаще всего проводят методами Ритвелда, но возможно также использование метода интегральной интенсивности.

2.9.40. ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАННЫХ ЕДИНИЦ

Для обеспечения однородности дозированных единиц (ОДЕ), содержание действующего вещества в единице лекарственной формы каждой серии должно находиться в узком интервале от заявленного количества. Дозированными единицами называют дозированные лекарственные формы, содержащие одну или часть дозы действующего вещества в каждой дозированной единице. При отсутствии других указаний испытание на ОДЕ не проводят для суспензий, эмульсий и гелей для наружного применения в однодозовых контейнерах. Испытание на однородность содержания не проводят для поливитаминных препаратов и лекарственных средств, включающих микроэлементы.

Термин «однородность дозированных единиц» означает степень однородности дозированных единиц по количеству действующего вещества. В связи с этим требования данной монографии распространяются на дозированные единицы, содержащие одно или более активных веществ, кроме особых

случаев, указанных в Фармакопее.

ОДЕ определяют одним из двух методов: методом определения однородности содержания (метод прямого определения) или методом определения изменения массы (расчетно-массовый метод) (Табл. 2.9.40.-1).

Испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированной формы основано на количественном определении содержания действующего(его) вещества(а) в отдельных дозированных единицах лекарственного средства с целью установления соответствия их содержания регламентируемым нормам. Во всех случаях может быть использован метод определения однородности содержания.

Испытание на изменение массы проводят для следующих дозированных форм:

- растворы в однодозовых контейнерах и в мягких капсулах;
- твердые лекарственные формы (включая порошки, гранулы и стерильные формы), расфасованные в однодозовые контейнеры и не содержащие других действующих и вспомогательных веществ;
- твердые лекарственные формы (включая стерильные) в однодозовых контейнерах, содержащие одно или более действующих или вспомогательных веществ, приготовленные из истинных растворов и лиофилизированные в конечном контейнере; на этикетке указывают способ приготовления;
- твердые капсулы, таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой с содержанием действующего вещества 25 мг и более или 25 % и более от массы дозированной единицы или от массы содержимого твердой капсулы; при содержании других действующих веществ меньше указанных значений определяют однородность содержания.

Испытание на однородность содержания обязательно для всех дозированных форм, для которых не указано испытание на изменение массы. Наряду с этим лекарственные средства, в которых содержание действующего вещества не соответствует 25 мг (25 %), подвергают испытанию на изменение массы вместо испытания на однородность содержания. Замена испытания проводится при условии, если относительное стандартное отклонение (RSD) концентрации действующего вещества в лекарственной форме, полученное на основании данных валидации и разработок, не превышает 2 % при согласовании с государственным органом. RSD концентрации действующего вещества в лекарственной форме (далее RSD концентрации) - это RSD, где концентрация действующего вещества в дозированной единице (м/м или м/об) выражена отношением результата количественного определения к массе одной дозированной единицы (см. Табл. 2.9.40.-2).

Таблица 2.9.40.-1. Испытания дозированных лекарственных форм на однородность содержания (ОС) и изменение массы (ИМ)

Лекарственные формы	Тип	Подтип	Доза и массовая доля действующего вещества	
			≥ 25 мг и ≥ 25 %	< 25 мг или < 25 %
Таблетки	без оболочки		ИМ	ОС
	с оболочкой	пленочной	ИМ	ОС
		другие	ОС	ОС
Капсулы	твердые		ИМ	ОС
	мягкие	суспензии, эмульсии, гели	ОС	ОС
		растворы	ИМ	ИМ
Твердые лекарственные формы в однократных контейнерах	однократные		ИМ	ИМ
	многокомпонентные	лиофилизированный порошок	ИМ	ИМ
		другие	ОС	ОС
Растворы, содержащиеся в однократных контейнерах			ИМ	ИМ
Другие			ОС	ОС

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОДНОРОДНОСТИ СОДЕРЖАНИЯ (МЕТОД ПРЯМОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ)

Для определения отбирают не менее 30 единиц лекарственной формы и далее выполняют испытание в соответствии с указаниями для каждого типа дозированной формы. При различии методик количественного определения и определения однородности содержания, в случае необходимости, рассчитывают коэффициент корреляции для последнего.

Твердые дозированные формы. В каждой из 10 единиц лекарственной формы определяют количественное содержание действующего вещества, используя подходящий аналитический метод. Затем рассчитывают допустимое значение (см. Табл. 2.9.40.-2).

Жидкие дозированные формы. В каждой из 10 единиц лекарственной формы определяют количественное содержание действующего вещества, используя подходящий аналитический метод. Определение выполняют при тщательном перемешивании содержимого каждого контейнера. Полученные результаты выражают в виде извлеченной дозы. Рассчитывают допустимое значение (см. Табл. 2.9.40.-2).

Расчет допустимого значения

Допустимое значение (AV) рассчитывают по формуле:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

Обозначение величин указано в Табл. 2.9.40.-2.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ (РАСЧЕТНО - МАССОВЫЙ МЕТОД)

Количественное определение действующего(его) вещества(а) в представленном образце серии лекарственного средства проводят подходящим аналитическим методом. Полученный результат A выражают в процентах от заявленного количества (см. расчет допустимого значения). Допускают, что концентрация (отношение массы действующего вещества к массе дозированной единицы) однородна. Для определения отбирают не менее 30 единиц лекарственной формы и далее выполняют испытание в соответствии с указаниями для каждого типа дозированной формы.

Таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных таблеток. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой таблетке в процентах от заявленного количества на основании массы отдельных таблеток и результата количественного определения действующего вещества. Затем рассчитывают допустимое значение.

Твердые капсулы. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных капсул. Извлекают содержимое каждой капсулы подходящим способом, затем точно взвешивают пустую оболочку. Массу содержимого капсулы вычисляют по разности массы капсулы и

Таблица 2.9.40.-2.

Переменная величина	Определение	Условие выполнения	Значение
\bar{X}	Среднее содержание действующего вещества в дозированной единице (x_1, x_2, \dots, x_n), выраженное в процентах от заявленного количества		
x_1, x_2, \dots, x_n	Содержание действующего вещества в каждой дозированной единице, выраженное в процентах от заявленного количества		
n	Число дозированных единиц, взятых для испытания		
k	Постоянная допустимости	$n = 10$	2.4
		$n = 30$	2.0
s	Стандартное отклонение		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Относительное стандартное отклонение		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M случай 1 при $T \leq 101.5$	Стандартное значение	$98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
		$\bar{X} < 98.5\%$	$M = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > 101.5\%$	$M = 101.5\%$ ($AV = \bar{X} - 101.5 + ks$)
M случай 2 при $T > 101.5$	Стандартное значение	$98.5\% \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
		$\bar{X} < 98.5\%$	$V = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > T$	$M = T\%$ ($AV = \bar{X} - T + ks$)
AV	Допустимое значение		Общая формула $ M - \bar{X} + ks$ Расчеты для различных случаев приведены выше
$L1$	Максимально допустимое значение		$L1 = 15.0$ при отсутствии других указаний
$L2$	Максимально допустимый диапазон отклонений каждой дозированной единицы от рассчитанного значения M	Нижняя граница определения $0.75 M$, верхняя граница определения $1.25 M$; ни один результат не должен быть за пределами указанных границ	$L2 = 25.0$ при отсутствии других указаний
T	Целевое содержание действующего вещества в дозированной единице при данном времени производства, выраженное в процентах от заявленного количества. $T = 100\%$, $T > 100\%$ при подтверждении избытка данными по стабильности		

массы оболочки. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле на основании масс содержимого капсул и результата количественного определения. Затем рассчитывают допустимое значение.

Мягкие капсулы. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных капсул. Извлекают содержимое капсулы, разрезая ее чистым и сухим инструментом (ножницы или скальпель), промывают оболочку подходящим растворителем. Для удаления растворителя с поверхности оболочки оставляют при комнатной температуре в течение 30 мин, избегая поглощения или потери влаги. Затем взвешивают оболочку и вычисляют массу содержимого капсулы. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле на основании масс содержимого капсул и результата количественного определения. Затем рассчитывают допустимое значение.

Другие твердые дозированные формы. Определение проводят в соответствии с указаниями для твердых капсул. Затем рассчитывают допустимое значение.

Жидкие дозированные формы. Взвешивают точно количество жидкости, извлеченное из 10 индивидуальных контейнеров. При необходимости рассчитывают эквивалентный объем жидкости, предварительно определив ее плотность. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждом контейнере на основании масс содержимого контейнеров и результата количественного определения. Затем рассчитывают допустимое значение.

Расчет допустимого значения. Допустимое значение (A) рассчитывают по формуле, приведенной в разделе «Однородность содержания», используя рассчитанные значения содержания действующего вещества в каждой дозированной единице.

Содержание действующего вещества в каждой дозированной единице лекарственной формы, взятой для испытания, рассчитывают (x_1, x_2, \dots, x_n) по формуле:

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}},$$

где

w_i (w_1, w_2, \dots, w_n) - масса каждой дозированной единицы;

A - результат количественного определения (в процентах от заявленного количества);

\bar{W} - средняя масса дозированной единицы.

КРИТЕРИИ

При отсутствии других указаний применяют следующие критерии.

Твердые и жидкие дозированные формы. Требования к ОДЕ считают выполненными, если допустимое значение для первых 10 дозированных единиц меньше или равно $L1$. Если допустимое значение для 10 единиц больше $L1$, испытывают дополнительно 20 дозированных единиц и вновь рассчитывают допустимое значение. Требования считают выполненными, если последнее допустимое значение для 30 дозированных единиц меньше или равно $L1$ и ни одно полученное значение содержания действующего вещества в каждой дозированной единице не меньше $(1 - L2 \times 0.01)M$ или не больше $(1 + L2 \times 0.01)M$ при условии расчета допустимого значения методом прямого определения однородности содержания или методом определения изменения массы. При отсутствии других указаний в частной статье $L1$ равно 15.0, а $L2$ - 25.0.

5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

Полиморфизм (или полиморфизм кристаллов) представляет собой явление, относящееся к твердому состоянию. Оно означает способность соединения в твердом состоянии существовать в различных кристаллических формах одинакового химического состава. Вещества, существующие в некристаллическом твердом состоянии, называют аморфными.

Если данное явление наблюдается для простого вещества, например, серы, вместо термина «полиморфизм» используют термин «аллотропия».

Термин «псевдополиморфизм» применяют для описания сольватов (включая гидраты), в которых растворитель присутствует в кристаллической решетке в стехиометрических соотношениях. Понятие распространяется также на соединения, в которых молекулы растворителя внедрены в решетку в любых других соотношениях. Однако термин «псевдополиморфизм» является неоднозначным ввиду его применения в различных обстоятельствах. Поэтому предпочтительными к использованию представляются термины «сольваты» и «гидраты».

Если монография указывает на проявление полиморфизма веществом, то под ним подразумевают истинный полиморфизм кристаллов, псевдополиморфизм сольватов, аллотропию или существование аморфной формы.

Идентичность химического состава предполагает, что все кристаллические и аморфные формы данного вещества имеют одинаковое химическое поведение в растворе или расплавленном состоянии, но различные физико-химические и физические характеристики (растворимость, твердость, сжимаемость, плотность, точка плавления и др.). В связи с этим их активность и биоэквивалентность могут быть различными в твердом состоянии.

При полиморфизме соединения форма с наиболее низкой свободной энтальпией при данных температуре и давлении является термодинамически наиболее стабильной. Другие формы соединения при этом называют метастабильными. При нормальных температуре и давлении метастабильная форма может оставаться неизменной или превращаться в термодинамически более стабильную.

При существовании нескольких кристаллических форм одна из них является термодинамически более стабильной при данных температуре и давлении. Данная кристаллическая форма образует фазу, находящуюся в равновесии с другими твердыми фазами, а также с жидкой и газовой фазами.

Если каждая кристаллическая форма более стабильна в данном температурном диапазоне, превращение одной формы в другую является обрати-

мым и называется энантиотропным. Такой переход характеризуется единым равновесием и определенной температурой перехода при данном давлении. Если хотя бы одна из форм проявляет стабильность за пределами данного температурного диапазона, превращение является необратимым или монотропным.

Различные кристаллические формы вещества или сольваты получают путем изменения условий кристаллизации (температура, давление, растворитель, концентрация, скорость кристаллизации, образование зародышей кристаллизации, присутствие примесей и их концентрация и т.п.).

Для изучения полиморфизма применяют следующие методы:

- рентгеновская порошковая дифрактометрия (2.9.33);
- рентгеновская дифрактометрия монокристаллов;
- термический анализ (2.2.34) (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия, термомикроскопия);
- микрокалориметрия;
- анализ поглощенной влаги;
- оптическая и электронная микроскопия;
- твердофазный ядерный магнитный резонанс;
- абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24);
- Рамановская спектрометрия (2.2.48);
- измерение растворимости и характерной скорости растворения;
- измерение плотности.

Указанные методы дополняют друг друга, что обосновывает целесообразность их одновременного использования.

Диаграммы в координатах «давление-температура» и «энергия-температура», основанные на аналитических данных, являются важными средствами для глубокого понимания энергетических явлений (энантиотропия, монотропия) и термодинамической стабильности индивидуальных модификаций полиморфного соединения.

С целью изучения сольватов предпочтительными методами являются дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия в комбинации с измерениями растворимости, характерной скорости растворения и рентгеновской дифракции.

С целью изучения гидратов определяют изотермы «сорбция-десорбция» для демонстрации зон относительной стабильности.

В общем случае, гидраты менее растворимы в воде, чем безводные формы, а сольваты менее растворимы в соответствующем растворителе, чем несольватированные формы вещества.



Если превращение одной полиморфной формы в другую сопровождается незначительным изменением энтальпии, то в условиях *in vivo* эти формы легко переходят друг в друга. Поэтому замена одной полиморфной модификации на другую не приводит к существенному изменению скорости абсорбции, а биодоступность лекарственного вещества не претерпевает существенных изменений. Значительные различия в свободной энергии полиморфных модификаций вызывают заметные изменения биодоступности.

При кристаллизации вещества из раствора или расплава первой образуется наименее устойчивая фаза, но наиболее близкая к раствору по величине свободной энергии (правило В. Оствальда). По этой причине метастабильные формы обладают меньшим внутренним сцеплением молекул, что отражается на их физических свойствах, в частности в повышенной растворимости. Так как растворение является лимитирующей стадией в абсорбции лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта, метастабильные формы обладают большей биодоступностью, чем стабильные формы, и более целесообразны при получении фармацевтических субстанций. К одному из эффективных средств, ингибирующих переход метастабильных форм в стабильные и повышающих тем самым их устойчивость, относится использование ряда вспомогательных веществ (метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрия альгинат, пропиленгликольальгинат и др.).

Установление взаимосвязи кристаллической формы вещества и условиями ее получения является необходимым этапом разработки технологии производства фармацевтической субстанции. Незначительные изменения условий могут привести к получению вещества с различным соотношением полиморфных форм или новых полиморфных форм.

Целенаправленное получение полиморфных форм лекарственных веществ осуществляют с помощью методов равновесной и неравновесной кристаллизации.

Метод равновесной кристаллизации основан на изотермическом и изоконцентрационном испарении растворителя из раствора, находящегося в равновесии с кристаллами данной полиморфной формы. Если целевым продуктом является высокотемпературная модификация вещества, то обязательное условие ее получения заключается в поддержании температуры кристаллизации выше температуры перехода ее в низкотемпературную модификацию. При получении низкотемпературной формы температуру кристаллизации поддерживают ниже этого

превращения. Существенное значение в методе равновесной кристаллизации имеет тип растворителя.

В методе неравновесной кристаллизации процесс осуществляют при высокой температуре кристаллизации, т.е. при значительных пересыщениях в системе. С этой целью обычно используют следующие способы:

- политермическая кристаллизация;
- замена растворителя;
- распылительная сушка;
- сублимационная сушка.

По способу политермической кристаллизации получают насыщенный раствор фармацевтической субстанции сначала при фиксированной температуре растворителя (как правило, повышенной), а затем резко охлаждают его до определенной температуры, выдерживая при ней некоторое время.

По способу замены растворителя получают насыщенный раствор фармацевтической субстанции в органическом растворителе или воде, а затем добавляют соответственно воду или органический растворитель. В результате резкого снижения растворимости вещества в водно-органической смеси из раствора выпадают кристаллы целевой формы. Порядок введения растворителя определяется растворимостью выделяемой полиморфной формы. Важным условием является также выбор температуры кристаллизации в зависимости от характера полиморфной модификации (высоко- или низкотемпературная модификация).

Способ распылительной сушки заключается в диспергировании исходного раствора в поток газотеплоносителя. В зависимости от температуры теплоносителя, скорости его подачи и типа растворителя создают определенную скорость испарения растворителя, обеспечивающую заданную степень пересыщения раствора. При указанных условиях легко образуются метастабильные модификации в монокристаллических системах. Однако для предотвращения установления термодинамического равновесия процесс проводят достаточно быстро, используя небольшие количества исходного раствора.

Способ сублимационной сушки основан на сублимации растворителя из предварительно замороженного раствора. Определяющее значение имеют тип растворителя, скорость замораживания, концентрация исходного раствора и условия лиофилизации.

Таким образом, при получении полиморфных форм с оптимальными терапевтическими параметрами предпочтение отдают тем методам, которые обеспечивают лучшую растворимость и способность к всасыванию, превращению и взаимодействию в организме, придают им специфическую адсорбцию в некоторых органах и тканях, а также определенную скорость и степень элиминации из организма.

ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ ЭКСТРАКТЫ

Extracta

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Экстракты - препараты жидкой (жидкие экстракты и настойки), мягкой (густые экстракты) или твердой (сухие экстракты) консистенции, получаемые обычно из высушенного растительного или животного сырья.

При производстве медицинских продуктов с использованием экстрактов животного происхождения должны соблюдаться требования статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Различают несколько видов экстрактов. В стандартизированных экстрактах содержание компонентов с известной терапевтической активностью регулируют в пределах допустимого отклонения путем прибавления инертного материала или смешивания экстрактов нескольких серий. Количественный анализ экстрактов сводится к установлению интервала содержания компонентов; при этом регулирование осуществляют смешиванием экстрактов нескольких серий. Другие экстракты характеризуют на основе процесса производства (состояние экстрагируемого растительного или животного сырья, растворитель, условия экстракции) и их спецификаций.

ПРОИЗВОДСТВО

Экстракты получают соответствующими методами, используя этанол или другие подходящие растворители. Перед экстракцией возможно смешивание растительного или животного сырья различных серий. Растительное или животное сырье может подвергаться предварительной очистке, например, ферментативной инактивации, измельчению или обезжириванию. При необходимости нежелательные частицы удаляют после экстракции.

Растительное и животное сырье, органические растворители, используемые в производстве экстрактов, должны соответствовать требованиям Фармакопеи. Для получения густых и сухих экстрактов органические растворители удаляют выпариванием; возможно повторное использование растворителей при условии контроля процесса регенерации, обеспечивающего их соответствие требованиям стандартов. Вода, используемая для приготовления экстрактов, должна быть соответствующего качества. За исключением испытания на бактериальные эндотоксины вода должна соответствовать требованиям, предъявляемым к воде очищенной, балк-продукт в монографии «Вода очищенная». Питьевая вода может быть пригодна в производстве экстрактов при условии соответствия требованиям спецификации.

При необходимости экстракты концентрируют до требуемой консистенции, используя подходящие методы, обычно в вакууме при температуре, обеспечивающей минимальное разрушение компонентов. Эфирные масла, ранее удаленные в процессе обработки, могут быть добавлены в экстракты на соответствующих стадиях производственного процесса. С целью улучшения технологических характеристик, например, гомогенности или консистенции, на различных стадиях производственного процесса добавляют соответствующие вспомогательные вещества. При необходимости к экстрактам прибавляют подходящие стабилизаторы и antimicrobные консерванты.

При экстракции определенным растворителем получают экстрагируемый материал с типичным соотношением компонентов, для увеличения которого в процессе производства стандартизированных и количественно анализируемых экстрактов используют процедуру очистки. Такие экстракты называют очищенными.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Экстракты идентифицируют соответствующим методом.

ИСПЫТАНИЯ

При отсутствии других указаний для оценки качества растительного или животного сырья, используемого в производстве, необходимо определение микробиологической чистоты (5.1.4), тяжелых металлов, афлатоксинов и остатков пестицидов (2.8.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное содержание компонентов экстрактов по возможности определяют подходящим методом.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- используемое растительное или животное сырье;
- экстракт (жидкий, густой или сухой) или настойку;
- содержание компонентов с известной терапевтической активностью для стандартизированных экстрактов;
- содержание компонентов (маркеров), используемых для количественно анализируемых экстрактов;
- соотношение исходного материала к чистому экстракту;

- название растворителя или растворителей, используемых для экстракции;
- использование свежего растительного или животного сырья (при необходимости);
- экстракт очищенный (при необходимости);
- название и количество вспомогательных веществ, в том числе стабилизаторов и антимикробных консервантов;
- сухой остаток в процентах (при необходимости).

Жидкие экстракты - *extracta fluida*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкие экстракты - жидкие препараты, в которых обычно одна их часть по массе или по объему эквивалентна одной части по массе высушенного растительного или животного сырья. Их стандартизацию, при необходимости, проводят на соответствие содержания растворителя и, при отсутствии других указаний, содержания компонентов.

ПРОИЗВОДСТВО

Жидкие экстракты получают либо путем экстракции растительного или животного сырья, используя этанол соответствующей концентрации или воду, либо путем растворения густых или сухих экстрактов, при производстве которых были использованы те же растворители. При необходимости жидкие экстракты фильтруют.

При хранении жидких экстрактов допускается образование небольшого осадка при условии отсутствия существенного изменения состава.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). Должна соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Этанол (2.9.10). Содержание должно соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол (2.9.11). 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 (2.8.16). Должен соответствовать требованиям, указанным в частной статье. При необходимости учитывают используемое вспомогательное вещество.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно указывают:

- содержание этанола в процентах (об/об) в экстракте.

Настойки - *tincturae*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настойки - жидкие препараты, получаемые экстракцией из растительного или животного сырья подходящим растворителем обычно в соотношении 1:10 или 1:5.

ПРОИЗВОДСТВО

Настойки получают методами мацерации или перколяции, используя лишь этанол подходящей концентрации, или путем растворения густых или сухих экстрактов в этаноле соответствующей концентрации. При необходимости настойки фильтруют.

Настойки являются обычно прозрачными. При их хранении допускается образование небольшого осадка при условии отсутствия существенного изменения состава.

Метод мацерации. При отсутствии других указаний растительное или животное сырье измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с подходящим экстрагентом и оставляют в закрытом контейнере в течение необходимого времени. Остаток отделяют от растворителя и при необходимости отжимают. Полученные экстракты объединяют.

Метод перколяции. При необходимости растительное или животное сырье измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с подходящим экстрагентом и оставляют на необходимое время. Затем переносят в перколятор и медленно перколируют при комнатной температуре, следя за тем, чтобы сырье было полностью покрыто слоем экстрагента. Остаток может быть отжат, полученную жидкость объединяют с перколятом.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). Должна соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Этанол (2.9.10). Должно соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Метанол и 2-пропанол (2.9.11). 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 (2.8.16). Должен соответствовать требованиям, указанным в частной статье. При необходимости учитывают используемое вспомогательное вещество.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке дополнительно указывают:

- для настоек, отличных от стандартизированных и количественно анализируемых, соотношение количеств сырья и экстрагента или количеств сырья и полученной настойки;
- содержание этанола в процентах (об/об) в настойке.

Густые экстракты - *extracta spissa*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Густые экстракты - мягкие препараты, получаемые путем выпаривания или частичного выпаривания растворителя, использованного для экстракции.

ИСПЫТАНИЯ

Сухой остаток (2.8.16). Должен соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Растворители. При необходимости в частной статье должна быть описана методика испытания и указаны допустимые нормы содержания растворителя, использованного для экстракции.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

Сухие экстракты - *extracta sicca*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сухие экстракты - твердые препараты, получаемые путем удаления использованного для экстракции растворителя. Потеря в массе при высушивании или содержание воды в сухих экстрактах обычно не должны превышать 5 % (м/м).

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.2.13). При необходимости. Содержание должно соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Потеря в массе при высушивании (2.8.17). При необходимости. Должна соответствовать требованиям, указанным в частной статье.

Растворители. При необходимости в частной статье должна быть описана методика испытания и указаны допустимые нормы содержания растворителя, использованного для экстракции.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемых контейнерах в защищенном от света месте.



Экстракты контролируют по следующим показателям качества:

- описание;
- идентификация;
- содержание этанола или относительная плотность (жидкие экстракты, настойки);
- метанол и 2-пропанол (при использовании);
- сухой остаток (жидкие и густые экстракты, настойки);
- потеря в массе при высушивании (густые и сухие экстракты);
- тяжелые металлы;
- объем содержимого контейнера (жидкие экстракты, настойки);
- растворители (густые и сухие экстракты);
- микробиологическая чистота (густые, сухие, жидкие неспиртовые экстракты);
- количественное определение.

ИСПЫТАНИЯ

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹) в настойках и не более 10^{-2} % (100 млн⁻¹) в экстрактах при отсутствии других указаний в частной статье.

К 1.0 мл жидкого экстракта или 1.000 г густого (сухого) экстракта, или сухому остатку, полученному из 10.0 мл настойки, прибавляют 1 мл кислоты серной Р, осторожно сжигают и остаток прокаливают в муфельной печи. Затем к нему 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 100.0 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Настойки - tincturae

ПРОИЗВОДСТВО

Метод мацерации. Измельченное сырье настаивают с необходимым количеством экстрагента при температуре 15-20 °С в течение семи суток при отсутствии других указаний. Для интенсификации процесса экстракции допускается использование методов дробной мацерации (ремацерации), мацерации с принудительной циркуляцией экстрагента, вихревой (турбоэкстракции) и ультразвуковой экстракции.

Метод перколяции. Метод включает три стадии: набухание (намачивание) сырья, настаивание и перколяция. Первые две стадии могут быть совмещены. Сырье заливают экстрагентом с высотой слоя над сырьем 30-40 мм и настаивают в течение 24-48 ч. Полученные извлечения представляют собой мутные жидкости, содержащие значительное количество взвешенных частиц. Экстракты очищают путем отстаивания при температуре не выше 10 °С в течение двух суток с последующим декантированием через фильтр.

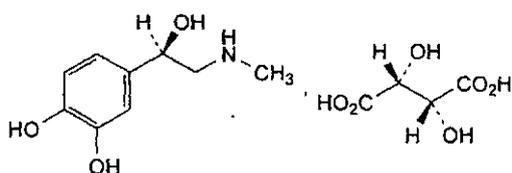
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
СУБСТАНЦИИ

А

АДРЕНАЛИНА ТАРТРАТ

Adrenalini tartras

ADRENALINE TARTRATE



$C_{13}H_{19}NO_9$

M_r 333.3

Адреналина тартрат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (1*R*)-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанолгидро(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или серовато-белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 2 г субстанции растворяют в 20 мл раствора 5 г/л натрия метабисульфита *P*, прибавляют раствор аммиака *P* до щелочной реакции. Смесь выдерживают на ледяной бане в течение 1 ч и фильтруют. Фильтрат оставляют для идентификации **С**. Осадок промывают тремя порциями по 2 мл воды *P*, 5 мл 96 % спирта *P* и 5 мл эфира *P*, затем сушат в вакууме в течение 3 ч. Удельное оптическое вращение (2.2.7) раствора 20.0 г/л полученного осадка (адреналина основания) в 0.5 *M* кислоте хлороводородной должно быть от -50 до -54.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) адреналина основания, полученного при идентификации **А**, в дисках, должен соответствовать спектру адреналина основания, полученного таким же образом из СО ГФ РК адреналина тартрата.

С. 0.2 мл фильтрата, полученного при идентификации **А**, дают реакцию (b) на тартраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в воде *P*, доводят объем раствора

тем же растворителем до 10 мл и сразу проводят испытание. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

Адреналон. 50.0 мг субстанции растворяют в 0.01 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 310 нм не должна превышать 0.10.

Норадреналин. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 0.25 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (a). 12.5 мг СО ГФ РК норадреналина тартрата растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (c). 2 мл испытуемого раствора смешивают с 2 мл раствора сравнения (b).

На линию старта хроматографической пластинки наносят полосками (20 x 2) мм 6 мкл (150 мкг) испытуемого раствора, 6 мкл (7.5 мкг) раствора сравнения (a), 6 мкл (1.5 мкг) раствора сравнения (b), 12 мкл (150 мкг адреналина тартрата и 1.5 мкг норадреналина тартрата) раствора сравнения (c). Пластинку сушат и опрыскивают полоски насыщенным раствором натрия гидрокарбоната *P*. Затем пластинку сушат на воздухе, опрыскивают полоски дважды уксусным ангидридом *P*, высушивают после каждого опрыскивания, нагревают при температуре 50 °С в течение 90 мин и помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - ацетон *P* - метилхлорид *P* (0.5:50:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленной смесью этилендиамин *P* - метанол *P* - раствор 5 г/л калия феррицианида *P* (2:8:2). Пластинку сушат при температуре 60 °С в

течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длинах волн 254 нм и 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любая зона, расположенная между двумя наиболее интенсивными зонами, не должна быть интенсивнее соответствующей зоны на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) между двумя наиболее интенсивными зонами обнаруживается четко обозначенная зона, соответствующая наиболее интенсивной зоне на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат в вакууме в течение 18 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции, растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P*, осторожно нагревая при необходимости, и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной до голубовато-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 33.33 мг $C_{13}H_{19}NO_9$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере или предпочтительнее в герметично закупоренном под вакуумом или в среде инертного газа контейнере в защищенном от света месте.



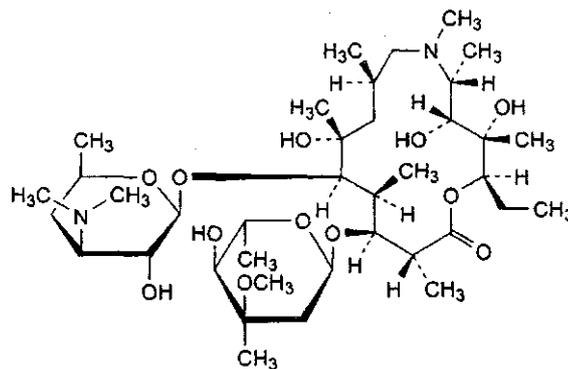
АДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТ

Adrenalini hydrotartras

АЗИТРОМИЦИН

Azithromycinum

AZITHROMYCIN



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$
x = 1 или 2

M, 749
(безводное в-во)

Азитромицин содержит не менее 94.0 % и не более 102.0 % (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[[2,6-дидеокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил- α -*L*-рибогексопиранозил]окси]-2-этил-3,4,10-тригидрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)- β -*D*-ксило-гексопиранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-она в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО* *ГФ РК* азитромицина. В случае различий полученных спектров записывают спектры растворов 90 г/л в метилхлориде.

B. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при количественном определении, время удерживания и площадь основного пика должны соответствовать времени удерживания и площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.500 г субстанции растворяют в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *II*). Раствор *S* должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 9.0 до 11.0. 0.100 г субстанции растворяют в 25.0 мл метанола *P* и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, *P* до 50 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 45 до - 49 для раствора *S* в пересчете на безводное вещество.

Родственные примеси: Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 0.100 г субстанции растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5.0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК азитромицина растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5.0 мг СО ГФ РК азитромицина и 5.0 мг СО ГФ РК примеси А азитромицина растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 2 мг СО ГФ РК примеси В азитромицина растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (40:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50 мл. Полученный раствор используют для идентификации пика примеси В.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная аморфным кремний органическим эндкипированным полярно привитым октадецилсилильным полимером *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 34.84 г/л дикалия гидрофосфата *P* с pH 6.5, установленным кислотой фосфорной *P*, - ацетонитрил *P* - вода *P* (10:35:55);
- температура колонки 70 °С;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 215 нм.

Время хроматографирования должно в 4.5 раза превышать время удерживания азитромицина.

Хроматографируют по 100 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (b), (c) и (d).

Время удерживания пика азитромицина около 26 мин.

Относительные времена удерживания по отношению к азитромицину:

- примесь D - около 0.37;
- примесь J - около 0.39;
- примесь A - около 0.42;
- примесь I - около 0.5;
- примесь C - около 0.65;
- примесь K - около 0.9;
- примесь F - около 1.6;
- примесь B - около 1.7;
- примесь G - около 2.8.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме сравнения (c) коэффициент разделения пиков примеси А и азитромицина составляет не менее 7.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика примеси В не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.0 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %); сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (5.0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более $25 \cdot 10^{-4}$ % (25 млн⁻¹). Растворяют 2.0 г субстанции в смеси вода *P* - этанол *P* (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20.0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения свинца (2.5 млн⁻¹ Pb²⁺) готовят разведением стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Pb²⁺) *P* смесью вода *P* - этанол *P* (85:15).

Вода (2.5.12). От 1.8 % до 6.5 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси», со следующей модификацией.

Хроматографируют по 25 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a). Содержание $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ рассчитывают с учетом содержания $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в СО ГФ РК азитромицина.

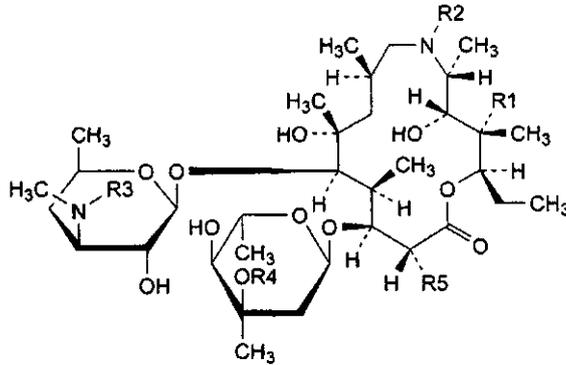
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.



A. R1 = OH, R2 = H, R3 = R4 = R5 = CH₃

6-деметилазитромицин,

B. R1 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH₃

3-деоксазитромицин (азитромицин B),

C. R1 = OH, R2 = H, R3 = R5 = CH₃, R4 = H

3'-O-деметилазитромицин (азитромицин C),

D. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH₃, R5 = CH₂OH:

14-деметил-14-(гидроксиметил)азитромицин (азитромицин F),

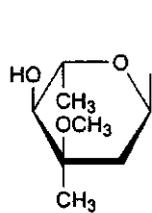
F. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = CHO:

3'-N-деметил-3'-N-формилазитромицин,

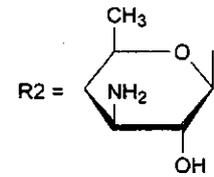
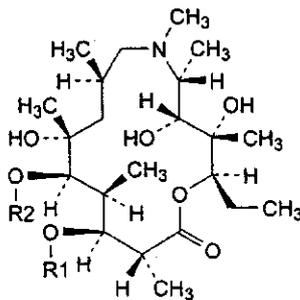
G. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = SO₂-C₆H₄-CH₃: 3'-N-деметил-3'-N-[[4-метилфенил]-сульфонил]азитромицин,

I. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = H:

3'-N-деметилазитромицин,

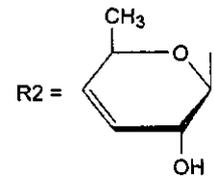


кладинозил



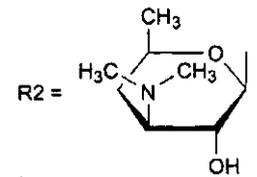
R1 = кладинозил

E. 3'-(N,N-диметил)азитромицин (аминоазитромицин),



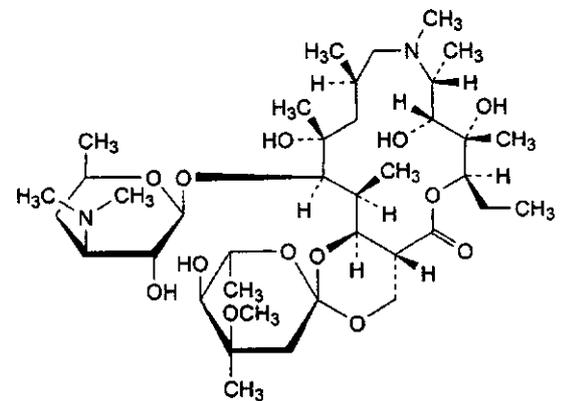
R1 = кладинозил

H. 3'-де(диметиламино)-3',4'-дидегидроазитромицин,



R1 = H

J. декладиносилазитромицин,



K. (2S, 4'R, 4aR, 5'S, 6'S, 7R, 8S, 9R, 10R, 13R, 15R, 16R, 17S, 17aS)-7 этил 5',8,9,15-тетрагидрокси-4'-метокси-4',6',8,10,11,13,15,17-октаметил-16-[[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]окси]октадекагидро-5H-спиро[[3,4-диоксино[4,5m][1,6]оксазациклопентадецин-2,2'-[2H]пиран]5-он (азитромицин E).

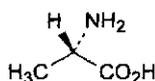


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

АЛАНИН

Alaninum

ALANINE



$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$

M_r , 89.1

Аланин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-аминопропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, Д.

А. Субстанция должна соответствовать требованию по удельному оптическому вращению, указанному в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК аланина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. 0.5 г субстанции растворяют в смеси 1 мл воды Р, 0.5 мл раствора 100 г/л натрия нитрита Р и 0.25 мл раствора кислоты хлороводородной Р1, встряхивают; выделяются пузырьки газа. К полученному раствору прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и тотчас

0.25 мл раствора калия йодида йодированного Р, выдерживают в течение 30 мин; образуется желтый осадок с характерным запахом.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 13.5 до + 15.5 в пересчете на сухое вещество. 2.50 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной Р1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК аланина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК аланина и 10 мг СО ГФ РК глицина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг аланина и 2 мкг глицина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое

пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод B). Не более 0,02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и извлекают три раза метилизобутилкетонам P1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды P и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

80.0 мг субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной P, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатого-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина P.

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 8.91 мг C₃H₇NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закупоренном контейнере в защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.5 до 6.5. Измеряют pH раствора S.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

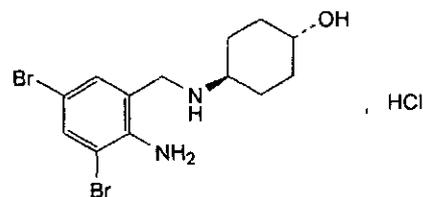
Пирогены или бактериальные эндотоксины.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД

Ambroxoli hydrochloridum

AMBROXOL HYDROCHLORIDE



C₁₃H₁₉Br₂ClN₂O

M_r 414.6

Амброксола гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % транс-4-[[2-амино-3,5-дибромбензил]амино]циклогексанола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или желтоватого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в метаноле, практически не растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 20.0 мг субстанции растворяют в 0.05 М растворе кислоты серной и доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.05 М раствором кислоты серной до объема 10.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 200 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн 245 нм и 310 нм. Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 245 нм к оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 310 нм должно быть от 3.2 до 3.4.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК амброксола гидрохлорида.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} Р.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК амброксола гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (100 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный Р - 1-пропанол Р - этилацетат Р - гексан Р (1:10:20:70). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

Д. 25 мг субстанции растворяют в 2.5 мл воды Р, прибавляют 1.0 мл раствора аммиака разбавленного Р1, выдерживают в течение 5 мин, фильтруют и добавляют кислоту азотную разбавленную Р. Фильтрат дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.75 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.0. 0.2 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 250.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг субстанции растворяют в 0.2 мл метанола Р и прибавляют 0.04 мл смеси раствор формальдегида Р - вода Р (1:99). Полученный раствор нагревают при температуре 60 °С в течение 5 мин, затем выпаривают досуха при пониженном давлении в атмосфере азота. Остаток растворяют в 5 мл воды Р и доводят подвижной фазой до объема 20 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 1.32 г аммония фосфата Р в 900 мл воды Р с pH 7.0, установленным кислотой фосфорной Р, доводят водой Р до объема 1000.0 мл (1:1);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 248 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (а), 20 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания пика амброксола.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков амброксола и примеси В на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 4.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей

всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (α) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (α).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

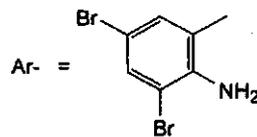
0.300 г субстанции растворяют в 70 мл 96 % спирта Р, прибавляют 5 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41.46 мг C₁₃H₁₉Br₂ClN₂O.

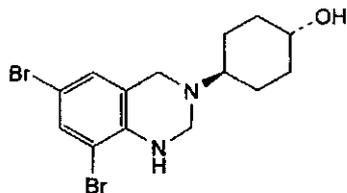
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

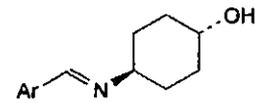
ПРИМЕСИ



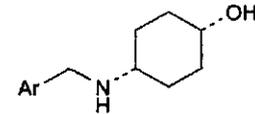
A. Ar-CH₂OH: (2-амино-3,5-дибромфенил)метанол,



B. Транс-4-(6,8-дибром-1,4-дигидроквиначолин-3(2H)-ил) циклогексанол,



C. Транс-4-[[[(E)-2-амино-3,5-дибромбензилиден]-амино]циклогексанол,



D. Цис-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]-циклогексанол,

E. Ar-CH=O: 2-амино-3,5-дибромбензальдегид.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены и бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum aminocaproicum

AMINOCAPROIC ACID



C₆H₁₃NO₂

M_r 131.2

Аминокапроновая кислота содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 6-аминогексановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворима в воде, мало растворима в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 205 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК аминокaproновой кислоты*.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по размеру и окраске.

С. 0.5 г субстанции растворяют в 4 мл смеси равных объемов кислоты хлороводородной разбавленной *Р* и воды *Р*, затем выпаривают досуха, нагревая на водяной бане. Остаток высушивают в сушильном шкафу, растворяют в 2 мл кипящего этанола *Р*, охлаждают, выдерживают при температуре от 4 °С до 8 °С в течение 3 ч. Полученную смесь фильтруют под уменьшенным давлением, остаток промывают приблизительно 10 мл ацетона *Р*, высушивают при температуре 60 °С в течение 30 мин. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка должна быть от 131 °С до 133 °С.

D. 5 мг субстанции растворяют в 0.5 мл воды дистиллированной *Р*, прибавляют 3 мл диметилформамида *Р*, 2 мл раствора кислоты аскорбиновой *Р* и нагревают на водяной бане; появляется оранжевое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1, метод II). Раствор S должен быть прозрачным в течение 24 ч.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 7.5 до 8.0. Измеряют pH раствора S.

Оптическая плотность (2.2.25).

А. Оптическая плотность раствора S при длине волны 287 нм не должна превышать 0.10, при длине волны 450 нм не должна быть более 0.03.

В. 2.0 г субстанции помещают тонким слоем в чашку диаметром 9 см, покрывают крышкой и оставляют на 72 ч при температуре от 98 °С до 102 °С. Затем субстанцию растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 287 нм не должна превышать 0.15, при длине волны 450 нм не должна быть более 0.03.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *Р* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО ГФ РК аминокaproновой кислоты* растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *Р* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг *СО ГФ РК аминокaproновой кислоты* и 10 мг *СО ГФ РК лейцина* растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг аминокaproновой кислоты и 2 мкг лейцина) раствора сравнения (c).

Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха, опрыскивают раствором нингидрина *Р* и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в кислоте уксусной безводной Р и добавляют 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового Р. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до изменения окраски от синевато-фиолетовой до синевато-зеленой.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 13.12 мг C₂₆H₃₁N₂O₈S.



Железо (2.4.9). Не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонем Р1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Хлориды (2.4.4). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

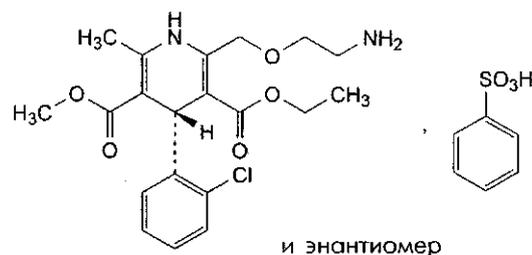
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Хранение. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

Amlodipini besilas

AMLODIPINE BESILATE



C₂₆H₃₁N₂O₈S

M, 567.1

Амлодипина бесилат содержит не менее 97.0 % и не более 102.0 % 3-этил-5-метил-(4R)-2-[[2-аминоэтокси]метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата бензолсульфоната в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде и 2-пропанол, умеренно растворим в этаноле, легко растворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК амлодипина бесилата.

В. Хроматограммы, полученные при испытании А «Родственные примеси», просматривают в УФ-свете при длине волны 366 нм. На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b), соответствующее ему по величине и окраске.

С. 5.0 мг субстанции растворяют в 1 % (об/об) растворе 0.1 М кислоты хлороводородной в метаноле Р и доводят объем раствора тем же раствором кислоты до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в обла-

сти от 300 нм до 400 нм должен иметь максимум при длине волны 360 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения должен быть от 113 до 121.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10 до + 0.10. 0.250 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси.

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.140 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 2.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 70.0 мг СО ГФ РК амлодипина бесилата растворяют в 1.0 мл метанола *P*.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят метанолом *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). 3.0 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (700 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (70 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (700 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (70 мкг) раствора сравнения (b), 10 мкл (2.1 мкг) раствора сравнения (c) и 10 мкл (0.7 мкг) раствора сравнения (d). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - метилизобутилкетон *P* (25:25:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 80 °С в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при длинах волн 254 нм и 366 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.3 %) и не более чем два пятна могут быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (a) обнаруживаются два четко разделенных пятна со значениями R_f около 0.18 и 0.22.

B. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Раствор с pH 3.0. 7.0 мл триэтиламина *P* растворяют в 1 л воды *P* и доводят pH раствора до 3.0 ± 0.1 кислотой фосфорной *P*.

Испытуемый раствор (a). 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК амлодипина бесилата растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 3.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5 мг субстанции растворяют в 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного *P*, нагревают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - метанол *P* - раствор с pH 3.0 (15:35:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 237 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (c).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения между пиками амлодипина и примеси D составляет не менее 4.5.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (b).

Время хроматографирования должно в 3 раза превышать время удерживания амлодипина. При хроматографировании в указанных условиях относительное время удерживания примеси D около 0.5 (время удерживания амлодипина около 7 мин).

При расчете содержания примеси D умножают площадь пика примеси на фактор коррекции, равный 2.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %).

Общая сумма площадей пиков других примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %); не учитывают пик бензолсульфоната с относительным временем удерживания около 0.2.

Не учитывают также пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.03 %)

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 3.000 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

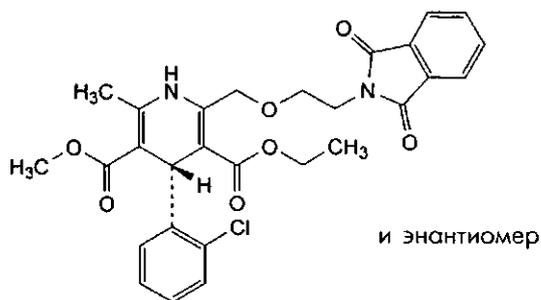
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями.

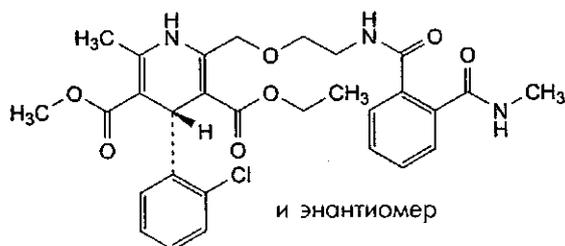
Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (b) и 10 мкл раствора сравнения (a).

Содержание $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ в СО ГФ РК амлодипина бесилата.

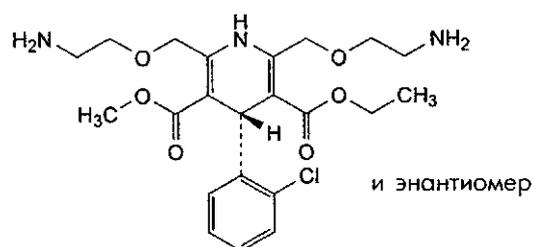
ПРИМЕСИ



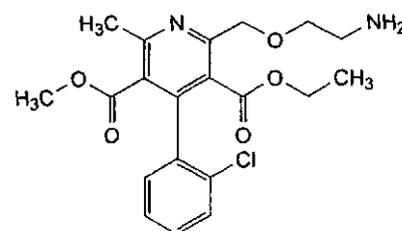
A. 3-этил-5-метил-(4RS)-4-(2-хлорфенил)-2-[[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этокси]метил]-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат,



B. 3-этил-5-метил-(4RS)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-[[2-[[2-(метилкарбамоил)бензоил]-амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат,



C. Этил-метил-(4RS)-2,6-бис[[2-(аминоэтокси)-метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат,



D. 3-этил-5-метил-2-[[2-(аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоксилат.

АММИАКА РАСТВОР КОНЦЕНТРИРОВАННЫЙ

Ammoniae solutio concentrata

AMMONIA SOLUTION, CONCENTRATED

Аммиака раствор концентрированный содержит не менее 25.0 % (м/м) и не более 30.0 % (м/м) аммиака (NH_3 ; M , 17.03).

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная, очень щелочная жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Относительная плотность (2.2.5): от 0.892 до 0.910.

B. Субстанция должна иметь сильнощелочную реакцию (2.2.4).

C. К 0.5 мл субстанции прибавляют 5 мл воды P, пропускают воздух и полученную газовую смесь направляют на поверхность раствора, содержащего 1 мл 0.1 M кислоты хлороводородной и 0.05 мл раствора метилового красного P; красное

окрашивание переходит в желтое. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора натрия кобальтинитрита *P*; образуется желтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 220 мл субстанции упаривают почти досуха на водяной бане, охлаждают, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). К 2 мл субстанции прибавляют 8 мл воды *P*. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Окисляющиеся вещества. К 100 мл кислоты серной разбавленной *P* при охлаждении осторожно прибавляют 8.8 мл субстанции и 0.75 мл 0.002 *M* раствора калия перманганата. Полученный раствор выдерживают в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Пиридин и сопутствующие примеси. Оптическая плотность (2.2.25) субстанции, измеренная при длине волны 252 нм, должна быть не более 0.06 ($2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹) в пересчете на пиридин). В качестве компенсационного раствора используют воду *P*.

Карбонаты. Не более $6 \cdot 10^{-3}$ % (60 млн⁻¹). 10 мл субстанции помещают в пробирку со стеклянной притертой пробкой, прибавляют 10 мл раствора кальция гидроксида *P*. Тотчас закрывают пробкой и перемешивают. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного аналогично испытываемому раствору с использованием 10 мл раствора 0.1 г/л натрия карбоната безводного *P*.

Хлориды (2.4.4). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 3 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более $2.5 \cdot 10^{-5}$ % (0.25 млн⁻¹). 4 мл раствора *S* доводят водой *P* до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). 4 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы.

Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Сухой остаток. 50 мл субстанции упаривают на водяной бане и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг (0.02 г/л).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50.0 мл 1 *M* раствора кислоты хлороводородной помещают в колбу со стеклянной притертой пробкой, точно взвешивают, прибавляют 2 мл субстанции и повторно взвешивают. Полученный раствор титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида до перехода окраски от красной к желтой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора метилового красного *P*.

1 мл 1 *M* раствора кислоты хлороводородной соответствует 17.03 мг NH₃.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 20 °С.

АММОНИЯ ХЛОРИД

Ammonii chloridum

AMMONIUM CHLORIDE

NH₄Cl

M, 53.49

Аммония хлорид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % NH₄Cl в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакции на хлориды (2.3.1).

В. 10 мл раствора *S*, приготовленного в разделе «Испытания», дают реакцию на аммония соли (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, полученной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора метилового красного P; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.5 мл 0.01 M кислоты хлороводородной или 0.01 M раствора натрия гидроксида.

Бромиды и йодиды (2.2.2, метод I). К 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и 0.05 мл раствора хлорамина P. Через 1 мин к полученному раствору добавляют 2 мл хлороформа P и интенсивно встряхивают; слой хлороформа должен оставаться бесцветным.

Сульфаты (2.4.13). Не более $15 \cdot 10^{-3} \%$ (150 млн^{-1}). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Кальций (2.4.3). Не более 0.02 % (200 млн^{-1}). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3} \%$ (20 млн^{-1}). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $10^{-3} \%$ (10 млн^{-1}). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре от $100 \text{ }^\circ\text{C}$ до $105 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в 20 мл воды P, прибавляют смесь 5 мл раствора формальдегида P, предварительно нейтрализованного раствором фенолфталеина P, и 20 мл воды P. Полученный раствор через 1-2 мин медленно титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя 0.2 мл того же индикатора.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 53.49 мг NH_4Cl .

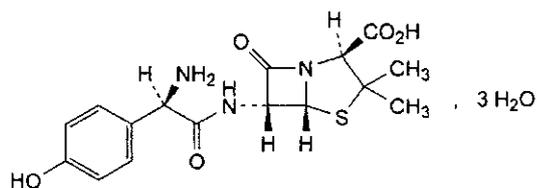


Тиоционаты. Раствор S подкисляют кислотой хлороводородной P, прибавляют несколько капель раствора 90 г/л железа(III) хлорида P; не должно появляться оранжево-красное окрашивание.

АМОКСИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТ

Amoxicillinum trihydricum

AMOXICILLIN TRIHYDRATE



$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

M_r 419.4

Амоксициллина тригидрат содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабиперидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде и 96 % спирте, практически не растворим в жирных маслах. Растворяется в разбавленных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A.

Вторая идентификация: B, C.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК амоксициллина тригидрата.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель H силанизированный P.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в растворе натрия гидрокарбоната P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 25 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата растворяют в растворе натрия гидрокарбоната Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 25 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата и 25 мг СО ГФ РК ампициллина тригидрата растворяют в растворе натрия гидрокарбоната Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 1 мкл (2.5 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (2.5 мкг) раствора сравнения (a) и 1 мкл (2.5 мкг амоксициллина тригидрата и 2.5 мкг ампициллина тригидрата) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - раствор 154 г/л аммония ацетата Р, рН которого доводят до 5.0 кислотой уксусной ледяной Р, (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, выдерживают в парах йода до появления пятен и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой около 150 мм и диаметром 15 мм и смачивают 0.05 мл воды Р. Затем прибавляют 2 мл раствора формальдегида в кислоте серной Р и перемешивают вращательными движениями; полученный раствор должен быть практически бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; постепенно появляется темно-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.100 г субстанции с помощью ультразвука или осторожно нагревая растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл 0.5 М раствора кислоты хлороводородной. Отдельно 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл раствора аммиака разбавленного Р2. Опалесценция полученных растворов тотчас после приготовления не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 290 до + 315 в пересчете на безводное вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение», подбирая соотношение подвижных фаз А:В и чувствительность регистрирующего устройства в соответствии с указаниями в разделе «Количественное определение». В выбранных условиях и изократическом режиме хроматографируют раствор сравнения (d).

В этих же условиях хроматографируют свежеприготовленный испытуемый раствор (b). Тотчас после выхода пика амоксициллина начинают хроматографирование в режиме линейного градиента так, чтобы через 25 мин после начала градиента соотношение подвижных фаз А:В составляло 0:100. Продолжают хроматографирование в течение 15 мин с использованием подвижной фазы В. Затем в течение 15 мин уравнивают колонку подвижной фазой первоначального состава. В качестве контрольного опыта хроматографируют подвижную фазу А в условиях, указанных для раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и пиков, соответствующих пикам на хроматограмме контрольного опыта, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (1 %).

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод А или В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹).

Вода (2.5.12). Не менее 11.5 % и не более 14.5 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Буферный раствор с рН 5.0. К 250 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленного Р до рН 5.0, доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

Испытуемый раствор (a). 30.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 30.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 30.0 мг СО ГФ РК

амоксициллина тригидрата растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 4.0 мг СО ГФ РК цефадроксила растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора подвижной фазой А до 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 2.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- подвижная фаза А: ацетонитрил Р - буферный раствор с рН 5.0 (1:99);
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р - буферный раствор с рН 5.0 (20:80);
- детектирование при длине волны 254 нм;
- объем вводимой пробы 50 мкл.

Уравновешивают колонку подвижной фазой при соотношении А:В (92:8).

Хроматографируют раствор сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения двух основных пиков должен быть не менее 2.0;
- коэффициент емкости для первого пика (амоксициллина) должен быть от 1.3 до 2.5.

При необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В.

Хроматографируют раствор сравнения (c). Регулируют систему таким образом, чтобы отношение сигнал-шум для основного пика составляло не менее 3.

Хроматографируют раствор сравнения (a) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади основного пика составляет не более 1.0 %.

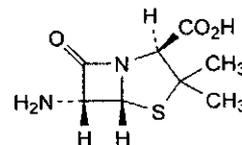
Попеременно хроматографируют испытуемый рас-

твор (a) и раствор сравнения (a).

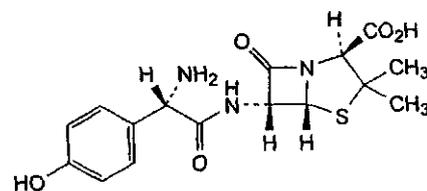
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

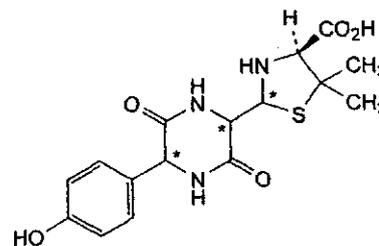
ПРИМЕСИ



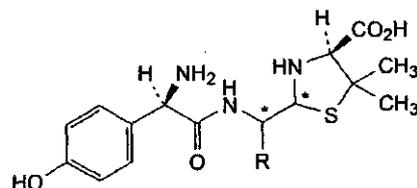
А. (2S,5R,6R)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота),



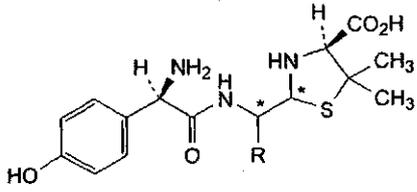
В. (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)-ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-амоксициллин),



С. (4S)-2-[5-(4-гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (амоксициллина дикетопиперазин),

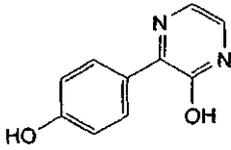


Д. (4S)-2-[[[(2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]-амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (амоксициллина пеницил-лоиновые кислоты),

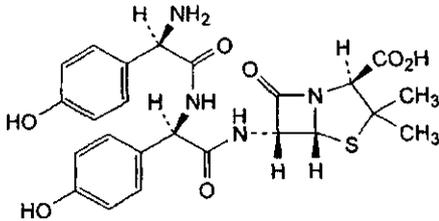


и эпимер при C*

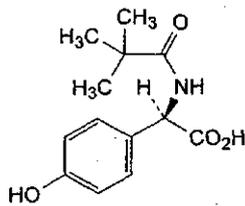
Е. (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (амоксциллина пениллоиновые кислоты),



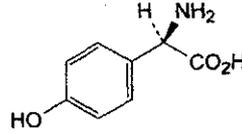
Ф. 3-(4-гидроксифенил)пирозин-2-ол,



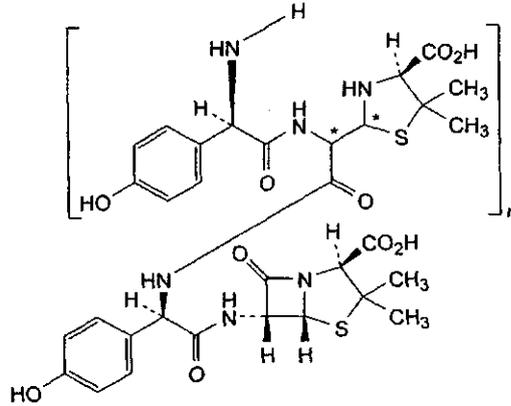
Г. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоний]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоний]амино]-2-(4-гидроксифенил)глициламоксициллин),



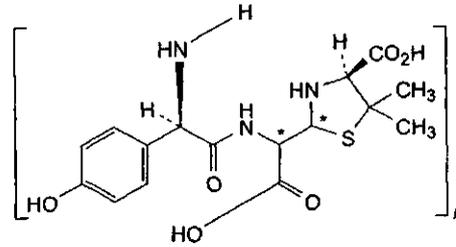
Н. (2*R*)-[2,2-диметилпропаноил]амино]-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота,



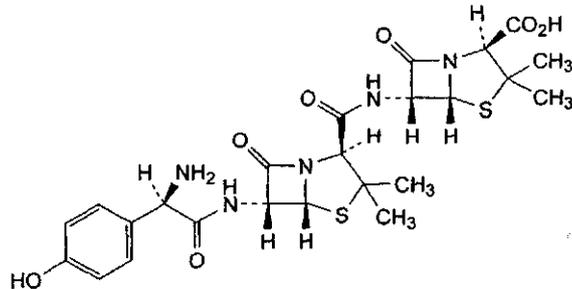
И. (2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота,



Ј. соолигомеры амоксициллина и амоксициллина пениллоиновой кислоты,



К. олигомеры амоксициллина пениллоиновой кислоты,



Л. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоний]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоний]амино]-2-(4-гидроксифенил)глициламоксициллин (амид амоксициллина 6-АГК).



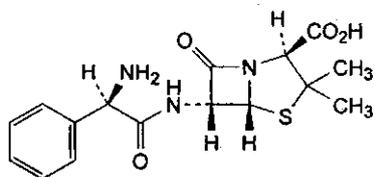
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы (2.4.8. метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

АМПИЦИЛЛИН БЕЗВОДНЫЙ

Ampicillinum anhydricum

AMPICILLIN, ANHYDROUS



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

M_r 349.4

Ампициллин безводный содержит не менее 96.0 % и не более 100.5 % (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, практически не растворим в ацетоне, 96 % спирте и жирных маслах.

Растворяется в разбавленных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом Р, должен соответствовать спектру поглощения СО ГФ РК ампициллина безводного.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель силанизированный Н Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК ампициллина безводного растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (b). 25 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата и 25 мг СО ГФ РК ампициллина безводного растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл каждого раствора. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - раствор 154 г/л аммония ацетата Р, значение рН которого доводят до 5.0 кислотой уксусной ледяной Р (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в парах йода до появления пятен, просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой 150 мм и диаметром 15 мм, смачивают 0.05 мл воды Р и добавляют 2 мл раствора формальдегида в кислоте серной Р. Содержимое перемешивают вращательными движениями пробирки; полученный раствор должен быть практически бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; появляется темно-желтое окрашивание.

D. Субстанция должна выдерживать требование испытания «Вода».

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл 1 М кислоты хлороводородной. Отдельно растворяют 1.0 г субстанции в 10 мл раствора аммиака разбавленного Р2. Опалесценция полученных растворов сразу после приготовления не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. 0.1 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят тем же растворителем до объема 40 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 280 до + 305, в пересчете на безводное вещество. 62.5 мг субстанции растворяют в воде Р и

доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют раствор сравнения (с) в изократическом режиме. Хроматографируют испытуемый раствор (b) в изократическом режиме. Сразу после выхода пика ампициллина используют следующий градиентный режим:

Время, мин	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	85	15
30	0	100
45	0	100

Если состав подвижной фазы был изменен, чтобы достичь необходимого разделения пиков, начало градиентного элюирования следует проводить с измененным составом подвижной фазы.

Уравновешивают колонку подвижной фазой в течение 15 мин.

Хроматографируют подвижную фазу А, используя вышеуказанный градиентный режим, для получения хроматограммы сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и пиков на хроматограмме сравнения, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %).

N,N-диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹).

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 27.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 27.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 27.0 мг СО ГФ РК ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема

50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 50 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (a).

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл раствора сравнения (c) доводят подвижной фазой А до объема 25.0 мл.

Определение проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза А: смесь 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р и 50 мл ацетонитрила Р доводят водой Р до объема 1000 мл;

- подвижная фаза В: смесь 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р и 400 мл ацетонитрила Р доводят водой Р до объема 1000 мл;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой при соотношении А:В (85:15).

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения двух основных пиков не менее 3.0. При необходимости регулируют соотношение подвижных фаз А:В. Коэффициент емкости для первого пика (ампициллина) составляет от 2.0 до 2.5.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для основного пика составляло не менее 3.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (a) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади основного пика не превышает 1 %.

Попеременно хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора (a) и 50 мкл раствора сравнения (a).

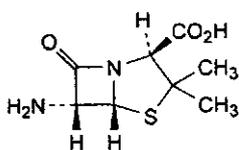
Рассчитывают содержание ампициллина в процентах.

ХРАНЕНИЕ

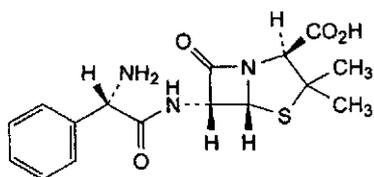
В воздухонепроницаемом контейнере при

температуре не выше 30 °С.

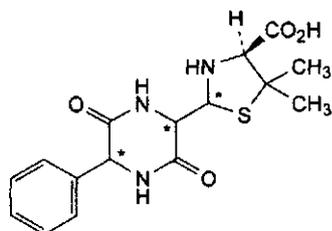
ПРИМЕСИ



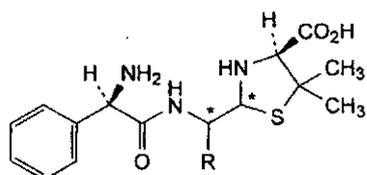
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота),



В. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[2*S*]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин),

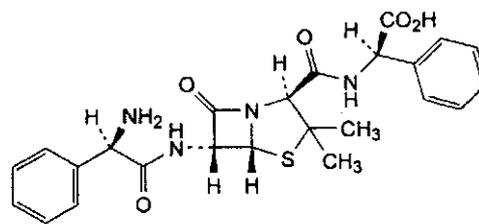


С. (4*S*)-2-(3,6-диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина дикетопиперазины),

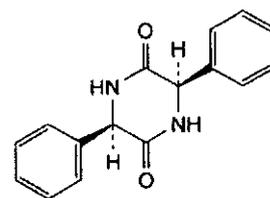


Д. R = CO₂H: (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина пенициллоиновые кислоты),

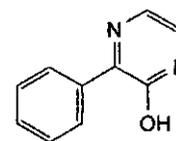
Ф. R = H: (2*R**S*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина пениллоиновые кислоты),



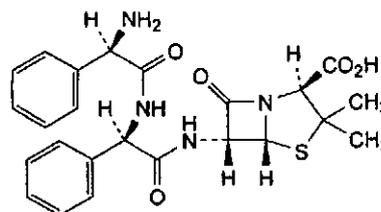
Е. (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азобicyclo[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллин-D-фенилглицин),



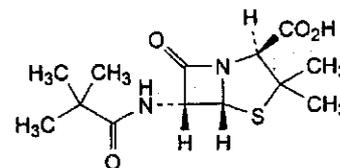
Г. (3*R*,6*R*)-3,6-дифенилпиперазин-2,5-дион,



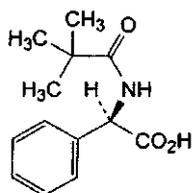
Н. 3-фенилпиперазин-2-ол,



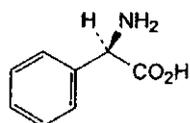
И. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин),



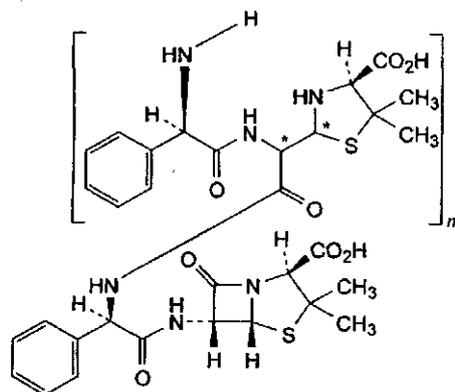
Ж. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота,



К. (2R)-2-[(2,2-диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота,



Л. (2R)-2-амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин),



М. сополимеры ампициллина и ампициллина пенициллиновых кислот.

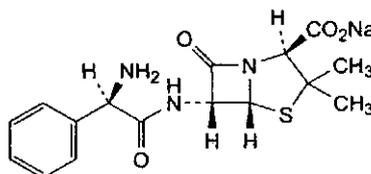


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

АМПИЦИЛЛИН НАТРИЯ

Ampicillinum natricum

AMPICILLIN SODIUM



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$

M_r 371.4

Ампициллин натрия содержит не менее 91.0 % и не более 100.5 % натрия (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-окса-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. 0.250 г субстанции растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, перемешивают вращательными движениями и выдерживают на ледяной бане в течение 10 мин, затем фильтруют через небольшой стеклянный фильтр (40) под вакуумом. Промывают 2-3 мл смеси растворителей вода Р - ацетон Р (1:9) и сушат при температуре 60 °С в течение 30 мин. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) полученных кристаллов должен соответствовать спектру СО ГФ РК ампициллина тригидрата.

В. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель силанизированный Н Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг СО ГФ РК

амоксициклина тригидрата и 25 мг СО ГФ РК ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 1 мкл испытуемого раствора, 1 мкл раствора сравнения (а) и 1 мкл раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - раствор 154 г/л аммония ацетата Р с рН 5,0, установленным кислотой уксусной ледяной Р (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, выдерживают в парах йода до появления пятен и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой около 150 мм и диаметром 15 мм и смачивают 0,05 мл воды Р. Затем прибавляют 2 мл раствора формальдегида в кислоте серной Р и перемешивают вращательными движениями. Полученный раствор должен быть практически бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; постепенно появляется темно-желтое окрашивание.

Д. Субстанция дает реакцию (а) на натрий (2.3.7).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1,0 г субстанции помещают в коническую колбу и медленно, при постоянном перемешивании прибавляют 10 мл 1 М кислоты хлороводородной. Отдельно 1,0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Опалесценция полученных растворов сразу после приготовления не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Оптическая плотность (2.2.25). Оптическая плотность водного раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», при длине волны 430 нм должна быть не более 0,15.

рН (2.2.3). От 8,0 до 10,0. 2,0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Измеряют рН раствора через 10 мин после приготовления.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 258 до + 287 в пересчете на безводное вещество.

62,5 мг субстанции растворяют в растворе 4 г/л калия гидрофталата Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

50 мкл раствора сравнения (d) хроматографируют в изократическом режиме до выхода пика ампициллина. 50 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют в изократическом режиме. Сразу после выхода пика ампициллина используют следующий градиентный режим:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечание
0 - 30	85 → 0	15 → 100	линейный градиент
30 - 45	0	100	изократический режим
45 - 60	85	15	установление равновесия

Если состав подвижной фазы был изменен, чтобы достичь необходимого разделения пиков ампициллина и цефрадина, начало градиентного режима следует проводить с измененным составом подвижной фазы.

В качестве контрольного раствора хроматографируют подвижную фазу А в условиях, указанных для испытуемого раствора (b).

Хроматографируют раствор сравнения (e) в условиях, указанных для испытуемого раствора (b). На хроматограмме раствора сравнения (e) должен обнаруживаться пик ампициллина и пик димера ампициллина, относительное время удерживания которого составляет 2,8 относительно времени удерживания пика ампициллина.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика, соответствующая димеру ампициллина, не должна превышать 4,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (4,5 %); площадь любого другого пика, кроме основного и пика, соответствующего димеру ампициллина, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (2 %). Не учитывают пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0,8 % (м/м).

Метиленхлорид. Не более 0.2 % (м/м). Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя этиленхлорид Р в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 1.0 мл этиленхлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500.0 мл.

Испытуемый раствор (а). 1.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (б). 1.0 г субстанции растворяют в воде Р, прибавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой Р до 10.0 мл.

Раствор сравнения. 1.0 мл метиленхлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой Р до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 1.5 м x 4 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии Р с нанесенным 10 % (м/м) макроголом 1000 Р;
- газ носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 40 мл/мин;
- температура колонки 60 °С;
- температура детектора 150 °С;
- температура блока ввода проб 100 °С.

Содержание метиленхлорида в субстанции рассчитывают, используя значение его плотности при температуре 20 °С, равное 1.325 г/мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.15 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 31.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (б). Раствор готовят непосредственно перед использованием. 31.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 27.0 мг СО ГФ РК ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 2.0 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (а).

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (д). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (е). К 0.20 г субстанции прибавляют 1.0 мл воды Р, нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч. 0.5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: к 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р прибавляют 50 мл 0.2 М раствора калия гидрофосфата Р и 50 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл;
- подвижная фаза В: к 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р прибавляют 50 мл 0.2 М раствора калия гидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (85:15).

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 3.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В);
- коэффициент емкости для первого пика (ампициллина) составляет от 2.0 до 2.5.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для основного пика составляло не менее 3.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (а) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади основного пика составляет не более 1.0 %.

Попеременно хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора (а) и 50 мкл раствора сравнения (а).

Содержание ампициллина натрия в процентах рассчитывают путем умножения процентного содержания ампициллина на 1.063.

ХРАНЕНИЕ

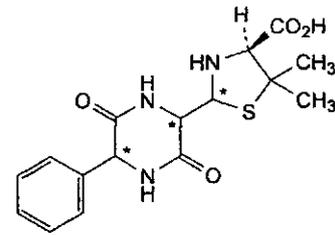
В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

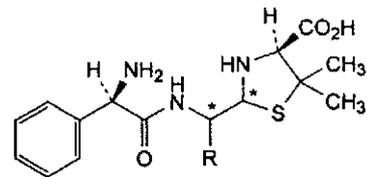
При необходимости указывают:

- субстанция стерильная;
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ПРИМЕСИ

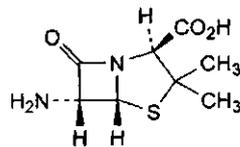


С. (4S)-2-[3,6-диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина дикетопиперазины),

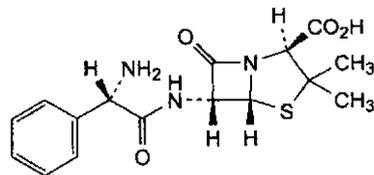


D. R = CO₂H: (4S)-2-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина пеницилоиновые кислоты),

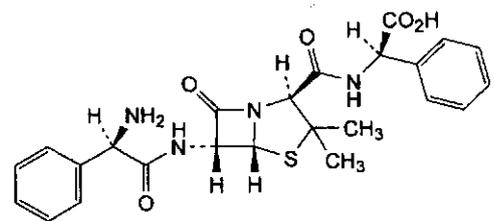
F. R = H: (2R,4S)-2-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновые кислоты (ампициллина пенилоиновые кислоты),



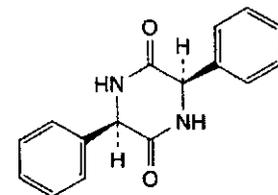
A. (2S,5R,6R)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллиновая кислота),



B. (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин),



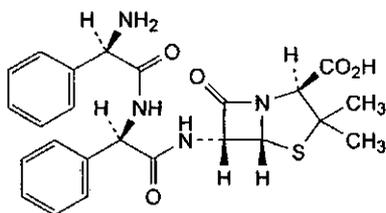
E. (2R)-2-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллин-D-фенилглицин),



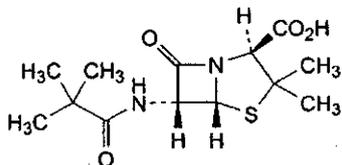
G. (3R,6R)-3,6-дифенилпиперазин-2,5-дион.



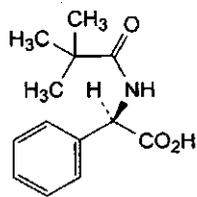
Н. 3-фенилпиперазин-2-ол.



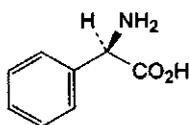
И. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин),



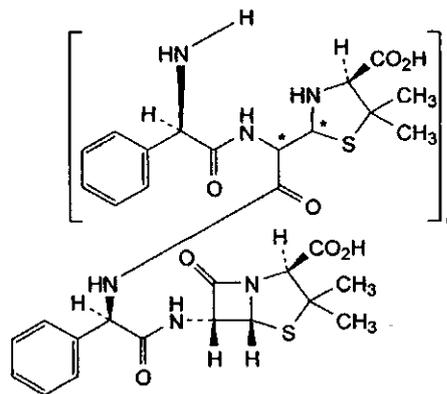
Ж. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-диметилпропанол)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота,



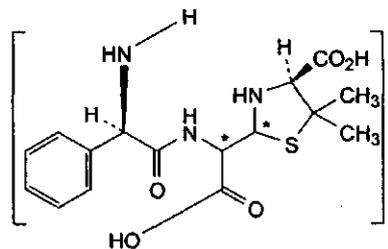
К. (2*R*)-2-[(2,2-диметилпропанол)амино]-2-фенилуксусная кислота,



Л. (2*R*)-2-амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин),



М. соолигомеры ампицилина и пенициллоевых кислот ампициллина,



Н. олигомеры пенициллоевых кислот ампициллина.

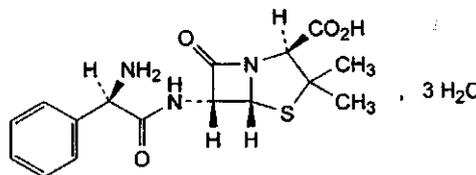


Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши в течение 15 с 20 мг ампициллина в 0.5 мл воды для инъекций Р. Срок наблюдения 24 ч.

АМПИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТ

Ampicillinum trihydricum

AMPICILLIN TRIHYDRATE



$C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot 3H_2O$

М, 403.5

Ампициллина тригидрат содержит не менее 96.0 % и не более 100.5 % (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[2*R*]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабиглико[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте и жирных маслах.

Растворяется в разбавленных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, D*.

Вторая идентификация: *B, C, D*.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* ампициллина тригидрата.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель силанизированный *H P*.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (а). 25 мг *СО ГФ РК* ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (b). 25 мг *СО ГФ РК* амоксициллина тригидрата и 25 мг *СО ГФ РК* ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл каждого раствора. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон *P* - раствор 154 г/л аммония ацетата *P*, значение рН которого доводят до 5.0 кислотой уксусной ледяной *P* (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в парах йода до появления пятен, просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

C. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой 150 мм и диаметром 15 мм, смачивают 0.05 мл воды *P* и добавляют 2 мл раствора

формальдегида в кислоте серной *P*. Содержимое перемешивают вращательными движениями пробирки; полученный раствор должен быть практически бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; появляется темно-желтое окрашивание.

D. Субстанция должна выдерживать испытание на содержание воды (раздел «Испытания»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл 1 *M* кислоты хлороводородной. Отдельно растворяют 1.0 г субстанции в 10 мл раствора аммиака разбавленного *P2*. Опалесценция полученных растворов сразу после приготовления не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II (2.2.1).

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. 0.1 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 40 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 280 до + 305 в пересчете на безводное вещество. 62.5 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют раствор сравнения (с) в изократическом режиме. Хроматографируют испытуемый раствор (b) в изократическом режиме. Сразу после выхода пика ампициллина используют градиентный режим элюирования:

Время, мин	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	85	15
30	0	100
45	0	100

Если состав подвижной фазы был изменен, чтобы достичь необходимого разделения пиков, начало градиента следует проводить с измененным составом подвижной фазы.

Уравновешивают колонку подвижной фазой в течение 15 мин.

Хроматографируют подвижную фазу А, используя вышеуказанный градиентный режим, для получения хроматограммы сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %).

N,N-диметиланилин (2.4.26, метод B). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹).

Вода (2.5.12). От 12.0 % до 15.0 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 31.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 31.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 27.0 мг СО ГФ РК ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят тем же растворителем до объема 50 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (a).

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой А до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл раствора сравнения (c) доводят подвижной фазой А до объема 25.0 мл.

Определение проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза А: смесь 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р доводят водой Р до объема 1000 мл;

- подвижная фаза В: смесь 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р доводят водой Р до объема 1000 мл;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой при соотношении А:В (85:15).

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 3.0. При необходимости регулируют соотношение подвижных фаз А:В. Коэффициент емкости для первого пика (ампициллина) должен быть от 2.0 до 2.5.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для основного пика было не менее 3.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (a) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади основного пика составляет не более 1 %.

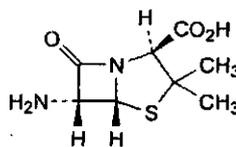
Попеременно хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора (a) и 50 мкл раствора сравнения (a).

Рассчитывают содержание ампициллина в процентах.

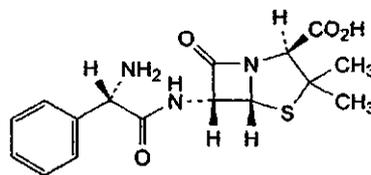
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30 °С.

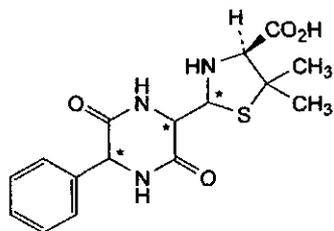
ПРИМЕСИ



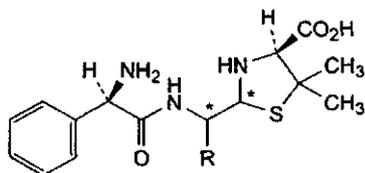
A. (2S,5R,6R)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота),



B. (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин),

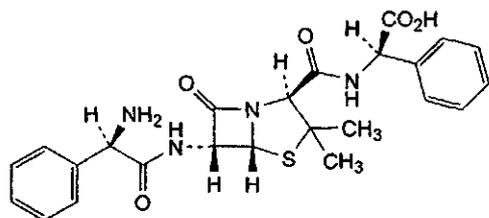


C. (4S)-2-(3,6-диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина дикетопиперазины),

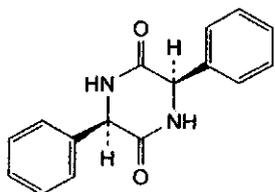


D. R = CO₂H: (4S)-2-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина пенициллоиновые кислоты),

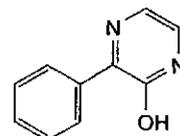
F. R = H: (2RS,4S)-2-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (ампициллина пениллоиновые кислоты),



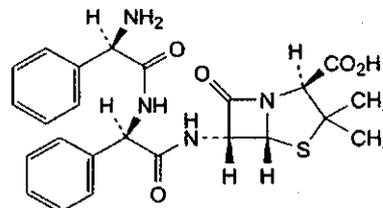
E. (2R)-2-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]-амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллинил-D-фенилглицин),



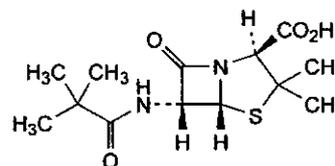
G. (3R,6R)-3,6-дифенилпиперазин-2,5-дион,



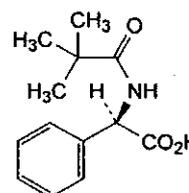
H. 3-фенилпиперазин-2-ол,



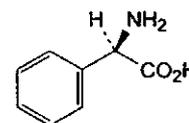
I. (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-амино-2-фенилацетил]-амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин),



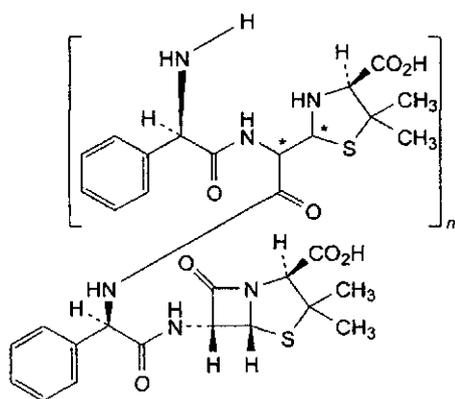
J. (2S,5R,6R)-6-[[2,2-диметилпропаноил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота,



K. (2R)-2-[[2,2-диметилпропаноил]амино]-2-фенилуксусная кислота,



L. (2R)-2-амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин),



М. соолигомеры ампициллина и ампициллина пенициллоиновых кислот.

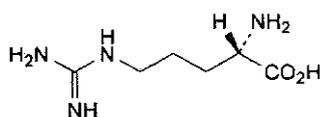


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

АРГИНИН

Argininum

ARGININE



$C_6H_{14}N_4O_2$

М, 174.2

Аргинин содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % (S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Раствор S, приготовленный в разделе «Испытания», должен иметь сильнощелочную реакцию (2.2.4).

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК аргинина.

Д. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Е. Около 25 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р. Прибавляют 1 мл раствора α -нафтола Р и 2 мл смеси равных объемов раствора натрия гипохлорита концентрированного Р и воды Р; появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 25,5 до + 28,5 в пересчете на сухое вещество. 2,00 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной Р1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25,0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0,10 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК аргинина растворяют в 0,1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК аргинина и 10 мг СО ГФ РК лизина гидрохлорида растворяют в 0,1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг аргинина и 2 мкг лизина гидрохлорида) раствора сравнения (с), высушивают на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 2-пропанол Р (30:70)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С до исчезновения запаха аммиака и опрыскивают *раствором нингидрина Р*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 5 мл раствора S прибавляют 0.5 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 1.7 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытания на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл *стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺)*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и извлекают три раза *метилизобутилкетаном Р1*, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл *воды Р* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный*

раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 50 мл *воды Р* и титруют 0.1 М *кислотой хлороводородной* до перехода окраски от зеленой к фиолетово-красной, используя в качестве индикатора 0.2 мл *раствора метилового красного смешанного Р*.

1 мл 0.1 М *кислоты хлороводородной* соответствует 17.42 мг C₆H₁₄N₄O₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



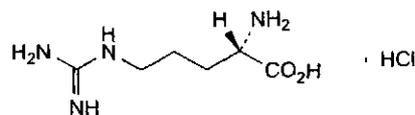
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИД

Arginini hydrochloridum

ARGININE HYDROCHLORIDE



C₆H₁₅ClN₄O₂

M_r 210.7

Аргинина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК аргинина гидрохлорида.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. Около 25 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р. Прибавляют 1 мл раствора α-нафтола Р и 2 мл смеси равных объемов раствора натрия гипохлорита концентрированного Р и воды Р; появляется красное окрашивание.

Е. Около 20 мг субстанции дают реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 21.0 до + 23.5 в пересчете на сухое вещество. 2.00 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной Р1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК аргинина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК аргинина гидрохлорида и 10 мг СО ГФ РК лизина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг аргинина гидрохлорида и 2 мкг лизина гидрохлорида) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 2-пропанол Р* (30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С до исчезновения запаха аммиака и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 мл⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 мл⁻¹ NH₄⁺).

Железо (2.4.9). Не более 10 % (10 мл⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетон Р1, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.180 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневато-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензина Р.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 21.07 мг C₆H₈O₆.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



рН (2.2.3). От 4.5 до 6.5. 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 20 мл. Измеряют рН полученного раствора.

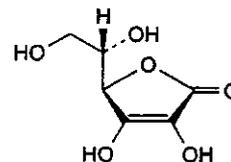
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum ascorbicum

ASCORBIC ACID



C₆H₈O₆

M, 176.1

Кислота аскорбиновая содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % (5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-она.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы, изменяющие цвет под действием воздуха и влаги.

Растворимость. Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 190 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и тотчас доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 10 мл 0.1 М раствора кислоты хлороводородной прибавляют 1.0 мл полученного раствора и доводят водой Р до объема 100.0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 243 нм тотчас после приготовления раствора. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 545 до 585.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) 1 мг субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты аскорбиновой.

С. рН (2.2.3) раствора S, приготовленного в разделе «Испытания», должен быть от 2.1 до 2.6.

Д. К 1 мл раствора S прибавляют 0.2 мл кислоты азотной разбавленной Р и 0.2 мл раствора серебра нитрата Р2; образуется серый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде,

свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения VY_7 .

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +20.5 до +21.5. 2.50 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Кислота щавелевая. Не более 0.2 %. 0.25 г субстанции растворяют в 5 мл воды *P*, нейтрализуют раствором натрия гидроксидом разбавленным *P* по красной лакмусовой бумаге *P*, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разбавленной *P* и 0.5 мл раствора кальция хлорида *P* (испытываемый раствор).

70 мг кислоты щавелевой *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл кислоты уксусной разбавленной *P* и 0.5 мл раствора кальция хлорида *P* (раствор сравнения).

Растворы выдерживают в течение 1 ч. Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Медь. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн^{-1}). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 2.0 г субстанции растворяют в 0.1 *M* растворе кислоты азотной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора меди (10 млн^{-1} Cu^{2+}) *P* 0.1 *M* раствором кислоты азотной до концентрации 0.2 млн^{-1} , 0.4 млн^{-1} и 0.6 млн^{-1} Cu^{2+} .

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 324.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым медным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Настраивают регистрирующее устройство на нулевое значение, используя 0.1 *M* раствор кислоты азотной.

Железо. Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн^{-1}). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 5.0 г субстанции растворяют в 0.1 *M* растворе кислоты азотной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора железа (20 млн^{-1} Fe^{3+}) *P* 0.1 *M* раствором кислоты азотной до концентрации 0.2 млн^{-1} , 0.4 млн^{-1} и 0.6 млн^{-1} Fe^{3+} .

Измеряют поглощение полученных растворов при

длине волны 248.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Настраивают регистрирующее устройство на нулевое значение, используя 0.1 *M* раствор кислоты азотной.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн^{-1}). 1.5 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн^{-1} Pb^{2+}) *P*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в смеси 10 мл кислоты серной разбавленной *P* и 80 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. Прибавляют 1 мл раствора крахмала *P* и титруют 0.05 *M* раствором йода до устойчивого сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0.05 *M* раствора йода соответствует 8.81 мг $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$.

ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере, в защищенном от света месте.

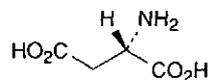


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum asparticum

ASPARTIC ACID



$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$

M_r 133.1

Кислота аспарагиновая содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % (2S)-2-аминобутандикарбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Мало растворима в воде, практически не растворима в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Суспензия 1 г субстанции в 10 мл воды Р должна иметь сильноокислую реакцию (2.2.4).

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты аспарагиновой.

Д. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в 1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 24.0 до + 26.0 в пересчете на сухое вещество. 2.000 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной Р1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в 2 мл раствора аммиака Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК кислоты аспарагиновой растворяют в 2 мл раствора аммиака разбавленного Р1 и доводят объем раствора водой Р до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК кислоты аспарагиновой и 10 мг СО ГФ РК кислоты глутаминовой растворяют в 2 мл раствора аммиака разбавленного Р1 и доводят объем раствора водой Р до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг кислоты аспарагиновой и 2 мкг кислоты глутаминовой) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без последующего прибавления раствора кислоты азотной разбавленной Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в 4 мл кислоты хлороводородной Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 15 мл. Через 30 мин полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺)Р.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в

10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и извлекают три раза метилизобутилкетонем *P1* порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *D*). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют, при необходимости слегка нагревая, в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, охлаждают и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида до перехода окраски от желтой к синей, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 13.31 мг $C_{14}H_{22}NO_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



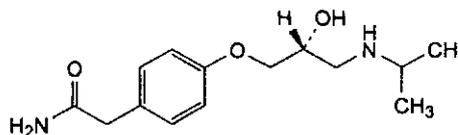
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

АТЕНОЛОЛ

Atenololum

ATENOLOL



и энантиомер

$C_{14}H_{22}N_2O_3$

M_r 266.3

Атенолол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-[4-[[*RS*]-2-гидрокси-3-[[1-метилэтил]амино]-пропокси]фенил]ацетамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *C*.

Вторая идентификация: *A, B, D*.

A. Температура плавления (2.2.14). От 152 °С до 155 °С.

B. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн 275 нм и 282 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 275 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 282 нм должно быть от 1.15 до 1.20.

C. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК атенолола*.

D. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в 1 мл метанола *P*.

Раствор сравнения. 10 мг *СО ГФ РК атенолола* растворяют в 1 мл метанола *P*.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и

10 мкл (100 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р1 - метанол Р (1:99)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.10 г субстанции растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения *б* шкалы наиболее подходящего цвета.

Оптическое вращение (2.2.7). От + 0.10 до - 0.10 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят для раствора *S*.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 50.0 мг субстанции растворяют в 20 мл подвижной фазы и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Испытуемый раствор (б). 50.0 мг субстанции растворяют в 0.1 мл *диметилсульфоксида Р*, при необходимости слегка нагревая на водяной бане в течение нескольких секунд, и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.5 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 50.0 мг *СО ГФ РК атенолола для валидации колонки* растворяют в 0.1 мл *диметилсульфоксида Р*, при необходимости слегка нагревая на водяной бане в течение нескольких секунд, и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 1.0 г *натрия октансульфоната Р* и 0.4 г *тетрабутиламмония гидросульфата*

Р растворяют в 1 л смеси *тетрагидрофуран Р - метанол Р - раствор 3.4 г/л калия дигидрофосфата Р (20:180:800)* и доводят рН *кислотой ортофосфорной Р* до 3.0;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 226 нм.

Уравновешивают колонку при скорости подвижной фазы 1.0 мл/мин в течение около 30 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (б). Полученная хроматограмма должна быть аналогична образцу хроматограммы, прилагаемой к *СО ГФ РК атенолола для валидации колонки*: пик бис-эфира выходит первым и отделяется от пика третичного амина, который обычно выходит пиком с двумя максимумами. При необходимости регулируют содержание натрия октансульфоната в подвижной фазе. Увеличение содержания натрия октансульфоната увеличивает время удерживания третичного амина.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (а) и 10 мкл раствора сравнения (а). Время хроматографирования должно быть в 4 раза больше времени удерживания основного пика. На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.25 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Если субстанция содержит более 0.15 % бис-эфира, ее пригодность следует подтвердить повторным хроматографированием 10 мкл испытуемого раствора (б).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.1 %. 50 мг субстанции растворяют в смеси 1 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и 15 мл *воды Р*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без последующего прибавления *кислоты азотной разбавленной Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

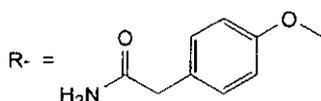
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

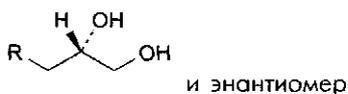
0.200 г субстанции растворяют в 80 мл кислоты уксусной ледяной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 26.63 мг $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

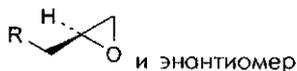
ПРИМЕСИ



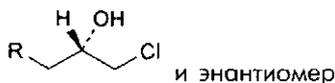
A. R-H: 2-(4-гидроксифенил)ацетамид,



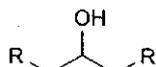
B. 2-[4-[(2RS)-2,3-дигидроксипропокси]фенил]-ацетамид,



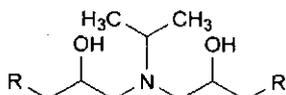
C. 2-[4-[[[(2RS)-оксиран-2-ил]метокси]фенил]ацетамид,



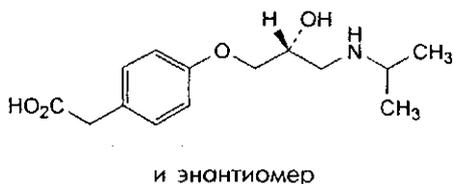
D. 2-[4-[(2RS)-3-хлор-2-гидроксипропокси]фенил]-ацетамид,



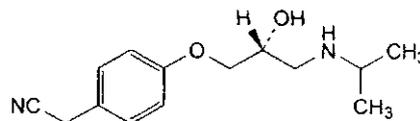
E. 2,2'-[2-гидроксипропан-1,3-диилбис(окси-4,1-фенилен)]диацетамид,



F. 2,2'-[[1-метилэтил]иминобис(2-гидроксипропан-3,1-диилокси-4,1-фенилен)]диацетамид,



G. 2-[4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[[1-метилэтил]амино]-пропокси]фенил]уксусная кислота,



и энантиомер

H. 2-[4-[(2RS)-2-гидрокси-3-[[1-метилэтил]амино]-пропокси]фенил]ацетонитрил.

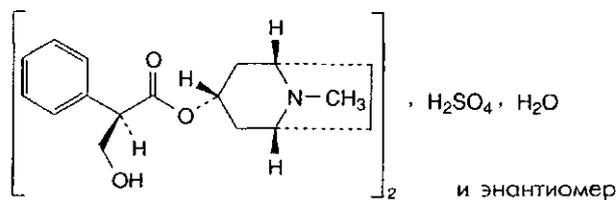


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

АТРОПИНА СУЛЬФАТ

Atropini sulfas

ATROPINE SULPHATE



$C_{34}H_{48}N_2O_{10}S \cdot H_2O$

M_r , 695

Атропина сульфат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % бис(1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабicyclo[3.2.1]окт-3-ил(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаонат]сульфата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 190 °С с раз-

ложением. Определение проводят из субстанции, высушенной при температуре 135 °С в течение 15 мин.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: С, D, E, F.

А. Водный раствор субстанции, приготовленный для испытания «Оптическое вращение», почти не дает оптического вращения.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК атропина сульфата.

С. Около 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р и прибавляют 5 мл раствора кислоты пикриновой Р. Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого водой Р и высушенного при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч, должна быть от 174 °С до 179 °С.

Д. К около 1 мг субстанции прибавляют 0.2 мл кислоты азотной дымящейся Р и упаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 2 мл ацетона Р и прибавляют 0.1 мл раствора 30 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р; появляется фиолетовое окрашивание.

Е. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

Ф. Субстанция дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.2. 0.6 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 30 мл.

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.50 ° до + 0.05 °. 2.50 г субстанции растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл и измеряют угол оптического вращения полученного раствора в кювете с толщиной слоя 2 дм.

Посторонние алкалоиды и продукты разложения. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 1 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластин-

ки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (а) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - вода Р - раствор аммиака концентрированный Р (90:7:3). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин, охлаждают и опрыскивают раствором калия йодовисмутата разбавленным Р до появления пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %), и только одно пятно может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Апоатропин. Около 0.5 %. 0.10 г субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 245 нм. Удельный показатель поглощения должен быть не более 4.0 в пересчете на безводное вещество.

Вода (2.5.12). От 2.0 % до 4.0 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют, нагревая при необходимости, в 30 мл кислоты уксусной безводной Р. Раствор охлаждают и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 67.68 мг $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

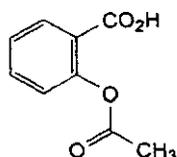


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Acidum acetylsalicylicum

ACETYLSALICYLIC ACID

 $C_9H_8O_4$

M, 180.2

Кислота ацетилсалициловая содержит не менее 99.5 % и не более 101.0 % 2-(ацетокси)бензойной кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 143 °С (мгновенный метод).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты ацетилсалициловой.

B. К 0.2 г субстанции прибавляют 4 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, кипятят в течение 3 мин, охлаждают и прибавляют 5 мл кислоты серной разбавленной Р; выпадает кристаллический осадок. Полученную смесь фильтруют, осадок промывают, затем высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка должна быть от 156 °С до 161 °С.

C. В пробирке смешивают 0.1 г субстанции с 0.5 г кальция гидроксида Р. Смесь нагревают и в появляющихся парах выдерживают кусочек фильтровальной бумаги, пропитанный 0.05 мл раствора нитробензальдегида Р. Постепенно бумага окрашивается в желтовато-зеленый или голубовато-зеленый цвет. Затем бумагу смачивают кислотой хлороводородной разбавленной Р; бумага окрашивается в голубой цвет.

D. Около 20 мг осадка, полученного при идентификации B, растворяют при нагревании в

10 мл воды Р и охлаждают. Полученный раствор дает реакцию (a) на салицилаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 9 мл 96 % спирта Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод I). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в ацетонитриле для хроматографии Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг кислоты салициловой Р растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг кислоты салициловой Р растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.2 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м × 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота фосфорная Р - ацетонитрил для хроматографии Р - вода Р (2:400:600);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 237 нм.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора 10 мкл раствора сравнения (a) и 10 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 7 раз превышать время удерживания кислоты ацетилсалициловой.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (I) коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 6.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); сумма площадей

всех пиков примесей не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.25 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в 12 мл ацетона Р и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺), полученный разведением стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Рb²⁺) Р смесью вода Р - ацетон Р (6:9).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 10 мл 96 % спирта Р и прибавляют 50.0 мл 0.5 М раствора натрия гидроксида. Колбу закрывают и выдерживают в течение 1 ч. Полученный раствор титруют 0.5 М кислотой хлороводородной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора фенолфталеина Р.

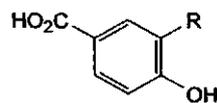
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.5 М раствора натрия гидроксида соответствует 45.04 мг C₉H₈O₄.

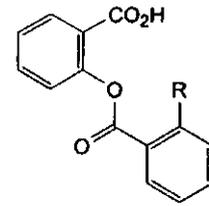
ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

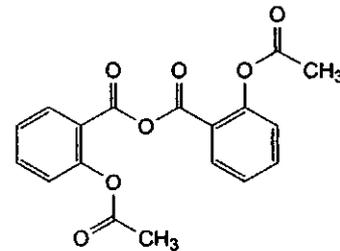


- A. R = H: 4-гидроксибензойная кислота,
- B. R = CO₂H: 4-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (4-гидроксиизофталевая кислота),
- C. салициловая кислота,



D. R = O-CO-CH₃: 2-[[2-(ацетилокси)бензоил]окси]-бензойная кислота (ацетилсалицилсалициловая кислота),

E. R = OH: 2-[[2-(2-гидроксибензоил)окси]бензоил]бензойная кислота (салицилсалициловая кислота),



F. 2-(ацетилокси)бензойный ангидрид (ацетилсалициловый ангидрид).

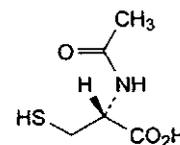


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН

Acetylcysteinum

ACETYLCYSTEINE



C₅H₉NO₃S

M_r 163.2

Ацетилцистеин содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % (2R)-2-(ацетиламино)-3-

сульфанилпропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и 96 % спирте, практически не растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Температура плавления (2.2.14). От 104 °С до 110 °С.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом Р, должен соответствовать спектру СО ГФ РК ацетилцистеина.

Д. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», время удерживания и площадь основного пика должны соответствовать времени удерживания и площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Е. К 0.5 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 0.05 мл раствора 50 г/л натрия нитропруссиды Р и 0.05 мл раствора аммиака концентрированно-го Р; появляется темно-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 2.0 до 2.8. К 2 мл раствора S прибавляют 8 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и перемешивают.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 21.0 до + 27.0 в пересчете на сухое вещество. К 1.25 г субстанции прибавляют 1 мл раствора 10 г/л натрия эдетата Р, перемешивают, прибавляют 7.5 мл раствора 40 г/л натрия гидроксида Р, перемешивают до растворения субстанции и до-

водят объем полученного раствора фосфатным буферным раствором с pH 7.0 Р2 до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Все растворы, кроме испытуемого раствора (c), готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 0.80 г субстанции суспендируют в 1 мл 1 М кислоты хлороводородной и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5.0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Испытуемый раствор (c). Используют испытуемый раствор (a) после хранения не менее 1 ч.

Раствор сравнения (a). 4.0 мг СО ГФ РК ацетилцистеина, 4.0 мг L-цистина Р, 4.0 мг L-цистеина Р, 4.0 мг СО ГФ РК примеси С ацетилцистеина и 4.0 мг СО ГФ РК примеси D ацетилцистеина суспендируют в 1 мл 1 М кислоты хлороводородной и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 4.0 мг СО ГФ РК ацетилцистеина суспендируют в 1 мл 1 М кислоты хлороводородной и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - вода Р (3:97); pH полученной смеси доводят до 3.0 кислотой фосфорной Р;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков составляют: L-цистина - около 2.2 мин; L-цистеина - около 2.4 мин; 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоты, которая образуется в испытуемом растворе (c) - около 3.3 мин; ацетилцистеина - около 6.4 мин; примеси С ацетилцистеина - около 12 мин; примеси D ацетилцистеина - около 14 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (a). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков L-цистина и L-цистеина составляет не менее 1.5;
- коэффициент разделения пиков примеси С ацетилцистеина и примеси D ацетилцистеина составляет не менее 2.0.

В качестве контрольного опыта хроматографируют 20 мкл 0.01 М кислоты хлороводородной.

Попеременно хроматографируют в указанных условиях, получая не менее трех хроматограмм, 20 мкл раствора сравнения (а), 20 мкл раствора сравнения (b), 20 мкл испытуемого раствора (а), 20 мкл испытуемого раствора (b) и 20 мкл испытуемого раствора (с). Время хроматографирования должно быть в 5 раз больше времени удерживания пика ацетилцистеина и составлять около 30 мин.

По хроматограмме испытуемого раствора (а) рассчитывают содержание в процентах идентифицированных примесей и неидентифицированных примесей, используя следующие формулы:

$$\text{идентифицированная примесь} = \frac{S_1 \cdot m_2 \cdot 100}{S_2 \cdot m_1},$$

$$\text{неидентифицированная примесь} = \frac{S_3 \cdot m_3 \cdot 100}{S_4 \cdot m_1},$$

где

S_1 - площадь пика идентифицированной примеси (L-цистин, L-цистеин, примесь С ацетилцистеина и примесь D ацетилцистеина) на хроматограмме испытуемого раствора (а);

S_2 - площадь пика идентифицированной примеси (L-цистин, L-цистеин, примесь С ацетилцистеина и примесь D ацетилцистеина) на хроматограмме раствора сравнения (а);

S_3 - площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора (а);

S_4 - площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора сравнения (b);

m_1 - масса навески субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора (а);

m_2 - масса навески идентифицированной примеси, взятая для приготовления раствора сравнения (а);

m_3 - масса навески ацетилцистеина, взятая для приготовления раствора сравнения (b).

Содержание каждой идентифицированной примеси и каждой неидентифицированной примеси не должно превышать 0.5 %. Суммарное содержание идентифицированных и неидентифицированных примесей не должно превышать 0.5 %. Не учитывают пик растворителя, пик 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоты со временем удерживания около 3.3 мин и любой пик, площадь которого составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор срав-

нения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Цинк. Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в 0.001 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят путем разведения стандартного раствора цинка (5 мг/мл Zn) Р 0.001 М кислотой хлороводородной.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 213.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым цинковым катодом, воздушно-ацетиленовое пламя и метод коррекции неселективного поглощения.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 70 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.140 г субстанции растворяют в 60 мл воды Р, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, охлаждают на ледяной бане, прибавляют 10 мл раствора калия йодида Р и титруют 0.05 М раствором йода, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0.05 М раствора йода соответствует 16.32 мг C₅H₉NO₃S.

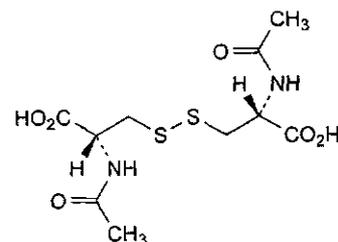
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

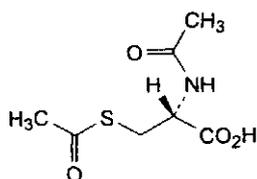
ПРИМЕСИ

А. L-цистин,

В. L-цистеин,



С. N,N'-диацетил-L-цистин,

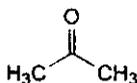
D. *N,S*-диацетил-L-цистеин.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

АЦЕТОН

Acetonum

ACETONE



C_3H_6O

M_r 58.08

Ацетон представляет собой пропанон.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой, 96 % спиртом.

Пары огнеопасны.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Относительная плотность».

В. К 1 мл субстанции прибавляют 3 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 0.3 мл раствора 25 г/л натрия нитропруссид Р; появляется интенсивное красное окрашивание, которое переходит в фиолетовое при добавлении 3.5 мл кислоты уксусной Р.

С. К 10 мл 0.1 % (об/об) раствора субстанции в спирте (50 %, об/об) Р прибавляют 1 мл раствора 10 г/л нитробензальдегида Р в том же растворителе и 0.5 мл натрия гидроксида концентрированного Р. Полученный раствор выдерживают в течение

2 мин и подкисляют кислотой уксусной Р; появляется зеленовато-голубое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). К 10 мл субстанции прибавляют 10 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 5 мл субстанции прибавляют 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, 0.15 мл раствора фенолфталеина Р и 0.5 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида Р; розовое окрашивание раствора переходит в оранжевое или красное при добавлении 0.7 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и 0.05 мл раствора метилового красного Р.

Относительная плотность (2.2.5). От 0.790 до 0.793.

Восстанавливающие вещества. К 30 мл субстанции прибавляют 0.1 мл 0.02 М раствора калия перманганата и выдерживают в защищенном от света месте в течение 2 ч; полученная смесь не должна обесцвечиваться полностью.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.

Раствор сравнения (а). К 0.5 мл метанола Р прибавляют 0.5 мл 2-пропанола Р и доводят объем раствора испытуемым раствором до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 100 мкл бензола Р доводят испытуемым раствором до объема 100.0 мл. 0.20 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 50 м x 0.3 мм, покрытая слоем макрогеля 20000 Р толщиной 1 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- деление потока 1:50;
- линейная скорость газа-носителя 21 см/с;
- температура колонки запрограммирована: 45 °С в момент введения пробы, повышение температуры со скоростью 5 °С/мин до 100 °С;
- температура блока ввода проб 150 °С, детектора - 250 °С.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора

сравнения (b). Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум, рассчитанное для пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b), составляло не менее 5.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика примеси С составляет около 7.5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А (2-й пик) и примеси В (3-й пик) на хроматограмме раствора сравнения (a) составляет не менее 5.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать разницу площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) и площади соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора (0.05 %, об/об); площадь пика примеси С не должна превышать разницу площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b) и площади соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора ($2 \cdot 10^{-4}$ %, об/об); площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) и площадь соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора (0.05 %, об/об).

Вещества, нерастворимые в воде. 1 мл субстанции доводят водой Р до объема 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным (2.2.1).

Сухой остаток. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ (50 млн⁻¹). 20.0 г субстанции упаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг (50 млн⁻¹).

Вода (2.5.12). Не более 3 г/л. Определение проводят из 10.0 мл субстанции полумикрометодом, используя в качестве растворителя 20 мл пиридина безводного Р.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С.

А. $\text{CH}_3\text{-OH}$: метанол,

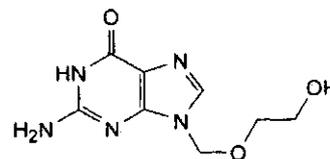
В. $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_3$: пропан-2-ол (изопропанол),

С. C_6H_6 : бензол.

АЦИКЛОВИР

Aciclovirum

ACICLOVIR



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$

M_r 225.2

Ацикловир содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 2-амино-9-[[2-гидроксиэтокси]метил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-она в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК ацикловира.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.25 г субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 11). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 .

Родственные примеси.

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254} Р.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0.1 г субстанции растворяют в диметилсульфоксиде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 5 мг СО ГФ РК примеси А ацикловира растворяют в диметилсульфоксиде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят диметилсульфоксидом Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пятна наносят компактно и сушат в потоке теплого воздуха. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - метилхлорид Р (2:20:80)*. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно с R_f больше, чем R_f основного пятна не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

В. Испытание проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в 10 мл смеси *кислота уксусная ледяная Р - вода Р (20:80)* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК ацикловира и 5 мг СО ГФ РК примеси А ацикловира растворяют в смеси растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р (20:80)* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 7 мг гуанина Р растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.10 м х 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза: 6.0 г натрия дигидрофосфата Р, 1.0 г натрия декансульфоната Р растворяют в 900 мл воды Р, рН полученного раствора доводят до 3.0 ± 0.1 кислотой фосфорной Р, прибавляют 40 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 1 л;

- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а), раствора сравнения (б) и раствора сравнения (с). Время хроматографирования должно в 7 раз превышать время удерживания пика ацикловира.

Хроматографическая система считается пригодной, если при хроматографировании раствора сравнения (б) выполняются следующие условия:

- коэффициент емкости, рассчитанный по пику примеси А ацикловира, составляет не менее 7 (V_0 рассчитывают, используя диметилсульфоксид Р);
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику примеси А ацикловира, составляет не менее 1500 теоретических тарелок.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика гуанина не должна превышать площадь пика гуанина на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.7 %); площадь любого другого пика, кроме основного и пика гуанина, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пика гуанина, не должна превышать 2 площади пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (а) (1 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Вода (2.5.12). Не более 6.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

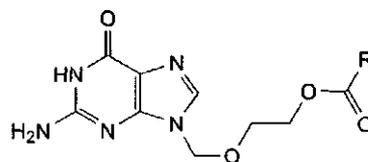
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* потенциметрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

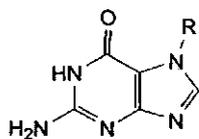
1 мл 0.1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 22.52 мг $C_8H_{11}N_5O_3$.

ПРИМЕСИ



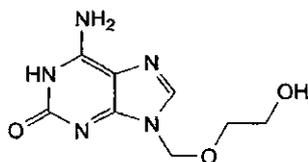
А. R = CH_3 : 2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этилацетат,

D. R = C₆H₅: 2-[[2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]метокси]этилбензоат,

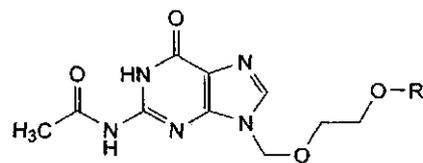


B. R = H: 2-амино-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он (гуанин),

C. R = CH₂-O-CH₂-CH₂-OH: 2-амино-7-[[2-гидроксиэтокси]метил]-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он,



E. 6-амино-9-[[2-гидроксиэтокси]метил]-1,9-дигидро-2H-пурин-2-он,



F. R = H: N-[9-[[2-гидроксиэтокси]метил]-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пурин-2-ил]ацетамид,

G. R = CO-CH₃: 2-[[2-(ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]метокси]этилацетат,

H. R = CO-C₆H₅: 2-[[2-(ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил]метокси]этилбензоат.

Б

БАРИЯ СУЛЬФАТ

Barii sulfas

BARIUM SULPHATE

BaSO₄ M, 233.4

СВОЙСТВА

Описание. Белый тонкий, тяжелый порошок, свободный от твердых частиц.

Растворимость. Практически не растворим в воде и органических растворителях. Очень мало растворим в кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0.2 г субстанции кипятят в 5 мл раствора 500 г/л натрия карбоната *P* в течение 5 мин, прибавляют 10 мл воды *P*, фильтруют. Часть фильтрата подкисляют кислотой хлороводородной разбавленной *P*. Полученный раствор дает реакции на сульфаты (2.3.1).

В. Остаток, полученный при идентификации *A*, промывают последовательно тремя небольшими порциями воды *P*. К остатку прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 0.3 мл кислоты серной разбавленной *P*; образуется белый осадок, нерастворимый в растворе натрия гидроксида разбавленного *P*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 20.0 г субстанции прибавляют 40 мл воды дистиллированной *P* и 60 мл кислоты уксусной разбавленной *P*. Полученную смесь кипятят в течение 5 мин, фильтруют, охлаждают и доводят объем фильтрата водой дистиллированной *P* до 100 мл.

Кислотность или щелочность. К 5.0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида *P*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата добавляют 0.05 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Вещества, растворимые в кислоте. Не более 0.3 %. 25 мл раствора *S* досуха упаривают на водяной бане и сушат при температуре 100-

105 °C до постоянной массы. Масса сухого остатка не должна превышать 15 мг.

Окисляющиеся соединения серы. 1.0 г субстанции встряхивают с 5 мл воды *P* в течение 30 с и фильтруют. К фильтрату добавляют 0.1 мл раствора крахмала *P* и растворяют 0.1 г калия йодида *P*. К полученному раствору добавляют 1.0 мл свежеприготовленного раствора 3.6 мг/л калия йодата *P* и 1 мл 1 *M* кислоты хлороводородной, тщательно встряхивают. Окраска полученного раствора должна быть более интенсивной окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором без добавления раствора калия йодата *P*.

Растворимые соли бария. Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). К 2.5 мл раствора 0.2 мг/л бария нитрата *P* в смеси 96 % спирт *P* - вода *P* (30:70) прибавляют 10 мл кислоты серной разбавленной *P*. Раствор встряхивают и оставляют на 5 мин. К 1 мл полученного раствора прибавляют 10 мл раствора *S*. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора бария (2 млн⁻¹ Ba²⁺) *P* вместо раствора *S*. По истечении 10 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

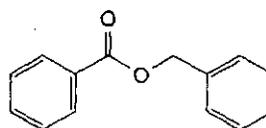
Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Остаток после сжигания. Не более 2.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции при температуре 600 ± 50 °C.

БЕНЗИЛБЕНЗОАТ

Benzylis benzoas

BENZYL BENZOATE

C₁₄H₁₂O

M, 212.2

Бензилбензоат содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % фенилметилбензоата.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные или почти бесцветные кристаллы или бесцветная или почти бесцветная маслянистая жидкость.

Растворимость. Практически не растворим в воде, смешиваются с 96 % спиртом, метилхлоридом, жирными и эфирными маслами.

Кипит при температуре около 320 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр (2.2.24) бензилбензоата должен соответствовать спектру СО ГФ РК бензилбензоата.

В. К 2 г субстанции прибавляют 25 мл раствора калия гидроксида спиртового Р и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Этанол упаривают на водяной бане, добавляют 50 мл воды Р и отгоняют. Собирают около 25 мл отгона и оставляют для идентификации С, а оставшуюся жидкость в дистилляционной колбе подкисляют кислотой хлороводородной разбавленной Р; образуется белый осадок. Полученный осадок промывают водой Р и сушат в вакууме.

Температура плавления (2.2.14) полученного вещества должна быть от 121 до 124 °С.

С. К отгону, полученному в идентификации В, прибавляют 2.5 г калия перманганата Р и 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. Полученный фильтрат подкисляют кислотой хлороводородной разбавленной Р; образуется белый осадок, который промывают водой Р и сушат в вакууме. Температура плавления (2.2.14) полученного вещества должна быть от 121 °С до 124 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. 2.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл. К полученному раствору прибавляют раствор фенолфталеина Р; розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Относительная плотность (2.2.5). От 1.118 до 1.122.

Показатель преломления (2.2.6). От 1.568 до 1.570.

Температура затвердевания (2.2.18). Не менее 17.0 °С.

Сульфатная зола (2.2.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2.000 г субстанции прибавляют 50.0 мл 0.5 М раствора калия гидроксида спиртового Р и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий раствор титруют 0.5 М кислотой хлороводородной, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.5 М раствора калия гидроксида спиртового соответствует 106.1 мг $C_{14}H_{12}O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом, максимально наполненном контейнере и защищенном от света месте.



Родственные примеси. Содержание бензальдегида должно быть не более 0.05 %, бензилхлорида - не более 0.01 %, спирта бензилового - не более 0.1 %.

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 5.0 г субстанции растворяют в 4 мл хлороформа Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения. 2.50 г бензальдегида Р, 0.50 г СО ГФ РК бензилхлорида и 5.0 г спирта бензилового Р растворяют в 50 мл хлороформа Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят хлороформом Р до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 2 м x 3 мм, заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р с размером частиц (0.16-0.20) мм с нанесением 5 % полидиметил силоксана Р;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 20 мл/мин;
- температуру колонки программируют: 80 °С в течение 10 мин, затем повышают температуру со скоростью 10 °С/мин до 210 °С и выдерживают при 210 °С в течение 7 мин;
- температура блока ввода проб и детектора 200 °С и 220 °С, соответственно.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения. При хроматографировании в указанных условиях порядок выхода пиков должен быть следующим: бензальдегид, бензилхлорид, спирт бензиловый.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков бензальдегида и бензилхлорида, бензилхлорида и спирта бензилового составляет не менее 1.8 и 1.9, соответственно;
- высота пика бензилхлорида составляет не менее 10 % шкалы регистрирующего устройства.

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора и 1 мкл раствора сравнения.

Содержание бензальдегида (бензилхлорида и спирта бензилового) (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0}{S_0 \cdot m \cdot 10}$$

где

S_1 - площадь пика бензальдегида (бензилхлорида, спирта бензилового) на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика бензальдегида (бензилхлорида, спирта бензилового) на хроматограмме раствора сравнения;

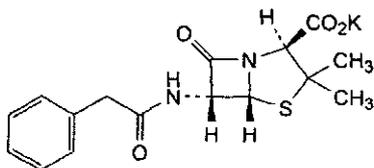
m - масса навески субстанции в граммах;

m_0 - масса навески бензальдегида (бензилхлорида и спирта бензилового) в граммах.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН КАЛИЯ

Benzylpenicillinum kalicum

BENZYL PENICILLIN POTASSIUM



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

M_r 372.5

Бензилпенициллин калия содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % калия (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[[фенилацетил]амино]-4-тиа-1-аза-бицикло-[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на сухое вещество. Субстанция производится определенными

штаммами *Penicillium notatum* или родственными организмами или получается любыми другими способами.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК бензилпенициллина калия.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель силанизированный Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК бензилпенициллина калия растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг СО ГФ РК бензилпенициллина калия и 25 мг СО ГФ РК феноксиметилпенициллина калия растворяют в 5 мл воды Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - раствор 154 г/л аммония ацетата Р, рН которого доводят до 5.0 кислотой уксусной ледяной Р, (30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в парах йода до проявления пятен. Хроматограмму просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой около 150 мм и диаметром 15 мм, увлажняют 0.05 мл воды Р и прибавляют 2 мл раствора формальдегида в кислоте серной Р. Содержимое пробирки перемешивают вращательными движениями; полученный раствор должен быть практи-

-эски бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; постепенно появляется красновато-коричневое окрашивание.

D. Субстанция дает реакцию (a) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5.5 до 7.5. 2.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +270 до +300, в пересчете на сухое вещество. 0.500 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 94.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 325 нм, 280 нм и 264 нм (максимум). При необходимости раствор разбавляют для измерения при длине волны 264 нм.

Оптическая плотность при длинах волн 325 нм и 280 нм не должна превышать 0.10, при длине волны 264 нм (максимум) должна быть от 0.80 до 0.88, в пересчете на неразбавленный (1.88 г/л) раствор.

Проверяют разрешающую способность прибора (2.2.25); отношение оптических плотностей должно быть не менее 1.7.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29, в соответствии с описанием в разделе «Количественное определение»).

20 мкл раствора сравнения (d) хроматографируют в изократическом режиме, используя выбранную подвижную фазу. 20 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют в изократическом режиме. Тотчас после выхода пика бензилпенициллина начинают следующий линейный градиент:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0 - 20	70 → 0	30 → 100	линейный градиент
20 - 35	0	100	изократический режим
35 - 50	70	30	установление равновесия

В качестве контрольного опыта хроматографируют воду *P* в условиях, указанных для испытуемого раствора (b).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (1 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14, метод E). Не более 0,16 ЭЕ/мг если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 50.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 80.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия и 10 мг СО ГФ РК кислоты фенилуксусной растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 4.0 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 68 г/л калия дигидрофосфата *P*, pH которого доводят до 3.5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разбавленной *P*, - метанол *P* - вода *P* (10:30:60);
- подвижная фаза В: раствор 68 г/л калия дигидрофосфата *P*, pH которого доводят до 3.5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разбавленной *P*, - вода *P* - метанол *P* (10:40:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 225 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой с соотношением подвижных фаз А:В (70:30).

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения двух основных пиков должен быть не менее 6.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В);
- коэффициент емкости для второго пика (бензилпенициллин) должен быть от 4.0 до 6.0.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c). Систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал / шум составляло не менее 3.

Попеременно хроматографируют испытуемый раствор (a) и раствор сравнения (a).

Содержание бензилпенициллина калия, в процентах, рассчитывают путем умножения процентного содержания бензилпенициллина натрия на 1.045.

ХРАНЕНИЕ

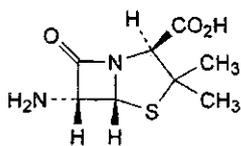
В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

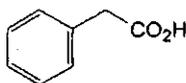
При необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

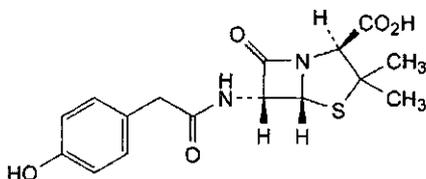
ПРИМЕСИ



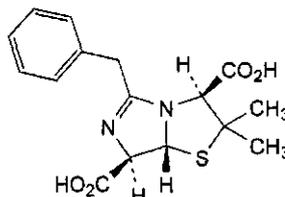
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота),



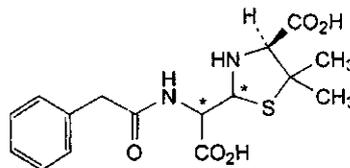
В. фенилуксусная кислота,



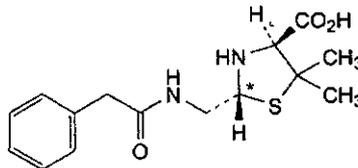
С. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[4-гидроксифенил]ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота,



Д. (3*S*,7*R*,7*aR*)-5-бензил-2,2-диметил-2,3,7,7*a*-тетрагидроимидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота (пеницилловая кислота бензилпенициллина),



Е. (4*S*)-2-[карбоксии[[фенилацетил]амино] метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоевые кислоты бензилпенициллина),



и элимер при С*

Ф. (2*RS*,4*S*)-2-[[[фенилацетил]амино] метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоевые кислоты бензилпенициллина).



Прозрачность раствора (2.2.1). 0.30 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

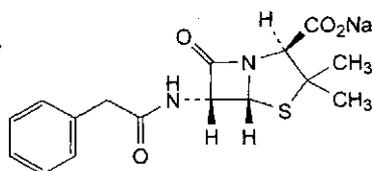
Цветность раствора (2.2.2). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее раствора сравнения Y₇.

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность.

**БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН
НАТРИЯ**

Benzylpenicillinum natricum

BENZYL PENICILLIN SODIUM

 $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ M_r 356.4

Бензилпенициллин натрия содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % натрия (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[[фенилацетил]амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на сухое вещество. Субстанция производится определенными штаммами *Penicillium notatum* или родственными организмами или получается любыми другими способами.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК бензилпенициллина натрия.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель силанизированный Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия и 25 мг СО ГФ РК феноксиметилпенициллина калия растворяют в 5 мл воды Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, 1 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с раство-

рителей ацетон Р - раствор 154 г/л аммония ацетата Р, рН которого доводят до 5.0 кислотой уксусной ледяной Р, (30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в парах йода до проявления пятен. Хроматограмму просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 2 мг субстанции помещают в пробирку высотой около 150 мм и диаметром 15 мм и увлажняют с 0.05 мл воды Р. Затем прибавляют 2 мл раствора формальдегида в кислоте серной Р и перемешивают вращательным движением; раствор должен быть практически бесцветным. Пробирку нагревают на водяной бане в течение 1 мин; постепенно появляется красновато-коричневое окрашивание.

D. Субстанция дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 5.5 до 7.5. 2.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +285 до +310 в пересчете на сухое вещество. 0.500 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 90.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 325 нм, 280 нм и 264 нм. При необходимости раствор разбавляют для измерения при длине волны 264 нм (максимум).

Оптическая плотность при длинах волн 325 нм и 280 нм должна быть не более 0.10; при длине волны 264 нм должна быть от 0.80 до 0.88, в пересчете на неразбавленный (1.80 г/л) раствор.

Проверяют разрешающую способность прибора (2.2.25); отношение оптических плотностей должно быть не менее 1.7.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в соответствии с указаниями при испытании «Количественное определение».

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (d) и испытуемого раствора (b) в изократическом режиме, используя выбранную подвижную фазу. Тотчас после выхода пика бензилпенициллина начинают следующий линейный градиент:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0 - 20	70 → 0	30 → 100	линейный градиент
20 - 35	0	100	изократический режим
35 - 50	70	30	установление равновесия

В качестве контрольного опыта хроматографируют воду Р, в условиях, указанных для испытуемого раствора (b).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (1.0 %).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0.5 % (м/м).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14, метод Е). Не более 0.16 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 50.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 80.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК бензилпенициллина натрия и 10 мг СО ГФ РК кислоты фенилуксусной растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят водой Р до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 4.0 мл раствора сравнения (a) доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 68 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого доводят до 3.5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разбавленной Р, - метанол Р - вода Р (10:30:60);
- подвижная фаза В: раствор 68 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого доводят до 3.5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разбавленной Р, - вода Р - метанол Р (10:40:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 225 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой с соотношением подвижных фаз А:В (70:30).

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения двух основных пиков должен быть не менее 6.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В);
- коэффициент емкости для второго пика (бензилпенициллин), должен быть от 4.0 до 6.0.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c). Регулируют систему таким образом, чтобы отношение сигнал/шум составляло не менее 3.

Попеременно хроматографируют испытуемый раствор (a) и раствор сравнения (a).

ХРАНЕНИЕ

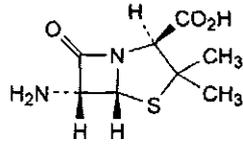
В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

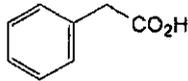
При необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

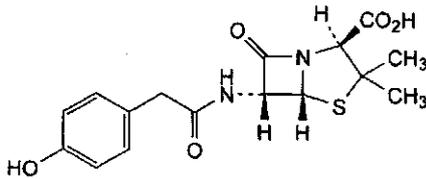
ПРИМЕСИ



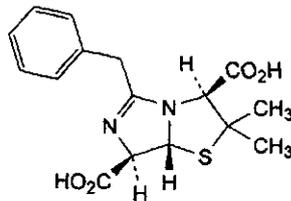
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота),



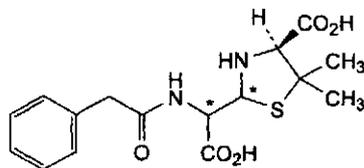
В. фенилуксусная кислота,



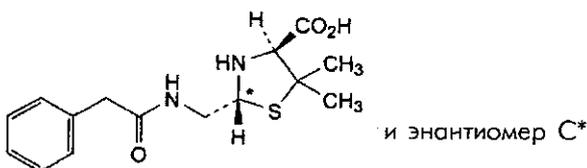
С. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[4-гидроксифенил]ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота,



Д. (3*S*,7*R*,7*αR*)-5-бензил-2,2-диметил-2,3,7,7*α*-тетрагидроимидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота (пенилловая кислота бензилпенициллина),



Е. (4*S*)-2-[карбокси[[фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пеницилловые кислоты бензилпенициллина),



Ф. (2*R*,4*S*)-2-[[[фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенилловые кислоты бензилпенициллина).



Прозрачность раствора (2.2.1). 0.30 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

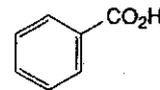
Цветность раствора (2.2.2). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 .

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность.

БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА

Acidum benzoicum

BENZOIC ACID



$C_7H_6O_2$

M_r 122.1

Кислота бензойная содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % бензолкарбоновой кислоты.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы, без запаха или с очень слабым специфическим запахом.

Растворимость. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96 % спирте и жирных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Температура плавления (2.2.14). От 121 °С до 124 °С.

В. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на бензоаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Легко обугливающиеся вещества. 0.5 г субстанции, встряхивая, растворяют в 5 мл кислоты серной *P*. Окраска полученного раствора (2.2.2, метод *И*) через 5 мин не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_5 .

Окисляющиеся вещества. 0.2 г субстанции растворяют в 10 мл кипящей воды *P*, охлаждают, встряхивают и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P* и 0.2 мл 0.02 *M* раствора калия перманганата *P*; розовая окраска раствора должна сохраняться не менее 5 мин.

Галогеноподобные и галогениды. Не более 0.03 % (300 млн⁻¹).

Вся стеклянная посуда должна быть свободной от хлоридов. Для этого посуду выдерживают в течение ночи в растворе 500 г/л кислоты азотной *P*, после чего ополаскивают водой *P* и хранят заполненными водой *P*. Рекомендуется для данного испытания использовать отдельную стеклянную посуду.

Раствор (а). 6.7 г субстанции растворяют в смеси 40 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида *P* и 50 мл 96 % спирта *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 7.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 0.125 г никель-алюминиевого сплава *P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл. Остаток на фильтре промывают тремя порциями, по 2 мл каждая, 96 % спирта *P*. Фильтраты объединяют и доводят водой *P* до объема 25.0 мл. Полученный раствор используют для приготовления раствора *A*.

Раствор (b). Готовят аналогично раствору (а) без субстанции. Полученный раствор используют для приготовления раствора *B*.

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл прибавляют 10 мл раствора (а), 10 мл раствора (b), 10 мл стандартного раствора хлорида (8 млн⁻¹ *Cl*) *P* (указанный раствор используют для приготовления раствора *C*) и 10 мл воды *P*. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P5* и перемешивают. К полученным

растворам каплями, перемешивая вращательными движениями, добавляют по 2 мл кислоты азотной *P*, 5 мл раствора ртути(II) тиоционата *P*. Колбы встряхивают и содержимое каждой колбы доводят водой *P* до объема 25.0 мл. Полученные растворы (раствор *A*, раствор *B*, раствор *C* и компенсационный раствор) выдерживают на водяной бане при температуре 20 °С в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора *A* при длине волны 460 нм, используя в качестве компенсационного раствора раствор *B*, и оптическую плотность раствора *C*, используя в качестве компенсационного раствора раствор из 10 мл воды *P*. Оптическая плотность раствора *A* не должна превышать оптическую плотность раствора *C*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *B*). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb^{+2}) *P* и 5 мл 96 % спирта *P*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида до перехода окраски от желтой до фиолетово-красной, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора фенолового красного *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12.21 мг $C_7H_6O_2$.

БЕНТОНИТ

Bentonitum

BENTONITE

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Природная глина с высоким содержанием монтмориллонита, природного гидратированного алюмосиликата, в котором некоторое количество атомов алюминия и кремния может быть заменено другими атомами, например магния и железа.

СВОЙСТВА

Описание. Очень тонкий, гомогенный, серовато-белый порошок с более или менее желтоватым или розоватым оттенком.

Растворимость. Практически не растворим в воде и в водных растворах.

Набухает с небольшим количеством воды, образуя вязкую массу.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 0.5 г бентонита в металлическом тигле прибавляют 1 г калия нитрата *P* и 3 г натрия карбоната *P*, нагревают до расплавления смеси и оставляют до охлаждения. К полученному остатку прибавляют 20 мл кипящей воды *P*, перемешивают и фильтруют. Остаток промывают 50 мл воды *P*. К полученному остатку добавляют 1 мл кислоты хлороводородной *P*, 5 мл воды *P* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 3 мл раствора аммония хлорида *P*; образуется белый желеобразный осадок.

В. Способность к набуханию с водой (см. испытания).

С. 0.25 г бентонита дают реакцию на силикаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Щелочность. К 2 г бентонита прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и встряхивают в течение 5 мин. К 5 мл полученной суспензии прибавляют 0.1 мл раствора тимолфталейна *P*; жидкость окрашивается в голубоватый цвет. Добавляют 0.1 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной; жидкость обесцвечивается в течение 5 мин.

Необработанные частицы. Не более 0.5 %. К 20 г бентонита прибавляют 1000 мл воды *P* и перемешивают в течение 15 мин, используя высокоскоростной миксер со скоростью вращения не менее 5000 об/мин. Переносят суспензию на влажное сито (75), предварительно взвешенное после высушивания при температуре 100-105 °С, промывают тремя порциями воды *P*, каждая по 500 мл, обеспечивая тем самым рассеивание любых скоплений. Сушат сито при температуре 100-105 °С и взвешивают. Масса частиц на сите должна быть не более 0.1 г.

Седиментационный объем. К 6.0 г бентонита прибавляют 200 мл воды *P* и перемешивают в течение 20 мин, используя высокоскоростной миксер со скоростью вращения не менее 10 000 об/мин. Переносят 100 мл полученной суспензии в градуированный цилиндр и оставляют на 24 ч. Объем прозрачной надосадочной жидкости должен быть не более 2 мл.

Способность к набуханию с водой. В градуированный цилиндр вместимостью 100 мл и диаметром около 30 мм помещают 100 мл раствора 10 г/л натрия лаурилсульфата *P* и прибавляют

2.0 г бентонита двадцатью порциями. После добавления каждой порции смесь оставляют на 2 мин для оседания частиц. Затем оставляют на 2 ч; объем осадка должен быть не менее 22 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). К 5.0 г бентонита прибавляют 7.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, 27.5 мл воды *P*, кипятят в течение 5 мин, центрифугируют и фильтруют, отделяя надосадочную жидкость. Остаток после центрифугирования промывают водой *P* и фильтруют. Фильтраты объединяют и доводят водой *P* до объема 50.0 мл. К 5 мл полученного раствора добавляют 5 мл воды *P*, 10 мл кислоты хлороводородной *P*, 25 мл метилизобутилкетона *P*, встряхивают в течение 2 мин. Отделяют водный слой и упаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 1 мл кислоты уксусной *P*, доводят до объема 25 мл водой *P* и фильтруют. 12 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15 %. 1.000 г бентонита сушат при температуре 105 °С.

Микробиологическая чистота (2.6.12). Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов не более 10³/г. Определение проводят методом посева на чашки.



ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Испытание проводят методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (МРПД) (2.9.33). Дифрактограмма испытуемого образца должна соответствовать дифрактограмме СО ГФ РК бентонита.

ИСПЫТАНИЯ

Адсорбционная способность. В колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл помещают 2 г бентонита, прибавляют 50 мл воды *P*, встряхивают. Значение рН полученной суспензии доводят до 3.0-3.5 кислотой хлороводородной разбавленной *P*, добавляют 10 мл 0.15 % раствора метиленового синего *P*. Полученную смесь сильно встряхивают в течение 5 мин и отстаивают. Через 60 мин раствор над осадком должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Мышьяк (2.4.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Радиационный контроль. В соответствии с требованиями государственного органа.

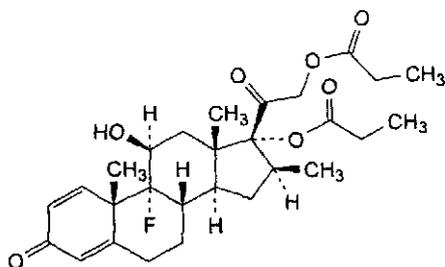
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ

Betamethasoni dipropionas

BETAMETHASONE DIPROPIONATE



$C_{28}H_{37}FO_7$

$M, 504.6$

Бетаметазона дипропионат содержит не менее 97.0 и не более 103.0 % 9-фтор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диил дипропионата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *B, C.*

Вторая идентификация: *A, D, E, F.*

A. 10.0 мг субстанции растворяют в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, добавляют 10.0 мл раствора фенилгидразина в кислоте серной *P*, перемешивают, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 20 мин и сразу охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 419 нм должна быть не более 0.10.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК бетаметазона дипропионата.*

C. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором, с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси метанол *P* - метиленхлорид *P* (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО ГФ РК бетаметазона дипропионата* растворяют в смеси метанол *P* - метиленхлорид *P* (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг *СО ГФ РК дезоксикортиона ацетата* растворяют в смеси метанол *P* - метиленхлорид *P* (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл. 5 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (a) до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (a), раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой. Подвижную фазу готовят прибавлением смеси вода *P* - метанол *P* (1.2:8) к смеси эфир *P* - метиленхлорид *P* (15:77). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

Затем пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P*, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин до появления пятен, охлаждают и снова просматривают при дневном свете и УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

D. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор (а). 25 мг субстанции растворяют в метаноле *P*, слегка нагревают, и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. Данный раствор используют при приготовлении испытуемого раствора (b). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *P* до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл испытуемого раствора (а) переносят в пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной или политетрафторэтиленовой пробкой, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната насыщенного метанольного *P* и сразу пропускают через раствор поток азота *P* в течение 5 мин. Пробирку закрывают, нагревают на водяной бане при температуре 45 °С, в защищенном от света месте в течение 2 ч и охлаждают.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК бета-метазона дипропионата растворяют в метаноле *P* слегка нагревают и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. Данный раствор используют для приготовления раствора сравнения (b). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора сравнения (а) переносят в пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной или политетрафторэтиленовой пробкой, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната насыщенного метанольного *P* и сразу пропускают через раствор поток азота *P* в течение 5 мин. Пробирку закрывают, нагревают на водяной бане при температуре 45 °С в закрытом, защищенном от света месте в течение 2 ч и охлаждают.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (а), испытуемого раствора (b), раствора сравнения (а), раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой. Подвижную фазу готовят прибавлением смеси вода *P* - метанол *P* (1:2:8) к смеси эфир *P* - метилхлорид *P* (15:77). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограммах испытуемых растворов (а) и (b) должны обнаруживаться основные пятна, соответствующие по положению и величине R_f основных пятен на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b), соответственно.

Затем пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P*, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин до появления пятен. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограммах испытуемых растворов (а) и (b)

должны обнаруживаться основные пятна на уровне основных пятен на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b), соответствующие им по величине и окраске.

R_f основных пятен на хроматограмме испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) должны быть значительно меньше R_f основных пятен на хроматограмме испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а) соответственно.

Е. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты серной *P* и перемешивают до растворения в течение 5 мин; появляется красновато-коричневое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 10 мл воды *P* и перемешивают; раствор должен обесцвечиваться и оставаться прозрачным.

Ф. Около 5 мг субстанции смешивают с 45 мг магния оксида тяжелого *P* и сжигают в тигле до образования почти белого осадка (в течение менее 5 мин), охлаждают, прибавляют 1 мл воды *P*, 0.05 мл раствора фенолфталеина *P1*, 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* до обесцвечивания раствора и фильтруют. К 1.0 мл фильтрата прибавляют свежеприготовленную смесь, состоящую из 0.1 мл раствора ализарина *S P* и 0.1 мл раствора циркониила нитрата *P*, перемешивают, выдерживают в течение 5 мин. Сравняют окраску полученного раствора с окраской раствора сравнения, приготовленного аналогично. Испытуемый раствор должен окрашиваться в желтый цвет, а раствор сравнения в красный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +63 до +70 в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в диоксане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 62.5 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2.5 мг СО ГФ РК бета-метазона дипропионата и 2.5 мг СО ГФ РК беклометазона дипропионата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октаде-

цилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 350 мл воды Р осторожно смешивают с 600 мл ацетонитрила Р, выдерживают до установления равновесия, доводят объем раствора водой Р до 1000 мл и снова перемешивают;

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) составляла от 70 % до 90 % шкалы регистрирующего устройства.

Уравновешивают колонку подвижной фазой при скорости 1 мл/мин в течение 45 мин. Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (a). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: бетаметазона дипропионата - около 9 мин, беклометазона дипропионата - около 10.7 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков бетаметазона дипропионата и беклометазона дипропионата составляет не менее 2.5. При необходимости, регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно быть в 2.5 раза больше времени удерживания бетаметазона дипропионата.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.5 %) и площадь только одного пика может превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 50.0 мл. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют при длине волны 240 нм.

Содержание $C_{28}H_{37}FO_7$, вычисляют, используя удельный показатель поглощения, равный 305.

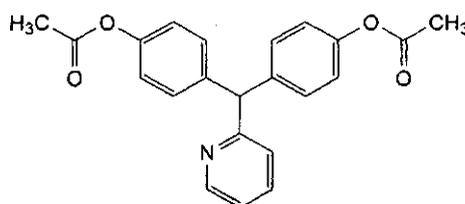
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

БИСАКОДИЛ

Bisacodylum

BISACODYL



$C_{22}H_{19}NO_4$

M_r 361.4

Бисакодил содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % 4,4'-(пиридин-2-илметилена) дифенил диацетата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 131 °С до 135 °С.

В. 10.0 мг субстанции растворяют в растворе 6 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором 6 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 248 нм и плечо при длине волны около 290 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 632 до 672.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК бисакодила. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК бисакодила в хлороформе Р, упаривают до-

суха и повторно записывают спектры полученных эзатков.

Д. Хроматограмму, полученную при испытании «Родственные примеси», опрыскивают смесью равных объемов 0.05 М раствора йода и кислоты серной разбавленной Р и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 1.0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, встряхивают, нагревают до кипения, охлаждают и фильтруют. К полученному раствору прибавляют 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида и 0.1 мл раствора метилового красного Р; появляется желтое окрашивание, переходящее в красное при прибавлении не более 0.4 мл 0.01 М кислоты хлороводородной Р.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор (a). 0.20 г субстанции растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном Р до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 20.0 мг СО ГФ РК бискодила растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5.0 мл раствора сравнения (b) доводят ацетоном Р до объема 10.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (b) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (c). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ксилол Р - метилэтилкетон Р (50:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, при необходимости нагревают до температуры от 100 °С до 105 °С и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее

пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %) и только одно пятно может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 60 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 36.14 мг C₂₂H₁₉NO₄.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

БОРНАЯ КИСЛОТА

Acidum boricum

BORIC ACID

H₃BO₃

М, 61.8

Кислота борная содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % H₃BO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или кристаллы прозрачного, белого цвета или бесцветные, блестящие, жирные на ощупь пластинки.

Растворимость. Растворима в воде, 96 % спирте, легко растворима в кипящей воде и глицерине (85 %).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0.1 г субстанции, осторожно нагревая, растворяют в 5 мл метанола Р, прибавляют 0.1 мл кислоты

серной *P* и раствор поджигают; пламя имеет зеленую кайму.

В. Раствор *S*, приготовленный для раздела «Испытания», является кислым (2.2.4).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор *S*. 3.3 г субстанции растворяют в 80 мл кипящей воды дистиллированной *P*, охлаждают и доводят объем раствора водой до 100 мл, свободной от углерода диоксида *P*, полученной из воды дистиллированной *P*.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 3.8 до 4.8. Измеряют pH раствора *S*.

Растворимость в спирте. 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл кипящего 96 % спирта *P*. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II (2.2.1) и должен быть бесцветным (2.2.2, метод II).

Органические вещества. Субстанция не должна темнеть при прокаливании до бледно-красного окрашивания.

Сульфаты (2.4.13). Не более $45 \cdot 10^{-3}$ % (450 мг/л). 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $15 \cdot 10^{-4}$ % (15 мг/л). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.5 мл стандартного раствора свинца (2 мг/л Pb^{2+}) *P* и 7.5 мл воды *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

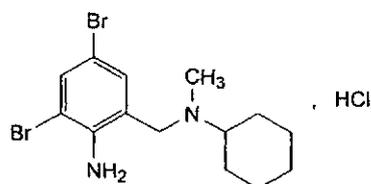
1.000 г субстанции растворяют при нагревании в 100 мл воды *P*, содержащей 15 г маннита *P*, и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина *P*.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 61.8 мг H_3BO_3 .

БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД

Bromhexini hydrochloridum

BROMHEXINE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$

M_r 412.6

Бромгексина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % *N*-(2-амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексанамина гидрохлорида, в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, E*.

Вторая идентификация: *B, C, D, E*.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* бромгексина гидрохлорида. При различии полученных спектров, отдельно растворяют субстанцию и *СО ГФ РК* бромгексина гидрохлорида в минимальном объеме метанола *P*, упаривают досуха на водяной бане и повторно записывают спектры полученных остатков.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку с тонким слоем силикагеля F_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 20 мг *СО ГФ РК* бромгексина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (17:17:66). Когда фронт рас-

творителей пройдет $\frac{3}{4}$ пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

С. Около 25 мг субстанции растворяют в смеси 1 мл кислоты серной разбавленной Р и 50 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 2 мл метилхлорида Р, 5 мл раствора хлорамидина Р и встряхивают; нижний слой окрашивается в коричнево-желтый цвет.

Д. Около 1 мг субстанции растворяют в 3 мл 0.1 М кислоты хлороводородной. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

Е. Около 20 мг субстанции растворяют в 1 мл метанола Р и прибавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.6 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, полученного при испытании «Прозрачность раствора» не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_2 .

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК примеси С бромгексина растворяют в метаноле Р, прибавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.12 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза: раствор кислоты фосфорной - ацетонитрил Р (20:80). Раствор кислоты фосфорной готовят следующим образом: 0.50 мл кислоты

фосфорной Р смешивают с 950 мл воды Р со значением рН, доведенным до 7.0 триэтиламино Р (около 1.5 мл) и доводят объем раствора до 1000 мл водой Р;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 248 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси С и бромгексина не менее 12. Время удерживания пика бромгексина должно составлять около 11 мин. Относительные времена удерживания пиков: примеси А - около 0.1, примеси В - около 0.2, примеси С - около 0.4, примеси D - около 0.5. Поочередно хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b) и 10 мкл испытуемого раствора. Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2.5 раза превышать время удерживания пика бромгексина. На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %) и только площадь одного из этих пиков может превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %). Сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 70 мл 96 % спирта Р, прибавляют 1 мл 0.1 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41.26 мг $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$.

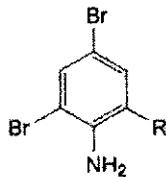
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

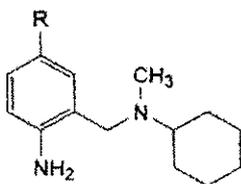
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D.

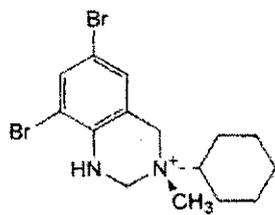
Другие обнаруживаемые примеси: Е.



- A. R = CH₂OH: (2-амино-3,5-дибромфенил)метанол,
 B. R = CHO: 2-амино-3,5-дибромбензальдегид,



- C. R = H: N-(2-аминобензил)-N-метилциклогексан-амин,
 D. R = Br: N-(2-амино-5-бромбензил)-N-метилциклогексанамина,



и энантиомер

- E. (3RS)-6,8-дибром-3-циклогексил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-3



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

БУПИВАКАИНА ГИДРОХЛОРИД

Bupivacaini hydrochloridum

BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE



и энантиомер, HCl, H₂O

C₁₈H₂₉ClN₂O₂H₂O

M, 342.9

Бупивакаина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (2RS)-1-бутил-N-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксиамида гидрохлорида моногидрат в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Плавится при температуре около 254 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках из калия бромида R должен соответствовать спектру СО ГФ РК бупивакаина гидрохлорида.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 25 мг СО ГФ РК бупивакаина гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - метанол P* (0.1:100). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором калия йодвисмутата разбавленного P.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

C. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды R, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P и встряхивают с эфиром P по 15 мл дважды. Объединенный эфирный слой сушат над натрия сульфатом безводным P и фильтруют. Эфир выпаривают, полученный остаток перекристаллизовывают из спирта (90 % об/об) P и сушат при пониженном давлении. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов должна быть от 105 °С до 108 °С.

D. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.2 мл 0.01 M раствора натрия гидроксида; pH (2.2.3) полученного раствора должен быть не менее 4.7. Добавляют 0.4 мл 0.01 M кислоты хлороводородной P; pH полученного раствора должен быть не более 4.7.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 25 мг метилбегената P растворяют в метилхлориде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в 2.5 мл воды P, прибавляют 2.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P и встряхивают с раствором внутреннего стандарта по 5 мл дважды. Нижний слой фильтруют.

Раствор сравнения (a). 10 мг субстанции, 10 мг СО ГФ РК примеси В бупивакаина и 10 мг СО ГФ РК примеси Е бупивакаина растворяют в 2.5 мл воды P. К полученному раствору прибавляют 2.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P и встряхивают с раствором внутреннего стандарта по 5 мл дважды. Нижний слой фильтруют и доводят объем раствором внутреннего стандарта до 20 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5.0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем поли(диметил)дифенилсилоксана P толщиной 0.25 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии P;
- скорость газа-носителя 2.5 мл/мин;
- деление потока 1:12.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
	0	180
Колонка	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Блок ввода проб		250
Детектор		250

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика бупивакаина должно составлять около 10 мин. Относительные времена удерживания пиков: примеси С - около 0.5, примеси А - около 0.6, примеси В - около 0.7, примеси D - около 0.8, примеси Е - около 1.1, внутреннего стандарта - около 1.4.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (a).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков бупивакаина и примеси Е бупивакаина составляет не менее 3.0.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (b), раствора сравнения (c) и раствора сравнения (d). На хроматограмме испытуемого раствора отношение (R) площади пика примеси В бупивакаина к площади пика внутреннего стандарта не должно превышать отношения площади основного пика к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %); отношение площади любого пика, кроме основного, пика примеси В и пика внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта не должно превышать отношения площади основного пика к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.1 %); отношение суммы площадей любых пиков, кроме основного и пика внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта не должно превышать отношения площади основного пика к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Не учитывают пики, отношения площадей которых составляют менее 0.01 (0.01 %).

2,6-Диметиланилин. Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 0.50 г субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л диметиламинобензальдегида P в метаноле P и 2 мл кислоты уксусной ледяной P, выдерживают в течение 10 мин. Желтая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым

раствором, используя 2 мл раствора 5 мг/л 2,6-диметиланилина *P* в метаноле *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *B*). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2 г субстанции растворяют в смеси вода *P* - метанол *P* (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*, полученный разбавлением стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Pb²⁺) *P* смесью вода *P* - метанол *P* (15:85).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 4.5 до 6.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.2.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в смеси 20 мл воды *P* и 25 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5.0 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида этанольного *P* потенциометрически (2.2.20). В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 32.49 мг C₁₈H₂₉ClN₂O.

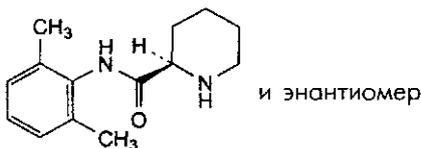
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



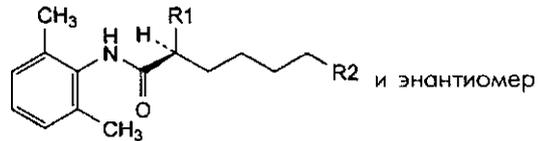
A. *N*-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-карбоксамид,



B. (2*RS*)-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид,

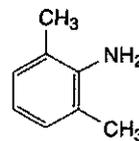


C. 1-(2,6-диметилфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-2*H*-азепин-2-он,



D. R1 = R2 = Cl: (2*RS*)-2,6-дихлор-*N*-(2,6-диметилфенил)гексанамид,

E. R1 = H, R2 = NH-(CH₂)₃-CH₃: 6-(бутиламино)-*N*-(2,6-диметилфенил)гексанамид,

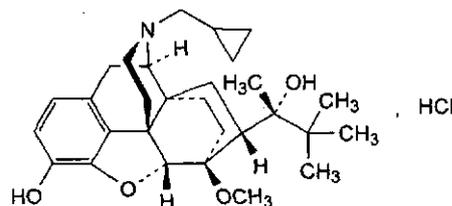


F. 2,6-диметиланилин.

БУПРЕНОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

Buprenorphini hydrochloridum

BUPRENORPHINE HYDROCHLORIDE



C₂₉H₄₂ClNO₄

M_r 504.1

Бупренорфина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (2*S*)-2-[17-(циклопропилметил)-4,5-эпокси-3-гидрокси-6-метокси-6α,14-этан-14α-морфинан-7α-ил]-3,3-диметилбутан-2-ол гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте, практически не растворим в циклогексане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК бупренорфина гидрохлорида.

В. 3 мл раствора S, приготовленного, в соответствии с указаниями раздела «Испытания», дают реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.250 г субстанции растворяют в 5.0 мл метанола Р при постоянном перемешивании и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, Р до 25.0 мл.

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 10.0 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора метилового красного Р; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.2 мл 0.02 М раствора натрия гидроксида или 0.02 М кислоты хлороводородной.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 92 до - 98, в пересчете на сухое вещество. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг субстанции растворяют в 2.0 мл метанола Р, прибавляют 0.25 мл 2 М кислоты хлороводородной.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (с). 0.65 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 4.0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном

хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 10 г/л аммония ацетата Р - метанол Р (10:60);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 288 нм;
- температура колонки 40 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Скорость подвижной фазы регулируют так, чтобы время удерживания пика бупренорфина составляло около 15 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на полученной хроматограмме должно быть два пика;
- относительное время удерживания первого пика по отношению ко второму пику (бупренорфин) должно составлять 0.93.

Попеременно хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (с) и (d). Время хроматографирования должно быть в 2.5 раза больше времени удерживания бупренорфина пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.65 %). Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 115-120 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

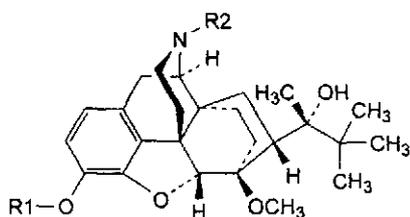
0.400 г субстанции растворяют в 40 мл кислоты уксусной безводной Р, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 50.41 мг $C_{29}H_{42}ClNO_4$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. R1 = H, R2 = CH₂-CH₂-CH=CH₂: (2S)-2-[17-(бут-3-енил)-4,5α-эпокси-3-гидрокси-6-метокси-6α, 14-этан-14α-морфинан-7α-ил] 3,3-диметилбутан-2-ол,

В. R1 = H, R2 = H: (2S)-2-[4,5α-эпокси-3-гидрокси-6-метокси-6α, 14-этан-14α-морфинан-7α-ил]-3,3-диметилбутан-2-ол,

С. R1 = CH₃, R2 = CN: 4,5α-эпокси-7α-[(1S)-1-гидрокси-1,2,2-триметилпропил]-3,6-диметокси-6α, 14-этан-14α-морфинан-17-карбонитрил.

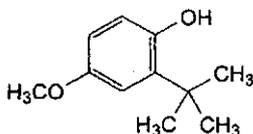


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

БУТИЛГИДРОКСИАНИЗОЛ

Butylhydroxyanisolum

BUTYLHYDROXYANISOLE

C₁₁H₁₆O₂

M, 180.3

Бутилгидроксианизол представляет собой 2-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенол, который содержит не более 10 % 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенола.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого, желтоватого или слегка розоватого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в 96 % спирте и в жирных маслах. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси» должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

В. К 0.5 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями раздела «Испытания» прибавляют 10 мл раствора аминокпиразолона P и 1 мл раствора калия феррицианида P. Полученный раствор перемешивают, добавляют 10 мл метиленхлорида P и интенсивно встряхивают; после расщепления верхний (органический) слой окрашивается в красный цвет.

С. Около 10 мг субстанции растворяют в 2 мл 96 % спирта P, прибавляют 1 мл раствора 1 г/л тестостерона пропионата P в 96 % спирте P и 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P. Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 10 мин и охлаждают; появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в 96 % спирте P и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S, не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения 5 шкалы соответствующего цвета.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор (a). 0.25 г субстанции растворяют в метиленхлориде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метиленхлоридом P до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 25 мг СО ГФ РК бутилгидроксианизола растворяют в метиленхлориде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (a) доводят метиленхлоридом P до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 50 мг гидрохинона P растворяют в 5 мл 96 % спирта P и доводят объем раствора метиленхлоридом P до 100 мл. 1 мл по-

лученного раствора доводят метиленхлоридом *P* до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (125 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (12.5 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (12.5 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.625 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с метиленхлоридом *P*. Когда фронт растворителя пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленной смесью раствор калия феррицианида *P* - раствор железа(III) хлорида *P*1- вода *P* (10:20:70).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) фиолетово-синее пятно с R_f около 0.35, соответствующее 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенолу, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (10 %); пятно, соответствующее гидрохинону, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %); любое пятно, кроме основного и пятен, соответствующих 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенолу и гидрохинону, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

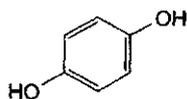
Тяжелые металлы. (2.4.8, метод С). Не более 10^{-3} % (10 мл^{-1}). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора свинца ($10 \text{ мл}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) *P*.

Сульфатная зола (2.2.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

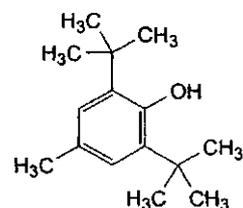


А. бензол-1,4-диол (гидрохинон).

БУТИЛГИДРОКСИТОЛУОЛ

Butylhydroxytoluenum

BUTYLHYDROXYTOLUENE



$C_{15}H_{24}O$

M_r 220.4

Бутилгидрокситолуол представляет собой 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, легко растворим в 96 % спирте и растительных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям показателя «Температура затвердевания», указанным в разделе «Испытания».

В. 0.500 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят раствор тем же растворителем до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 278 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 80 до 90.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК бутилгидрокситолуола.

D. Около 10 мг субстанции растворяют в 2 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 1 мл раствора 1 г/л тестостерона пропионата *P* в 96 % спирте *P* и 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*. Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 10 мин и охлаждают; появляется синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_5 или BY_5 .

Температура затвердевания (2.2.18). От 69 °С до 70 °С.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с метилхлоридом *P*. Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленной смесью *раствор калия феррицианида P - раствор железа(III) хлорида P1 - вода P* (10:20:70).

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Сульфатная зола (2.2.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

В

ВАЗЕЛИНОВОЕ МАСЛО

Paraffinum liquidum

PARAFFIN, LIQUID

Вазелиновое масло представляет собой очищенную смесь жидких насыщенных углеводородов, полученных из нефти.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость, не флуоресцирующая при дневном свете.

Растворимость. Практически нерастворимо в воде, мало растворимо в 96 % спирте, смешивается с углеводородами.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК вазелинового масла.

В. 1 мл субстанции осторожно кипятят с 1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида Р в пробирке при постоянном перемешивании в течение 30 с. При охлаждении до комнатной температуры образуются две фазы. К водной фазе прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; появляется красное окрашивание.

С. Субстанция должна соответствовать требованиям показателя «Вязкость», указанному в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 10 мл субстанции прибавляют 20 мл кипящей воды Р и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Водный слой отделяют и фильтруют. К 10 мл фильтрата добавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; раствор становится бесцветным. Розовое окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 0.1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида Р.

Относительная плотность (2.2.5). От 0.827 до 0.890.

Вязкость (2.2.9). От 110 до 230 мПа·с.

Полициклические ароматические углеводороды. Используют реактивы для спектрофото-

метрии. 25.0 мл субстанции помещают в делительную воронку вместимостью 125 мл с несмазанной притертой пробкой и краном, прибавляют 25 мл гексана Р. Перед использованием гексан Р дважды встряхивают с диметилсульфоксидом Р в соотношении 5:1. Содержимое делительной воронки перемешивают, добавляют 5.0 мл диметилсульфоксида Р, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Нижний слой переносят в другую делительную воронку, добавляют 2 мл гексана Р, интенсивно встряхивают и выдерживают до образования двух прозрачных слоев. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) нижнего слоя в области длин волн от 260 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационного раствора прозрачный нижний слой, полученный интенсивным встряхиванием в течение 1 мин 5.0 мл диметилсульфоксида Р и 25 мл гексана Р.

В качестве раствора сравнения используют раствор 7.0 мг/л нафталина Р в триметилпентане Р. Измеряют оптическую плотность полученного раствора в максимуме при длине волны 275 нм, используя в качестве компенсационного раствора триметилпентан Р. Оптическая плотность испытуемого раствора в области длин волн от 260 нм до 420 нм не должна превышать 1/3 величины оптической плотности раствора сравнения в максимуме при длине волны 275 нм.

Вещества легкообугливающиеся. Пробирку с высотой около 125 мм и диаметром 18 мм с притертой пробкой, градуированной на 5 мл, 10 мл, моют горячей водой (60°), ацетоном Р, гептаном Р, снова ацетоном Р, сушат в сушильном шкафу при температуре 100-110 °С и охлаждают. 5 мл субстанции помещают в приготовленную пробирку, прибавляют 5 мл кислоты серной, свободной от азота, Р1. Пробирку закрывают пробкой и интенсивно встряхивают в течение 5 с в вертикальном положении. Пробку слегка открывают и пробирку сразу помещают на водяную баню, избегая ее контакта со стенками и дном бани. Нагревают в течение 10 мин. При нагревании через каждые 2 мин (4 мин, 6 мин, 8 мин) пробирку вынимают из бани и интенсивно встряхивают в течение 5 с в вертикальном положении. После 10 мин нагревания, пробирку вынимают из водяной бани и выдерживают в течение 10 мин. Полученную смесь центрифугируют в течение 5 мин со скоростью 2000 об/мин.

Окраска нижнего слоя должна быть не интенсивнее

окраски смеси 0.5 мл исходного голубого раствора, 1.5 мл исходного красного раствора, 3.0 мл исходного желтого раствора и 2.0 мл 10 г/л кислоты хлороводородной *P* (2.2.2, метод I).

Твердые парафины. Субстанцию в количестве, достаточном для проведения испытания, сушат при температуре 100 °С в течение 2 ч и охлаждают в эксикаторе над кислотой серной *P*, помещают в стеклянную пробирку диаметром около 25 мм, пробирку закрывают. Пробирку помещают в ледяную баню и выдерживают в течение 4 ч; жидкость должна остаться настолько прозрачной, чтобы черная линия толщиной 0.5 мм, расположенная вертикально на белом фоне позади пробирки, была четко видна.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Сульфиды. К 3 мл субстанции прибавляют 0.1 мл раствора свинца(II) ацетата *P* и 2 мл 96 % спирта *P*, встряхивают и нагревают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 10 мин; полученный раствор не должен темнеть.

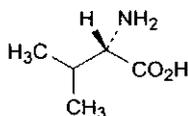
Восстанавливающие вещества. К 10 мл субстанции прибавляют 0.5 мл раствора 1 г/л калия перманганата *P* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин при постоянном перемешивании; водный слой не должен обесцвечиваться.

Общая зола (2.4.16). Не более 0.01 %. Определение проводят из 5 г субстанции.

ВАЛИН

Valinum

VALINE



$C_5H_{11}NO_2$

$M_r, 117.1$

Валин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-метилбутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК валина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +26.5 до +29.0 в пересчете на сухое вещество. 2.00 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной *P1* и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора той же кислотой до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10.0 мг СО ГФ РК валина растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (c). 10.0 мг *СО* *ГФ РК* валина и 10 мг *СО* *ГФ РК* фенилаланина растворяют в 0.1 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг валина и 2 мкг фенилаланина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная P - вода P - бутанол P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод *B*). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытания на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH_4^+) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и извлекают три раза метилизобутилкетаном *P1*, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *D*). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор срав-

нения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 11.71 мг $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.5 до 7.0. Измеряют pH раствора *S*.

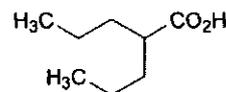
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

Acidum valproicum

VALPROIC ACID



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

M_r 144.2

Кислота вальпроевая содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % кислоты 2-пропилпентановой.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная или слегка желтоватая, прозрачная, слегка вязкая жидкость.

Растворимость. Очень мало растворима в воде, смешивается с 96 % спиртом и метиленхлоридом. Растворяется в разбавленных растворах щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Показатель преломления (2.2.5). От 1.422 до 1.425.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты вальпроевой.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель Р.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до объема 5 мл.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК кислоты вальпроевой растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до объема 5 мл.

На линию старта хроматографической пластики наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластику помещают в камеру с системой растворителей эфир Р - метиленхлорид Р (1:1). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором бромкрезолового зеленого Р и просматривают.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

Д. К 1 мл субстанции прибавляют 3 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, 3 мл воды Р и 1 мл раствора 100 г/л кобальта нитрата Р; образуется осадок фиолетового цвета, фильтруют. Осадок растворяется в метиленхлориде Р.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в растворе натрия гидроксида разбавленном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска

раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_5 .

Родственные примеси. Испытания проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя кислоту масляную Р в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мг кислоты масляной Р растворяют в гептане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 200 мл.

Испытуемый раствор. 0.250 г субстанции растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят гептаном Р до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. 20 мг субстанции и 20 мг СО ГФ РК кислоты 2-(1-метилэтил)пентановой растворяют в гептане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят гептаном Р до объема 10 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая, размером 30 м x 0.53 мм, заполненная макроглом 20000, с нанесенным 2-нитротерефталатом Р толщиной слоя 0.5 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 8 мл/мин.

Программа температурного режима:

	Время, мин	Температура, °С	Скорость, °С/мин	Комментарии
Колонка	0-10	130	-	Изо-термический
	10-30	130 → 190	3	линейный градиент
Устройство ввода проб		220		
Детектор		220		

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если степень разделения между пиками кислоты вальпроевой и кислоты 2-(1-метилэтил)пентановой на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 3.0.

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора и 1 мкл раствора внутреннего стандарта.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора внутреннего стандарта (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора внутреннего стандарта (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора внутреннего стандарта.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в 80 % (об/об) спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы.

Раствор сравнения готовят из стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Pb²⁺) Р, разбавляя его до (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р 80 % (об/об) спиртом Р.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

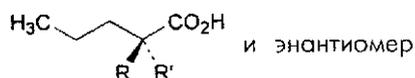
0.100 г субстанции растворяют в 25 мл 96 % спирта Р, прибавляют 2 мл воды Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14.42 мг C₈H₁₆O₂.

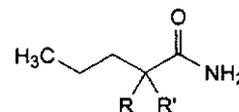
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

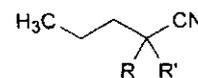
ПРИМЕСИ



- A. R = R' = H: кислота пентановая (кислота валереновая),
 B. R = H, R' = CH₂-CH₃: (2RS)-2-этилпентановая кислота,
 C. R = H, R' = CH(CH₃)₂: (2RS)-2-(1-метилэтил)пентановая кислота,
 D. R = R' = CH₂-CH₂-CH₃: 2,2-дипропилпентановая кислота



- E. R = R' = H: пентанамид (валерамид),
 F. R = H, R' = CH₂-CH₂-CH₃: 2-пропилпентанамид,
 G. R = R' = CH₂-CH₂-CH₃: 2,2-дипропилпентанамид,



- H. R = R' = H: пентаннитрил (валеронитрил),
 I. R = H, R' = CH₂-CH₂-CH₃: 2-пропилпентаннитрил,
 J. R = R' = CH₂-CH₂-CH₃: 2,2-дипропилпентаннитрил.



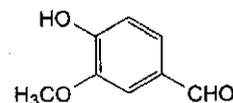
Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ВАНИЛИН

Vanillinum

VANILLIN



C₈H₈O₃

M_r 152.1

Ванилин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида, в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 81 °С до 84 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК ванилина*.

С. Хроматограмму, полученную при испытании «Родственные примеси», после опрыскивания просматривают при дневном свете. На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. К 5 мл насыщенного раствора субстанции прибавляют 0.2 мл раствора *железа(III) хлорида Р1*; появляется синее окрашивание. Полученный раствор нагревают до температуры 80 °С; появляется коричневое окрашивание; при охлаждении образуется белый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения V_6 .

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF₂₅₄ Р*.

Испытуемый раствор (a). 0.1 г субстанции растворяют в метаноле *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *Р* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО ГФ РК ванилина* растворяют в метаноле *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *Р* до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки

наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a) и 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в ненасыщенную камеру с системой растворителей *кислота уксусная безводная Р - метанол Р - метилхлорид Р (0.5:1:98.5)*. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Полученную хроматограмму опрыскивают раствором *динитрофенилгидразина уксуснохлороводородного Р* и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Реакция с кислотой серной. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл *кислоты серной Р*. Через 5 мин окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски смеси 4.9 мл желтого основного раствора и 0.1 мл красного основного раствора или смеси 4.9 мл желтого основного раствора и 0.1 мл голубого основного раствора (2.2.2, метод I).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат в эксикаторе в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.05 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.120 г субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта *Р*, прибавляют 60 мл воды, свободной от углерода диоксида, *Р* и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15.21 мг $C_8H_8O_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

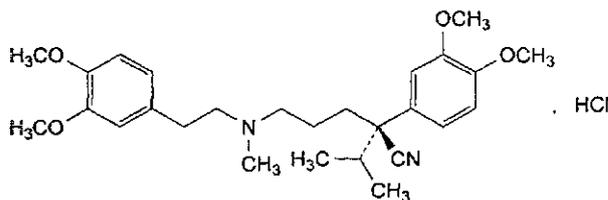


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД

Verapamili hydrochloridum

VERAPAMIL HYDROCHLORIDE



и энантиомер

 $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$

M, 491.1

Верапамила гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]{метил}амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрила гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте, легко растворим в метаноле.

Плавится при температуре около 144 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

а) 20.0 мг субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 50.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 210 нм до 340 нм должен иметь два максимума при длинах волн 229 нм и 278 нм и плечо при длине волны около 282 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 278 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 229 нм должно быть от 0.35 до 0.39.

б) Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК верапамила гидрохлорида.

в) Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью погло-

щения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК верапамила гидрохлорида растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК папаверина гидрохлорида растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (10 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (10 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (5 мкг папаверина гидрохлорида и 10 мкг верапамила гидрохлорида) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей диэтиламин Р - циклогексан Р (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

D. Субстанция дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции, осторожно нагревая, растворяют в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.0. Измеряют pH раствора S.

Оптическое вращение (2.2.7). От -0.10 до +0.10. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе состава первой изократической ступени и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг СО ГФ РК верапамила гидрохлорида, 5 мг СО ГФ РК примеси I верапамила и 5 мг СО ГФ РК примеси M верапамила

растворяют в подвижной фазе состава первой изократической ступени и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 20 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой состава первой изократической ступени до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой состава первой изократической ступени до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой состава первой изократической ступени до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадеcanoиламинопропилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 6.97 г/л калия гидрофосфата P, pH которого доводят до 7.20 кислотой фосфорной P;
- подвижная фаза В: ацетонитрил P;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин в двойном изократическом режиме в следующих условиях:

Время (мин)	Подвижная фаза А (об/об %)	Подвижная фаза В (об/об %)	Примечания
0 - 22	63	37	первая изократическая ступень
22 - 27	63 → 35	37 → 65	переход ко второй изократической ступени
27 - 35	35	65	вторая изократическая ступень
35 - 36	35 → 63	65 → 37	переход к подвижной фазе состава первой изократической ступени
36 - 50	63	37	уравновешивание

- детектирование при длине волны 278 нм.

Колонку уравновешивают подвижной фазой состава первой изократической ступени около 60 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (a). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: верапамила - около 16 мин, примеси I верапамила - около 21 мин; примеси М верапамила, которая элюируется в виде двойного пика, - около 32 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков верапамила и при-

меси I верапамила составляет не менее 5.0 и смесь М верапамила элюируется с колонки.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 15 % шкалы регистрирующего устройства.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b). На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

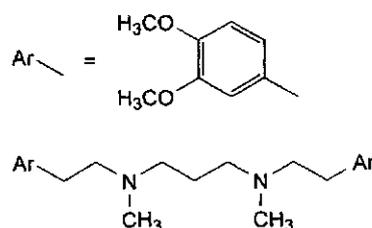
0.400 г субстанции растворяют в 50 мл этанола P, прибавляют 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной P и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49.11 мг C₂₇H₃₉ClN₂O₄.

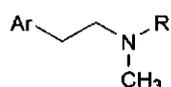
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

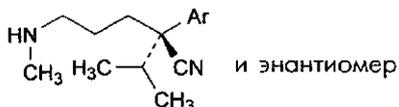
ПРИМЕСИ



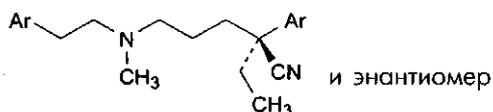
А. N,N'-бис[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N,N'-диметилпропан-1,3-диамин,



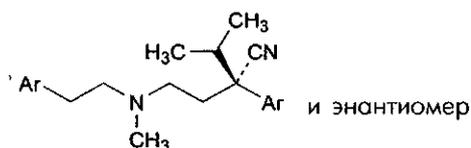
- B. R = H: 2-(3,4-диметоксифенил)-*N*-метилэтанамин,
 C. R = CH₃: 2-(3,4-диметоксифенил)-*N,N'*-диметилэтанамин,
 D. R = CH₂-CH₂-CH₃: 3-хлор-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-*N*-метилпропан-1-амин,
 E. Ar-CH₂OH: (3,4-диметоксифенил)метанол,



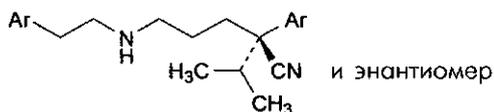
- F. (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(метиламино)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил,
 G. Ar-CHO: 3,4-диметоксибензальдегид,



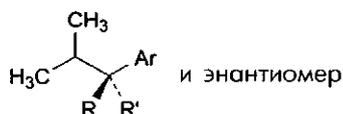
- H. (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-этилпентаннитрил,



- I. (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-[2-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]этил]-3-метилбутаннитрил,

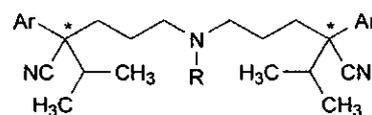


- J. (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрил (*N*-норверапамил),



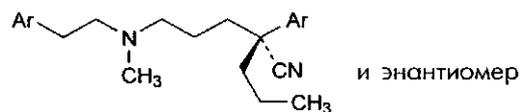
- K. R = H, R' = CN: (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метилбутаннитрил,

- L. R + R' = O: 1-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропан-1-он,

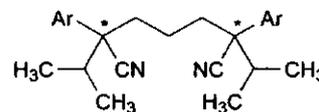


- M. R = CH₂-CH₂-Ar: 5,5'-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]имино]бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил],

- N. R = CH₃: 5,5'-(метилямино)бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил],



- O. (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-[2-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-пропилпентаннитрил,



- P. 2,6-бис(3,4-диметоксифенил)-2,6-бис(1-метилэтил)-гептан-1,7-динитрил.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

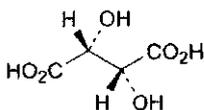
0.400 г субстанции растворяют в 40 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной до желтого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 49.11 мг C₂₇H₃₉CIN₂O₄.

ВИННАЯ КИСЛОТА

Acidum tartaricum

TARTARIC ACID

 $C_4H_6O_6$

M, 150.1

Кислота винная содержит не менее 99.5 % и не более 101.0 % (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксидибутандионовой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», имеет сильнокислую реакцию (2.2.4).

B. Субстанция дает реакции на тартраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 12.0 до + 12.8. 5.00 г субстанции растворяют в воде P, доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Кислота щавелевая. Не более 35·10⁻³ % (350 млн⁻¹), в пересчете на кислоту щавелевую безводную. 0.80 г субстанции растворяют в 4 мл воды P, прибавляют 3 мл кислоты хлороводородной P и 1 г цинка P в гранулах. Кипятят в течение 1 мин и выдерживают в течение 2 мин. Надосадочную жидкость переносят в пробирку, содержащую 0.25 мл раствора 10 г/л фенилгидразина гидрохлорида P, и нагревают до кипения. Полученный раствор быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр и добавляют равный объем кислоты хлороводородной P и 0.25 мл раствора 50 г/л калия феррицианида P.

Встряхивают и выдерживают в течение 30 мин; розовое окрашивание раствора не должно быть интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования 4 мл раствора 0.1 г/л кислоты щавелевой P.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 15·10⁻³ % (150 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Кальций (2.4.3). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 5 мл раствора S прибавляют 10 мл раствора 50 г/л натрия ацетата P в воде дистиллированной P. Полученный раствор должен выдерживать испытания на кальций.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2 г субстанции должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.2 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

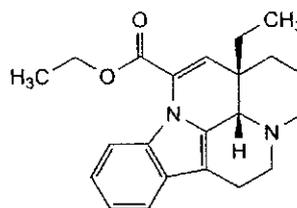
0.650 г субстанции растворяют в 25 мл воды P и титруют 1 M раствором натрия гидроксида P до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина P.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 75.05 мг C₄H₆O₆.

ВИНПОЦЕТИН

Vinpocetinum

VINPOCETINE

 $C_{22}H_{26}N_2O_2$

M, 350.5

Винпоцетин содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % этил(13aS,13bS)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1H-индол[3,2,1-de]пиридо[3,2,1-ij][1,5]нафтиридин-12-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в метилхлориде, мало растворим в безводном этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Удельное оптическое вращение (см. раздел «Испытания»).

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК винпоцетина.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.27). От + 127 до + 134 в пересчете на сухое вещество.

0.25 г субстанции растворяют в диметилформамиде Р и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК примеси В винпоцетина, 6.0 мг СО ГФ РК примеси А винпоцетина, 5.0 мг СО ГФ РК примеси С винпоцетина и 5.0 мг СО ГФ РК примеси D винпоцетина растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) и 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 15.4 г/л аммония ацетата Р - ацетонитрил Р (45:55);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 280 нм.

Время удерживания пика винпоцетина составляет около 16 мин; относительные времена удерживания пиков: примеси А - около 0.4, примеси D - около 0.68, примеси В - около 0.75, примеси С - около 0.83.

Хроматографируют 15 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси В и примеси D составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 15 мкл испытуемого раствора и 15 мкл раствора сравнения (с). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания пика винпоцетина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.6 %); площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); площадь пика примеси С не должна превышать 0.6 площади пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.3 %); площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика примеси D на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); площадь пиков неидентифицированных примесей не должна превышать площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.10 %); сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 10 площадей пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакуумном сушильном шкафу при температуре 100 °С в течение 3 ч.

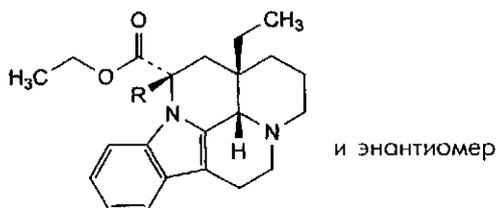
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 50 мл смеси равных объемов уксусного ангидрида Р и кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной . потенциметрически (2.2.20). 1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 35,05 мг $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

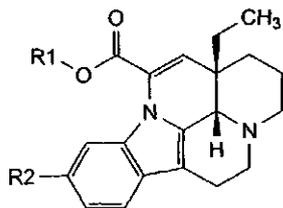
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D.



A. R = OH: этил(12*RS*, 13*aSR*, 13*bSR*)-13*a*-этил-12-гидрокси-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (этилвинкаминат),

D. R = H: этил(12*RS*, 13*aSR*, 13*bSR*)-13*a*-этил-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (дигидровинпоцетин),



B. R1 = CH₃, R2 = H: метил(13*a*, 13*b*)-13*a*-этил-2,3,5,6,13,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (аповинкамин),

C. R1 = C₂H₅, R2 = OCH₃: этил(13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-9-метокси-2,3,5,6,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (метоксивинпоцетин),



Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

МАРКИРОВКА

При проведении испытания «Пирогены» вместо

«Субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают «Субстанция апиrogenна».

ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

ВОДА ВЫСОКООЧИЩЕННАЯ

Aqua valde purificata

WATER, HIGHLY PURIFIED

H₂O

M, 18.02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода высокоочищенная - вода высокого биологического качества, предназначенная для приготовления лекарственных средств, кроме случаев использования *Воды для инъекций*.

ПРОИЗВОДСТВО

Воду высокоочищенную получают из воды питьевой путем двойного обратного осмоса в сочетании с другими подходящими методами, например, ультрафильтрацией и деионизацией. Необходимо надлежательное содержание и техническое обслуживание системы очистки воды.

В процессе производства и хранения применяют средства, обеспечивающие надлежащий контроль и мониторинг общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для обнаружения неблагоприятных явлений устанавливают предельные нормы их содержания: при нормальных условиях допускается не более 10 микроорганизмов на 100 мл (2.6.12). Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя в качестве питательной среды агар S и не менее 200 мл воды высокоочищенной; инкубирование выполняют при температуре 30-35 °C в течение 5 сут.

Общий органический углерод (2.2.44). Не более 0.5 мг/л.

Удельная электропроводимость. Определение проводят в режиме off-line или in-line в следующих условиях:

ОБОРУДОВАНИЕ

Ячейка для измерения электропроводимости:

- электроды, изготовленные из подходящего материала, например, нержавеющей стали;
- постоянная ячейки: в пределах 2 % от заданного значения, определенного с использованием аттес-

твса--ого раствора сравнения с удельной электропроводимостью менее $1500, \text{мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Кондуктометр: разрешающая способность $1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ для наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (ячейка для измерения электропроводности и кондуктометр):

- относительно одного или более подходящих аттестованных растворов сравнения;
- правильность: в пределах 3 % от измеренного значения удельной электропроводности плюс $1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$.

Калибровка кондуктометра: с помощью точных резисторов или эквивалентных устройств после отключения измерительной ячейки для всех диапазонов измерения удельной электропроводности и калибровки ячейки (с правильностью в пределах 0.1 % от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если измерительные ячейки in-line не могут быть отсоединены от системы, то калибровка системы может быть выполнена относительно откалиброванной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, откалиброванной в потоке воды.

МЕТОДИКА

Стадия 1

1. Измеряют удельную электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

2. По Таблице 1927.-1 находят значение температуры, наиболее близкое и не превышающее измеренную температуру. Соответствующее значение удельной электропроводности является допустимым пределом при данной температуре.

3. Если измеренное значение удельной электропроводности не превышает значения, приведенного в Таблице 1927.-1, то вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводность. При превышении указанного значения удельной электропроводности переходят к стадии 2.

Стадия 2

4. Переносят определенное количество воды (100 мл или более) в подходящий контейнер и перемешивают. При необходимости доводят температуру до $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ и, поддерживая ее на этом уровне, энергично взбалтывают испытуемый образец, периодически наблюдая за изменением удельной электропроводности. Отмечают значение удельной электропроводности, если ее изменение (вследствие влияния атмосферного углерода диоксида) не превышает $0.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$ в течение 5 мин.

Таблица 1927.-1. Стадия 1. Предельные значения удельной электропроводности при различных температурах (измерение без температурной компенсации)

Температура (°C)	Удельная электропроводность (мкСм·см ⁻¹)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

5. Если измеренное значение удельной электропроводности не превышает $2.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$, то вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводность. При превышении указанного значения удельной электропроводности переходят к стадии 3.

Стадия 3

6. Испытание проводят в течение 5 мин с момента определения электропроводности в соответствии с пунктом 5 стадии 2 при температуре $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. К испытуемому образцу прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида Р (0.3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН (2.2.3) с точностью до 0.1.

7. По Таблице 1927.-2 находят предельное значение удельной электропроводности при измеренном значении рН в соответствии с пунктом 6. Если измеренное значение удельной электропроводности соответствует пункту 4 стадии 2 и не превышает указанного значения при данном рН, то

вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость. При превышении указанного значения удельной электропроводимости или несоответствии рН интервалу 5.0-7.0 вода не отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость.

Для обеспечения надлежащего качества воды высокоочищенной используют валидированные методики и проводят регулярный контроль электропроводимости и микробиологической чистоты в процессе производства.

Воду высокоочищенную хранят и используют в условиях, обеспечивающих предотвращение роста микроорганизмов и любых других контаминаций.

Таблица 1927.-2. Стадия 3. Предельные значения удельной электропроводимости при различных рН (для образцов, находящихся в равновесии с атмосферным давлением и температурой)

рН	Удельная электропроводимость (мкСм·см ⁻¹)
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). 5 мл субстанции помещают в пробирку, погруженную в ле-

дяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида Р, 0.1 мл раствора дифениламина Р и по каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, Р. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Спустя 15 мин голубая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из 4.5 мл воды, свободной от нитратов, Р и 0.5 мл стандартного раствора нитрата (2 млн⁻¹ NO₃) Р.

Алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁶ % (10 млрд⁻¹). Определение проводят, если вода высокоочищенная предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл субстанции прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺) Р, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р и 98 мл воды дистиллированной Р.

Компенсационный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р и 100 мл воды дистиллированной Р.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻⁵ % (0.1 млн⁻¹). 200 мл субстанции упаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.25 ЭЕ/мл.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.



рН (2.2.3). От 5.0 до 7.0. К 100 мл субстанции прибавляют 0.3 мл насыщенного раствора калия хлорида Р и измеряют рН потенциметрически.

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Aqua ad iniectionabilia

WATER FOR INJECTIONS

4.0

M, 18.02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для инъекций - вода, предназначенная в качестве растворителя для приготовления лекарственных препаратов парентерального применения (вода для инъекций, балк-продукт) или для растворения или разведения субстанций и лекарственных препаратов парентерального применения перед использованием (вода для инъекций стерильная).

Вода для инъекций, балк-продукт**ПРОИЗВОДСТВО**

Воду для инъекций, балк-продукт получают из воды питьевой или воды очищенной путем дистилляции на оборудовании, части которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла. Оборудование должно быть обеспечено эффективным приспособлением для предотвращения переброса капель. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание оборудования. Первую порцию воды, полученную в начале работы, отбрасывают, затем дистиллят собирают.

В процессе производства и хранения применяют средства, обеспечивающие надлежащий контроль и мониторинг общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для обнаружения неблагоприятных явлений устанавливают предельные формы их содержания: при нормальных условиях допускается не более 10 микроорганизмов на 100 мл (2.6.12). Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя в качестве питательной среды агар S и не менее 200 мл воды для инъекций, балк-продукт; инкубирование выполняют при температуре 30-35 °С в течение 5 сут. При производстве воды для инъекций, балк-продукт в асептических условиях возможно установление более высоких требований.

Общий органический углерод (2.2.44). Не более 0,5 мг/л.

Удельная электропроводимость. Определяют в режиме off-line или in-line в следующих условиях:

ОБОРУДОВАНИЕ

Ячейка для измерения электропроводимости:

- электроды, изготовленные из подходящего материала, например, нержавеющей стали;
- постоянная ячейки: в пределах 2 % от заданного значения, определенного с использованием аттестованного раствора сравнения с удельной электропроводимостью менее 1500 мкСм·см⁻¹.

Кондуктометр: разрешающая способность 0,1 мкСм·см⁻¹ для наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (ячейка для измерения электропроводимости и кондуктометр):

- относительно одного или более подходящих аттестованных растворов сравнения;
- правильность: в пределах 3 % от измеренного значения удельной электропроводимости плюс 0,1 мкСм·см⁻¹.

Калибровка кондуктометра: с помощью точных резисторов или эквивалентных устройств после отключения измерительной ячейки для всех диапазонов измерения удельной электропроводимости и калибровки ячейки (с правильностью в пределах 0,1 % от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если измерительные ячейки in-line не могут быть отсоединены от системы, то калибровка системы может быть выполнена относительно откалиброванной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, откалиброванной в потоке воды.

МЕТОДИКА*Стадия 1*

1. Измеряют удельную электропроводимость без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

2. По Таблице 0169.-1 находят значение температуры, наиболее близкое и не превышающее измеренную температуру. Соответствующее значение удельной электропроводимости является допустимым пределом при данной температуре.

3. Если измеренное значение удельной электропроводимости не превышает значения, приведенного в Таблице 0169.-1, то вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость. При превышении указанного значения удельной электропроводимости переходят к стадии 2.

Таблица 0169.-1. Стадия 1. Значения удельной электропроводимости при различных температурах (измерение без температурной компенсации)

Температура (°С)	Удельная электропроводимость (мкСм·см ⁻¹)
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

Стадия 2

4. Переносят определенное количество воды (100 мл или более) в подходящий контейнер и перемешивают. При необходимости доводят температуру до 25 ± 1 °С и, поддерживая ее на этом уровне, энергично встряхивают испытуемый образец, периодически наблюдая за изменением удельной электропроводимости. Отмечают значение удельной электропроводимости, если ее изменение (вследствие влияния атмосферного углерода диоксида) не превышает $0.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ в течение 5 мин.

5. Если измеренное значение удельной электропроводимости не превышает $2.1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, то вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость. При превышении указанного значения удельной электропроводимости переходят к стадии 3.

Стадия 3

6. Испытание проводят в течение 5 мин с момента определения электропроводимости в соответствии с пунктом 5 стадии 2 при температуре 25 ± 1 °С.

К испытуемому образцу прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида Р (0.3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН (2.2.3) с точностью до 0.1.

7. По Таблице 0169.-2 находят предельное значение удельной электропроводимости при измеренном значении рН в соответствии с пунктом 6. Если измеренное значение удельной электропроводимости соответствует пункту 4 стадии 2 и не превышает указанного значения при данном рН, то вода отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость. При превышении указанного значения удельной электропроводимости или несоответствии рН интервалу 5.0-7.0 вода не отвечает требованиям испытания на удельную электропроводимость.

Таблица 0169.-2. Стадия 3. Предельные значения удельной электропроводимости при различных рН (для образцов, находящихся в равновесии с атмосферным давлением и температурой)

рН	Удельная электропроводимость (мкСм·см ⁻¹)
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

Для обеспечения надлежащего качества воды для инъекций, балк-продукт используют валидированные методики и проводят регулярный контроль электропроводимости и микробиологической чистоты в процессе производства.

Воду для инъекций, балк-продукт хранят и используют в условиях, обеспечивающих предотвращение роста микроорганизмов и любых других контаминаций.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). 5 мл субстанции помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0.1 мл раствора дифениламина *P* и 10 каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Спустя 15 мин голубая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл стандартного раствора нитрата [2 млн⁻¹ NO₃]*P*.

Алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁶ % (10 млрд⁻¹). Определение проводят, если вода для инъекций предназначена для производства растворов для гемодиализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл субстанции прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия [2 млн⁻¹ Al³⁺]*P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Компенсационный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻⁵ % (0.1 млн⁻¹). 200 мл субстанции упаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца [1 млн⁻¹ Pb²⁺]*P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.25 ЭЕ/мл.

Вода для инъекций стерильная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для инъекций стерильная - вода для инъекций, балк-продукт, расфасованная в подходящие контей-

неры, укупоренная и стерилизованная путем нагревания в условиях, обеспечивающих выдерживание испытания на бактериальные эндотоксины. Не содержит добавленных веществ.

Вода для инъекций стерильная должна быть прозрачной и бесцветной.

Каждый контейнер должен содержать достаточное количество воды для инъекций для соответствия номинальному объему.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 20 мл субстанции прибавляют 0.05 мл раствора фенолового красного *P*. Если раствор окрашивается в желтый цвет, то окраска раствора должна перейти в красную при добавлении не более 0.1 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида. Если раствор окрашивается в красный цвет, то окраска раствора должна перейти в желтую при добавлении не более 0.15 мл 0.01 М кислоты хлороводородной.

Удельная электропроводимость. Не более 25 мкСм·см⁻¹ для субстанции в контейнерах с номинальным объемом 10 мл или менее; не более 5 мкСм·см⁻¹ для субстанции в контейнерах с номинальным объемом более 10 мл.

Используют оборудование и методику калибровки, описанные в монографии «Вода для инъекций, балк-продукт». Определение проводят при температуре испытуемого образца 25 ± 1 °С.

Окисляющиеся вещества. К 100 мл субстанции прибавляют 10 мл кислоты серной разбавленной *P*, доводят до кипения, добавляют 0.2 мл 0.02 М раствора калия перманганата и продолжают кипятить в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Хлориды (2.4.4). Не более 5·10⁻⁵ % (0.5 млн⁻¹) для субстанции в контейнерах с номинальным объемом 100 мл или менее. 15 мл субстанции должны выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят смешиванием 1.5 мл стандартного раствора сравнения хлорида [5 млн⁻¹ Cl⁻]*P* с 13.5 мл воды *P*. Опалесценцию полученных растворов сравнивают по вертикальной высоте пробирок.

Для субстанции в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл проводят следующее испытание. К 10 мл субстанции прибавляют 1 мл раствора кислоты азотной разбавленной *P* и 0.2 мл раствора серебра нитрата *P2*; не должно быть видимых изменений раствора в течение 15 мин.

Нитраты. Не более 2·10⁻⁵ % (0.2 млн⁻¹). 5 мл субстанции помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0.1 мл раствора дифениламина *P*

и по каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Спустя 15 мин голубая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором из 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл стандартного раствора нитрата (2 млн⁻¹ NO₃) *P*.

Сульфаты. К 10 мл субстанции прибавляют 0.1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и 0.1 мл раствора бария хлорида *P1*; не должно быть видимых изменений раствора в течение 1 ч.

Алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁶ % (10 млрд⁻¹). Определение проводят, если вода для инъекций стерильная предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл субстанции прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Компенсационный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Аммония соли. Не более 2·10⁻⁵ % (0.2 млн⁻¹). К 20 мл субстанции прибавляют 1 мл раствора калия тетраодомеркурата щелочного *P*; через 5 мин окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором путем добавления 1 мл раствора калия тетраодомеркурата щелочного *P* к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 млн⁻¹ NH₄⁺) *P* и 16 мл воды, свободной от аммиака, *P*.

Кальций и магний. К 100 мл субстанции прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора с рН 10.0 *P*, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 *P* и 0.5 мл 0.01 М раствора натрия эдетата; появляется светло-синее окрашивание.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻⁵ % (0.1 млн⁻¹). 200 мл субстанции упаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Сухой остаток. Масса сухого остатка не должна

превышать 4 мг (0.004 %) для субстанции в контейнерах с номинальным объемом 10 мл или менее, 3 мг (0.003 %) для субстанции в контейнерах с номинальным объемом более 10 мл.

100 мл субстанции выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °С.

Механические включения: невидимые частицы (2.9.19). Субстанция должна выдерживать испытание А или В на механические включения: невидимые частицы.

Стерильность (2.6.1). Субстанция должна выдерживать испытание на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.25 ЭЕ/мл.



рН (2.2.3). От 5.0 до 7.0. К 100 мл субстанции прибавляют 0.3 мл насыщенного раствора калия хлорида *P* и измеряют рН потенциометрически.

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

Aqua purificata

WATER, PURIFIED

H₂O

М, 18.02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода очищенная - вода, предназначенная для приготовления лекарственных средств, кроме стерильных и апиrogenных, при отсутствии других указаний.

Вода очищенная, балк-продукт

ПРОИЗВОДСТВО

Воду очищенную, балк-продукт получают из воды питьевой путем дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любым другим подходящим методом.

В процессе производства и хранения применяют средства, обеспечивающие надлежащий контроль и мониторинг общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Для обнаружения неблагоприятных явлений устанавливают предельные нормы их содержания: при нормальных условиях

допускается не более 100 микроорганизмов на миллилитр (2.6.12). Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя в качестве питательной среды агар S; инкубирование выполняют при температуре 30-35 °С в течение 5 сут.

Размер испытуемого образца выбирают в зависимости от ожидаемого результата.

Дополнительно проводят испытание на общий органический углерод (2.2.44), ограничивая его содержание не более 0.5 мг/л, или альтернативное испытание на окисляющиеся вещества: к 100 мл субстанции прибавляют 10 мл кислоты серной разбавленной Р, 0.1 мл 0.02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Удельная электропроводимость. Определение проводят в режиме off-line или in-line в следующих условиях:

ОБОРУДОВАНИЕ

Ячейка для измерения электропроводимости:

- электроды, изготовленные из подходящего материала, например, нержавеющей стали;
- постоянная ячейки: в пределах 2 % от заданного значения, определенного с использованием аттестованного раствора сравнения с удельной электропроводимостью менее 1500 мкСм·см⁻¹.

Кондуктометр: разрешающая способность 0.1 мкСм·см⁻¹ для наименьшего значения рабочего диапазона.

Калибровка системы (ячейка для измерения электропроводимости и кондуктометр):

- относительно одного или более подходящих аттестованных растворов сравнения;
- правильность: в пределах 3 % от измеренного значения удельной электропроводимости плюс 0.1 мкСм·см⁻¹.

Калибровка кондуктометра: с помощью точных резисторов или эквивалентных устройств после отключения измерительной ячейки для всех диапазонов измерения удельной электропроводимости и калибровки ячейки (с правильностью в пределах 0.1 % от значения, установленного с помощью официального стандарта).

Если измерительные ячейки in-line не могут быть отсоединены от системы, то калибровка системы может быть выполнена относительно откалиброванной ячейки, которую помещают рядом с ячейкой, откалиброванной в потоке воды.

МЕТОДИКА

Измеряют удельную электропроводимость без температурной компенсации, одновременно регистри-

руя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренные значения удельной электропроводимости при данной температуре не превышают значений, указанных в Таблице 0008.-1.

Таблица 0008.-1. Предельные значения удельной электропроводимости при различных температурах

Температура (°С)	Удельная электропроводимость (мкСм·см ⁻¹)
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Максимально допустимое значение удельной электропроводимости при температурах, не указанных в Таблице 0008.-1, определяют путем интерполяции значений удельной электропроводимости, соответствующих более низкому и более высокому значениям температуры.

Воду очищенную хранят и используют в условиях, обеспечивающих предотвращение роста микроорганизмов и любых других контаминаций.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). 5 мл субстанции помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0.4 мл раствора 100 г/л калия хлорида Р, 0.1 мл раствора дифениламина Р и по каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, Р. Затем пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Спустя 15 мин голубая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно

с испытуемым раствором из 4.5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0.5 мл стандартного раствора нитрата (2 млн⁻¹ NO₃) *P*.

Алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁶ % (10 млрд⁻¹). Определение проводят, если вода очищенная предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл субстанции прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Компенсационный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻⁵ % (0.1 млн⁻¹). 200 мл субстанции упаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.25 ЭЕ/мл, если вода очищенная предназначена для производства растворов для диализа без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.

Вода очищенная в контейнерах

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода очищенная в контейнерах - вода очищенная, балк-продукт, расфасованная в контейнеры и хранящаяся в условиях, обеспечивающих микробиологическую чистоту. Не содержит добавленных веществ.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Вода очищенная в контейнерах должна выдержи-

вать требования раздела «Испытания», указанные для воды очищенной, балк-продукт, и следующие испытания.

Кислотность или щелочность. К 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной субстанции в пробирке из боросиликатного стекла прибавляют 0.05 мл раствора метилового красного *P*; полученный раствор не должен окрашиваться в красный цвет. К 10 мл субстанции прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Окисляющиеся вещества. К 100 мл субстанции прибавляют 10 мл кислоты серной разбавленной *P*, 0.1 мл 0.02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Хлориды. К 10 мл субстанции прибавляют 1 мл кислоты азотной разбавленной *P* и 0.2 мл раствора серебра нитрата *P2*; не должно быть видимых изменений раствора в течение 15 мин.

Сульфаты. К 10 мл субстанции прибавляют 0.1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и 0.1 мл раствора бария хлорида *P1*; не должно быть видимых изменений раствора в течение 1 ч.

Аммония соли. Не более 2·10⁻⁵ % (0.2 млн⁻¹). К 20 мл субстанции прибавляют 1 мл раствора калия тетрагидромеркурата щелочного *P*; через 5 мин окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором путем добавления 1 мл раствора калия тетрагидромеркурата щелочного *P* к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 млн⁻¹ NH₄⁺) *P* и 16 мл воды, свободной от аммиака, *P*.

Кальций и магний. К 100 мл субстанции прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора с рН 10.0 *P*, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 *P* и 0.5 мл 0.01 М раствора натрия эдетата; появляется светло-синее окрашивание.

Сухой остаток. Не более 0.001 %. 100 мл субстанции выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

Микробиологическая чистота (2.6.12). В 1 мл субстанции допускается не более 10² жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Определение проводят методом мембранной фильтрации, используя в качестве питательной среды агар В.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- вода очищенная пригодна для производства растворов для диализа.



pH (2.2.3). От 5.0 до 7.0. К 100 мл субстанции прибавляют 0.3 мл насыщенного раствора калия хлорида *P* и измеряют pH потенциометрически.

ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА РАСТВОР (3 %)

Hydrogenii peroxidum 3 per centum

HYDROGEN PEROXIDE
SOLUTION (3 PER CENT)

Водорода пероксида раствор (3 %) содержит не менее 2.5 % (м/м) и не более 3.5 % (м/м) H_2O_2 (M_r 34.01). Один объем данного раствора соответствует приблизительно 10 объемам кислорода. Может быть добавлен подходящий стабилизатор.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 2 мл субстанции прибавляют 0.2 мл кислоты серной разбавленной *P*, 0.2 мл 0.02 М раствора калия перманганата и выдерживают в течение 2 мин; раствор обесцвечивается или появляется слабо-розовое окрашивание.

В. К 0.5 мл субстанции прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P*, 2 мл эфира *P*, 0.1 мл раствора калия хромата *P* и встряхивают; эфирный слой окрашивается в синий цвет.

С. Субстанция должна выдерживать требования по содержанию H_2O_2 .

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 20 мл воды *P* и 0.25 мл раствора метилового красного *P*; окрашивание раствора должно измениться при добавлении не менее 0.05 мл и не более 1.0 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Органические стабилизаторы. 20 мл субстанции последовательно встряхивают с 10 мл хлороформа *P*, затем с двумя порциями, по 5 мл каждая, хлороформа *P*. Объединенные хлороформные извлечения упаривают при пониженном давлении, при температуре не выше 25 °С. Полученный остаток сушат в эксикаторе. Масса остатка не должна превышать 5 мг (0.025 % (250 мл⁻¹)).

Сухой остаток. 10 мл субстанции выдерживают в платиновой чашке до полного прекращения выделения пузырьков газа, упаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 20 мг (2 г/л).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10.0 г субстанции доводят водой *P* до объема 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора добавляют 20 мл кислоты серной разбавленной *P* и титруют 0.02 М раствором калия перманганата до розового окрашивания.

1 мл 0.02 М раствора калия перманганата соответствует 1.701 мг H_2O_2 или 0.56 мл кислорода.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте; если субстанция не содержит стабилизатор, ее хранят при температуре ниже 15 °С.

МАРКИРОВКА

Если субстанция содержит стабилизатор, это должно быть указано на этикетке. Компетентный уполномоченный орган может требовать указания названия стабилизатора на этикетке.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Быстро разлагается при контакте с органическими окислителями, некоторыми металлами и при подщелачивании.

ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА РАСТВОР (30 %)

Hydrogenii peroxidum 30 per centum

HYDROGEN PEROXIDE
SOLUTION (30 PER CENT)

Водорода пероксида раствор (30 %) содержит не менее 29.0 % (м/м) и не более 31.0 % (м/м) H_2O_2 (M_r 34.01). Один объем субстанции соответствует приблизительно 110 объемам кислорода. Может быть добавлен подходящий стабилизатор.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 1 мл субстанции прибавляют 0.2 мл кислоты серной разбавленной *P*, 0.25 мл 0.02 М раство-

ра калия перманганата; раствор обесцвечивается и выделяется газ.

В. К 0.05 мл субстанции прибавляют 2 мл кислоты серной разбавленной Р, 2 мл эфира Р, 0.05 мл раствора калия хромата Р и встряхивают; эфирный слой окрашивается в синий цвет.

С. Субстанция должна выдерживать требования по содержанию H_2O_2 .

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 100 мл воды Р и 0.25 мл раствора метилового красного Р; окрашивание раствора должно измениться при добавлении не менее 0.05 мл и не более 0.5 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Органические стабилизаторы. 20 мл субстанции последовательно встряхивают с 10 мл хлороформа Р, затем с двумя порциями, по 5 мл каждая, хлороформа Р. Объединенные хлороформные извлечения упаривают при пониженном давлении при температуре не выше 25 °С. Полученный остаток сушат в эксикаторе. Масса остатка не должна превышать 10 мг (0.05 % (500 мл⁻¹)).

Сухой остаток. 10 мл субстанции выдерживают в платиновой чашке до полного прекращения выделения пузырьков газа, при необходимости охлаждают, упаривают досуха на водяной бане и сушат

при температуре от 100 до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 20 мг (2 г/л).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.00 г субстанции доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора добавляют 20 мл кислоты серной разбавленной Р и титруют 0.02 М раствором калия перманганата до розового окрашивания.

1 мл 0.02 М раствора калия перманганата соответствует 1.701 мг H_2O_2 или 0.56 мл кислорода.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте; если субстанция не содержит стабилизатор, ее хранят при температуре ниже 15 °С.

МАРКИРОВКА

Если субстанция содержит стабилизатор, это должно быть указано на этикетке. Компетентный уполномоченный орган может требовать указания названия стабилизатора на этикетке.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

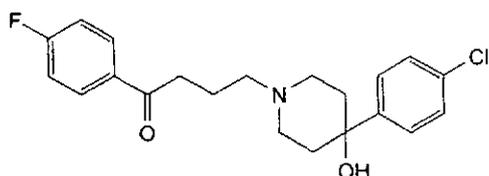
Быстро разлагается при контакте с органическими окислителями, некоторыми металлами и при подщелачивании.

Г

ГАЛОПЕРИДОЛ

Haloperidolum

-ALOPERIDOL

 $C_{22}H_{23}ClFNO_2$

M, 375.9

Галоперидол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-она в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, метаноле и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14). От 150 °С до 153 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК галоперидола.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель октадецилсилильный.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК галоперидола растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК галоперидола и 10 мг СО ГФ РК бромперидола растворя-

ют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 1 мкл испытуемого раствора, 1 мкл раствора сравнения (а) и 1 мкл раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей тетрагидрафуран Р - метанол Р - раствор 58 г/л натрия хлорида Р (10:45:45). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два пятна, которые могут быть не полностью разделены.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 5 мл безводного этанола Р, прибавляют 0.5 мл раствора динитробензола Р и 0.5 мл 2 М раствора калия гидроксида спиртового Р; появляется фиолетовое окрашивание, которое через 20 мин переходит в коричневатое-красное.

Е. 0.1 г субстанции помещают в фарфоровый тигель, прибавляют 0.5 г натрия карбоната безводного Р, нагревают над открытым пламенем в течение 10 мин и охлаждают. Затем к полученному остатку прибавляют 5 мл кислоты азотной разбавленной Р и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.2 г субстанции растворяют в 20 мл 1 % (об/об) раствора кислоты молочной Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Полученные растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК галоперидола и 2.5 мг СО ГФ РК бромперидола растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.1 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- подвижная фаза А: раствор 17 г/л тетрабутил-аммония гидросульфата *P1*;
- подвижная фаза В: ацетонитрил *P*.
- используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0-15	90 → 50	10 → 50	линейный градиент
15-20	50	50	изократический режим
20-25	90	10	переключение на начальный состав подвижной фазы
25 = 0	90	10	повторный старт градиента

- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика, составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: галопери-

дола - около 5.5 мин, бромперидола - около 6 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков галоперидола и бромперидола составляет не менее 3.0. При необходимости, регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе или время программирования для линейноградиентного элюирования.

В качестве контрольного опыта хроматографируют 10 мкл метанола *P*.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (б).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят в платиновом тигле из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

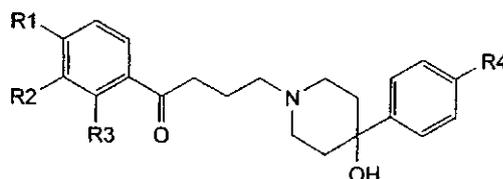
0.300 г субстанции растворяют в 50 мл смеси кислоты уксусная ледяная *P* - метилэтилкетон *P* (1:7) и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 37.59 мг $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

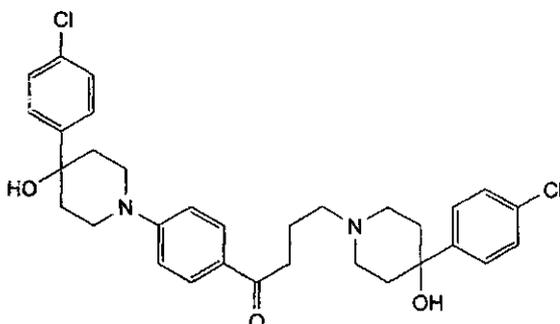
ПРИМЕСИ



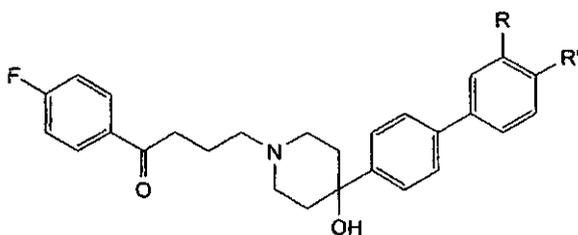
А. R1 = F, R2 = R3 = R4 = H: 1-(4-фторфенил)-4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)бутан-1-он,

Б R1 = R2 = H, R3 = F, R4 = Cl: 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(2-фторфенил)бутан-1-он.

С R1 = F, R2 = C₂H₅, R3 = H, R4 = Cl: 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(3-этил-4-фторфенил)бутан-1-он.



Д. 4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-[4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]бензил]бутан-1-он.



Е R = H, R' = Cl: 4-[4-(4'-хлорбифенил-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.

Ж R = Cl, R' = H: 4-[4-(3'-хлорбифенил-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.

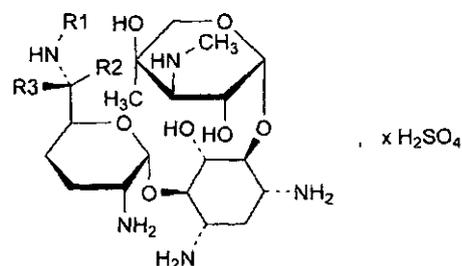


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТ

Gentamicini sulfas

GENTAMICIN SULPHATE



Гентамицин	Мол. формула	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Гентамицина сульфат представляет собой смесь сульфатов антибиотиков C1, C1a, C2, C2a и C2b, продуцируемых *Micromonospora purpurea*. Антимикробная активность субстанции должна быть не менее 590 МЕ/мг в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Гигроскопический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: C, D.

Вторая идентификация: A, B, D.

A. Около 10 мг субстанции растворяют в 1 мл воды P и прибавляют 5 мл раствора 400 г/л кислоты серной P. Нагревают на водяной бане в течение 100 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 25 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области длин волн от 240 нм до 330 нм не должен иметь ни одного максимума.

B. Определение проводят методом тонкослойной

хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 25 мг СО ГФ РК гентамицина сульфата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой и хроматографируют. В качестве подвижной фазы используют нижний слой смеси раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - метилхлорид Р (1:1:1). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором нингидрина Р1 и выдерживают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться три основных пятна на уровне трех основных пятен на хроматограмме раствора сравнения, соответствующие им по величине и окраске.

С. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при испытании «Компонентный состав», должны обнаруживаться пять основных пиков, имеющие те же времена удерживания, что и пять основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. Субстанция дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.8 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее раствора сравнения 6 шкалы наиболее подходящего цвета.

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 107 до + 121, в пересчете на безводное вещество. 2.5 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Компонентный состав. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Используют процедуру нормализации, учитывая только пики, относящиеся к гентамицинам С1, С1а, С2, С2а

и С2b; идентификацию пиков проводят по хроматограмме СО ГФ РК гентамицина сульфата.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). Растворяют содержимое флакона с СО ГФ РК гентамицина сульфата в подвижной фазе до получения раствора с концентрацией 0.5 мг/мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная сополимером стирола-дивинилбензола Р с размером частиц 8 мкм и размером их пор 100 нм;
- температура колонки 55 °С;
- подвижная фаза: смесь, приготовленная с водой, свободной от углерода диоксида Р и содержащая 60 г/л натрия сульфата безводного Р, 1.75 г/л натрия октансульфоната Р, 8 мл/л тетрагидрофурана Р, 50 мл/л 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, значение рН которой предварительно доведено до 3.0 кислотой фосфорной разбавленной Р, доводят объем раствора до 1 л тем же растворителем и дегазируют;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- раствор после колонки: к жидкости, вытекающей из колонки, медленно прибавляют раствор натрия гидроксида, свободный от карбонатов Р, разбавленный в соотношении 1:25 и дегазированный, используя полимерный смешивающий змеевик на 375 мкл;
- скорость потока 0.3 мл/мин;
- импульсный амперометрический детектор или эквивалентный с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и вспомогательным электродом из нержавеющей стали, который представляет собой ячейку, поддерживающую, соответственно, + 0.05 В детекционного потенциала, + 0.75 В окислительного потенциала и - 0.15 В восстановительного потенциала с продолжительностью пульсации в соответствии с используемым прибором;
- время хроматографирования должно превышать в 1.2 раза время удерживания гентамицина С₁.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если отношение высоты пика гентамицина С_{2а} от базовой линии (H_р) к высоте от базовой линии до самой низшей точки кривой, отделяющей этот пик от пика гентамицина С₂ (H_в) составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b).

Относительное содержание компонентов гентамицина в препарате должно находиться в следующих пределах: С1 - от 20.0 % до 40.0 %; С1а - от 10.0 % до 30.0 %; суммы гентамицинов С2, С2а, и С2б - от 40.0 % до 60.0 %.

Не учитывают пики, площадь которых меньше площади гентамицина С1а на хроматограмме раствора сравнения (b).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Компонентный состав».

На хроматограмме испытуемого раствора учитывают только площади пиков примесей, которые элюируются до гентамицина С1а. Содержание отдельных примесей не должно превышать 3.0 %. Сумма примесей - не более 10.0 %.

Метанол (2.4.24, система В). Не более 1.0 % (м/м).

Сульфаты. От 32.0 % до 35.0 % в пересчете на безводное вещество. 0.250 г субстанции растворяют в 100 мл воды дистиллированной Р и доводят рН раствора до 11 раствором аммиака концентрированным Р. К полученному раствору прибавляют 10.0 мл 0.1 М раствора бария хлорида, около 0.5 мг фталейнового пурпурного Р и титруют 0.1 М раствором натрия эдетата, прибавляя 50 мл 96 % спирта Р, когда окраска раствора начнет изменяться, и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания.

1 мл 0.1 М раствора бария хлорида соответствует 9.606 мг сульфата (SO_4^{2-}).

Вода (2.5.12). Не более 15.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.0 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.71 ЭЕ /мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят микробиологическим методом (2.7.2).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

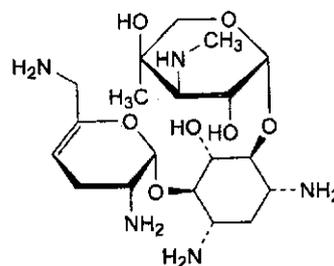
При необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

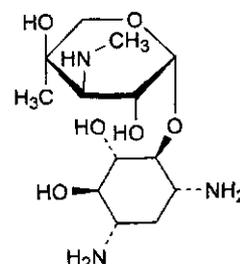
ПРИМЕСИ

Идентифицируемые примеси: А, В, С.

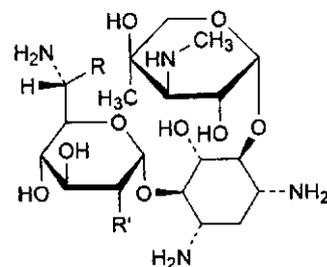
Другие обнаруживаемые примеси: D, E.



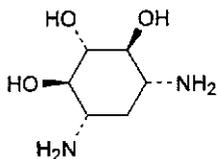
А. 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламин)-β-Л-арабинопиранозил]-6-О-(2,6-диамин-2,3,4,6-тетрадеокси-α-Д-глицеро-гекса-4-енпиранозил)-L-стрептамин (сисомицин),



В. 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламин)-β-Л-арабинопиранозил]-L-стрептамин (гарамин),



С. R = CH₃, R' = OH: 4-О-(6-амин-6,7-дидеокси-Д-глицеро-α-Д-глюко-гептопиранозил)-2-деокси-6-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламин)-β-Л-арабинопиранозил]-D-стрептамин (гентамицин В₁),
D. R = H, R' = NH₂: 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламин)-β-Л-арабинопиранозил]-6-О-(2,6-диамин-2,6-дидеокси-α-Д-глюко-гексопиранозил)-L-стрептамин,



E. 2-деоксистрептами́н.



Вместо испытания «Бактериальные эндотоксины» допускается применение испытания «Пирогены» (2.6.8).

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 1 мл раствора, содержащего 10 мг гентамицина в 1 мл воды для инъекций P.

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши внутривенно в течение 30 с 0.5 мг гентамицина в 0.5 мл воды для инъекций P. Срок наблюдения 48 ч.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества.

МАРКИРОВКА

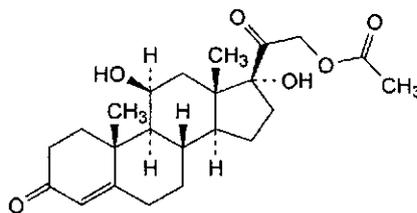
При проведении испытания «Пирогены» вместо «субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают:

- субстанция апирогенна.

ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ

Hydrocortisoni acetas

HYDROCORTISONE ACETATE



$C_{23}H_{32}O_6$

M_r 404.5

Гидрокортизона ацетат содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % $11\beta,17$ -дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил ацетата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле и метиленхлориде. (Плавится при температуре около 220 °С с разложением).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: C, D, E.

A. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК гидрокортизона ацетата.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором и оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси метанол P - метиленхлорид P (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО ГФ РК гидрокортизона ацетата растворяют в смеси метанол P - метиленхлорид P (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг кортизона ацетата P растворяют в растворе сравнения (a) и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки

—носят 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а), 5 мкл раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой, приготовленной путем добавления смеси вода Р - метанол Р (1.2:8) к смеси эфир Р - метилхлорид Р (15:77). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Затем пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до появления пятен и охлаждают. Пластинку просматривают при дневном свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске при дневном свете и по флуоресценции в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором и оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор (а). 25 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл (раствор А). Данный раствор используют для приготовления испытуемого раствора (b). 2 мл полученного раствора доводят метилхлоридом Р до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл раствора А, полученного при приготовлении испытуемого раствора (а), переносят в пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной или политетрафторэтиленовой пробкой, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната насыщенного метанольного Р и сразу пропускают через раствор поток азота Р в течение 5 мин. Пробирку закрывают, нагревают на водяной бане при температуре 45 °С в течение 2 ч 30 мин, защищая от света, и охлаждают.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК гидрокортизона ацетата растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл (раствор В). Данный раствор используют для приготовления раствора сравнения (b). 2 мл полученного

раствора доводят объем метилхлоридом Р до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора В, полученного при приготовлении раствора сравнения (а), переносят в пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной или политетрафторэтиленовой пробкой прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната насыщенного метанольного Р и сразу пропускают через раствор поток азота Р в течение 5 мин. Пробирку закрывают, нагревают на водяной бане при температуре 45 °С в течение 2 ч 30 мин, защищая от света, и охлаждают.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора (а), 5 мкл испытуемого раствора (b), 5 мкл раствора сравнения (а), 5 мкл раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой, смесь вода Р - метанол Р (1.2:8) и смесь эфир Р - метилхлорид Р (15:77). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемых растворов (а) и (b) должны обнаруживаться основные пятна на уровне основных пятен на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b), соответствующие им по величине.

Затем пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым Р, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до появления пятен. Пластинку охлаждают и просматривают при дневном свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограммах испытуемых растворов (а) и (b) должны обнаруживаться основные пятна на уровне основных пятен на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b), соответствующие им по величине, окраске при дневном свете и по флуоресценции в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Величины R_f основных пятен на хроматограмме испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) должны быть заметно ниже величин R_f основных пятен на хроматограмме испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а), соответственно.

Д. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты серной Р и перемешивают до растворения; в течение 5 мин появляется интенсивное коричневатокрасное окрашивание с зеленой флуоресценцией, особенно интенсивное при просматривании в УФ-свете при длине волны 365 нм. Полученный раствор добавляют к 10 мл воды Р и перемешивают; раствор обесцвечивается, а флуоресценция в ультрафиолетовом свете не исчезает.

Е. Около 10 мг субстанции дают реакцию на ацетил (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 158 до + 167 в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в диоксане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг СО ГФ РК гидрокортизона ацетата и 2 мг кортизона ацетата *P* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: смешивают 400 мл ацетонитрила *P* и 550 мл воды *P*, доводят объем раствора водой *P* до 1000 мл и перемешивают;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой при скорости 1 мл/мин в течение около 30 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пиков должно быть: гидрокортизона ацетата - около 10 мин, кортизона ацетата - около 12 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков гидрокортизона ацетата и кортизона ацетата не менее 4.2. При необходимости, корректируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно быть в 2.5 раза больше времени удерживания гидрокортизона ацетата.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раство-

ра сравнения (b) (1.0 %), площадь только одного из этих пиков может превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.5 %). Не учитывают пики растворителя и пики, площади которых составляют менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме при длине волны 241.5 нм.

Содержание $C_{23}H_{32}O_6$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, который равен 395.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ГИПРОМЕЛЛОЗА

Hypromellosem

HYPROMELLOSE

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) является частично *O*-метилированной и *O*-(2-гидроксипропилированной) целлюлозой.

СВОЙСТВА

Описание. Белый, желтовато-белый или серовато-белый порошок или гранулы, гигроскопичная после высушивания.

Растворимость. Практически не растворима в горячей воде, ацетоне, этаноле и толуоле. Растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Нагревают 10 мл раствора *S* на водяной бане при постоянном помешивании. При температуре выше 50 °С раствор становится мутным или образуется рыхлый осадок. При охлаждении раствор снова становится прозрачным.

В. К 10 мл раствора S прибавляют 0.3 мл кислоты уксусной разбавленной Р и 2.5 мл раствора 100 г/л кислоты таниновой Р; образуется рыхлый осадок желтовато-белого цвета, растворяющийся в растворе аммиака разбавленного Р1.

С. 1 г субстанции тщательно смешивают с 2 г тонко измельченного марганца сульфата Р в пробирке длиной около 160 мм. В верхнюю часть пробирки на глубину 2 см вводят полоску фильтровальной бумаги, пропитанной свежеприготовленной смесью 20 % (об/об) раствор диэтанолamina Р - раствор 50 г/л натрия нитропруссида Р, с рН около 9.8, доведенным 1 М кислотой хлороводородной (1:11). Пробирку погружают на 8 см в силиконо-масляную баню с температурой от 190 °С до 200 °С; фильтровальная бумага становится синей в течение 10 мин. Параллельно проводят контрольный опыт.

Д. 0.2 г субстанции полностью растворяют, без нагревания, в 15 мл 70 % (м/м) раствора кислоты серной Р. Раствор при перемешивании вливают в 100 мл ледяной воды Р и доводят ледяной водой Р до объема 250 мл. В пробирке, при охлаждении в ледяной воде, тщательно смешивают 1 мл полученного раствора с 8 мл кислоты серной Р, прибавляемой по каплям. Нагревают на водяной бане в течение 3 мин (точное время) и немедленно охлаждают в ледяной воде. Во время охлаждения к смеси осторожно добавляют 0.6 мл раствора нингидрина Р2, хорошо перемешивают, оставляют при температуре 25 °С; немедленно появляется розовый цвет, который становится фиолетовым в течение 100 мин.

Е. 1 мл раствора S помещают на стеклянную пластинку. После испарения воды образуется тонкая пленка.

Ф. 0.2 г субстанции не растворяются в 10 мл толуола Р и в 10 мл этанола Р.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Количество субстанции, эквивалентное 1.0 г высушенного вещества, при перемешивании частями вносят в 50 г воды, свободной от углерода диоксида, Р и нагревают до 90 °С. После охлаждения массу раствора доводят до 100 г водой, свободной от углерода диоксида, Р и перемешивают до полного растворения.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения III.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее раствора сравнения Y₆.

рН (2.2.3). От 5.5 до 8.0. Измеряют рН раствора S.

Вязкость. Количество субстанции, эквивалентное 6.00 г высушенного вещества, при перемешивании частями вносят в 150 г воды Р и нагревают до 90 °С. Перемешивают мешалкой пролеллерного типа в течение 10 мин. Колбу помешают в ледяную баню, продолжают перемешивание и оставляют в ледяной бане в течение 40 мин до полного растворения. Массу раствора доводят до 300 г и центрифугируют для удаления попавшего в раствор воздуха. Температуру раствора доводят до 20±0.1 °С. Вязкость (2.2.10) определяют ротационным вискозиметром со скоростью сдвига 10 с⁻¹ при температуре 20 °С. Вязкость должна быть не менее 75 % и не более 140 % от значения, указанного на этикетке.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.5 %. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывается вязкость в миллипаскаль-секундах для 2 % (м/м) раствора.



Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства глазных лекарственных форм без последующей подходящей процедуры стерилизации, она должна выдерживать испытания на стерильность.

ГИПРОМЕЛЛОЗЫ ФТАЛАТ

Hypromellosi phthalas

HYPROMELLOSE PHTHALATE

Гипромеллозы фталат (гидроксипропилметилцеллюлозы фталат) представляет собой эфир гипромеллозы монофталевой кислоты. Содержит не менее 21.0 % метокси (-OCH₃) и 2-гидроксипропокси (-OCH₂CH(OH)CH₃) групп и не более 35.0 % фталоил (о- карбоксибензоил C₆H₅O₂) групп в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Свободно скользящие чешуйки или гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, в этаноле, растворим в смеси равных объемов ацетона и метанола и в смеси равных объемов метанола и метилхлорида, очень мало растворим в ацетоне и толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК гипромеллозы фталата*.

В. 40 мг субстанции растворяют в 1 мл смеси *ацетон Р - метанол Р* (1:1). Полученный раствор помещают на стеклянную пластинку и высушивают; образуется бесцветная прозрачная пленка.

ИСПЫТАНИЯ

Свободная фталевая кислота. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.20 г субстанции растворяют в 50 мл *ацетонитрила Р* с помощью ультразвука, прибавляют 10 мл *воды Р*, охлаждают до комнатной температуры и объем раствора доводят *ацетонитрилом Р* до 100.0 мл.

Раствор сравнения. 5.0 мг *кислоты фталевой Р* растворяют в 125 мл *ацетонитрила Р*, прибавляют 25 мл *воды Р* и объем раствора доводят *ацетонитрилом Р* до 250.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ - детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная октадецилсиланом химически связанным с пористым силикагелем или керамическими микрочастицами размером от 5 мкм до 10 мкм;

- подвижная фаза: *ацетонитрил Р* - раствор 8.5 г/л *кислоты цианоуксусной Р* (15 : 85);
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения. Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика, кроме пиков растворителей, составляла не менее 50 % полной шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика *кислоты фталевой* не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (1 %).

Хлориды. Не более 0.07 %. 1.0 г субстанции растворяют в 40.0 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида*, прибавляют 0.05 мл раствора *фенолфталеина Р* и по каплям при перемешивании *кислоту азотную разбавленную Р* до исчезновения красного цвета. Вновь прибавляют 20.0 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и перемешивают. Полученный раствор нагревают на водяной бане и перемешивают до тех пор, пока гелеобразный осадок сформируется в гранулы. Охлаждают и центрифугируют. Жидкий слой отбрасывают, остаток промывают тремя порциями *воды Р*, каждая по 20 мл, промывные *воды* отделяют центрифугированием, объединяют и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата*, доводят объем раствора *водой Р* до 200.0 мл и перемешивают. 50.0 мл полученного раствора не должны превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного из 0.5 мл *0.01 М кислоты хлороводородной*, 10.0 мл *0.2 М раствора натрия гидроксида*, 7 мл *кислоты азотной разбавленной Р*, 5.0 мл *0.1 М раствора серебра нитрата* и доведенного *водой Р* до объема 50.0 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл *стандартного раствора свинца* (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *Р*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Вода (2.5.12). Не более 5.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом, в качестве растворителя используют 50 мл *метанола безводного Р*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в 50 мл смеси *вода Р - ацетон Р - 96 % спирт Р* (1:2:2) и титруют *0.1 М раствором натрия гидроксида* до слабо-розового

осуществления, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина *P*.

Одновременно проводят контрольный опыт.

Содержание фталоил групп, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{149 \cdot V}{(100 - W) \cdot m} - 1.795 \cdot P,$$

где

V - объем 0.1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование в миллилитрах;

W - содержание воды в процентах;

m - масса субстанции в миллиграммах,

P - содержание свободной фталевои кислоты в процентах (см. «Испытания»).

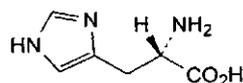
УХРАНЕНИЕ

В воздухо-непроницаемом контейнере.

ГИСТИДИН

Histidinum

-HISTIDINE



$C_6H_9N_3O_2$

M_r 155.2

Гистидин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-(имидазол-4-ил) пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответство-

вать спектру СО ГФ РК гистидина. В случае различия полученных спектров, отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК гистидина в минимальном объеме воды *P*, упаривают досуха при температуре 60 °С и повторно записывают спектры полученных остатков.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. 0.1 г субстанции растворяют в 7 мл воды *P* и прибавляют 3 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *P*. 50 мг кислоты сульфаниловой *P* растворяют в смеси 0.1 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл воды *P* и прибавляют 0.1 мл раствора натрия нитрита *P*. Второй раствор прибавляют к первому и перемешивают; появляется оранжево-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P*, нагревая на водяной бане, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 11.4 до + 12.4, в пересчете на сухое вещество. 2.75 г субстанции растворяют в 12 мл кислоты хлороводородной *P1* и доводят объем раствора водой *P* до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК гистидина растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК гистидина и 10 мг СО ГФ РК пролина* растворяют в воде *P*

и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг гистидина и 2 мкг пролина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат в токе воздуха и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытания на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония Р (100 млн⁻¹ NH₄⁺).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонам Р1, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в смеси 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и 15 мл воды Р, при необходимости слегка нагревая, и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.130 г субстанции растворяют в 50 мл воды Р и титруют 0.1 М кислотой хлороводородной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М кислоты хлороводородной соответствует 15.52 мг C₆H₉N₃O₂.

ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 7.0 до 8.5. 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 20 мл.

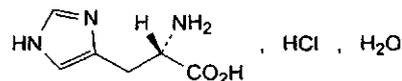
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ГИСТИДИНА ГИДРОХЛОРИДА МОНОГИДРАТ

Histidini hydrochloridum monohydricum

HISTIDINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE



C₆H₁₀ClN₃O₂·H₂O

M_r 209.6

Гистидина гидрохлорида моногидрат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-(имидазол-4-ил)пропановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, С, F.

Вторая идентификация: А, В, D, E, F.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Субстанция должна соответствовать требованиям по рН, указанным в разделе «Испытания».

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК гистидина гидрохлорида моногидрата.

Д. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Е. 0.1 г субстанции растворяют в 7 мл воды Р и прибавляют 3 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р. 50 мг кислоты сульфаниловой Р растворяют в смеси 0.1 мл кислоты хлороводородной Р и 10 мл воды Р и прибавляют 0.1 мл раствора натрия нитрита Р. Второй раствор прибавляют к первому и перемешивают; появляется оранжево-красное окрашивание.

F. Около 20 мг субстанции дают реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

рН (2.2.3). От 3.0 до 5.0. Измеряют рН раствора S.

Удельное вращение (2.2.7). От + 9.2 до + 10.6 в пересчете на сухое вещество. 2.75 г субстанции растворяют в 12 мл кислоты хлороводородной Р1 и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК гистидина гидрохлорида моногидрата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК гистидина гидрохлорида моногидрата и 10 мг СО ГФ РК пролина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг гистидина гидрохлорида моногидрата и 2 мкг пролина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытания на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония Р (100 млн⁻¹ NH₄⁺).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонотом Р1,

порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 7.0 % до 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 145 °С до 150 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.160 г субстанции растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 19.16 мг $C_6H_{10}ClN_3O_5$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



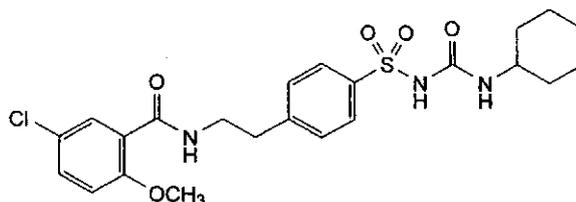
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ГЛИБЕНКЛАМИД

Glibenclamidum

GLIBENCLAMIDE



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

M_r 494.0

Глибенкламид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-[[4-[2-[[5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]-3-циклогексилмочевины в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в метилхлориде, мало растворим в 96 % спирте и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, C*.

Вторая идентификация: *A, B, D, E*.

A. Температура плавления (2.2.14). От 169 °С до 174 °С.

B. 50.0 мг субстанции растворяют в метаноле *P*, при необходимости используя ультразвуковую баню и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл раствора 103 г/л кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора метанолом *P* до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм (2.2.25) должен иметь максимум при длине волны 300 нм и менее интенсивный максимум при длине волны 275 нм. Удельные показатели поглощения в максимумах должны быть от 61 до 65 и от 27 до 32, соответственно.

C. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках из калия бромида *P*, должен соответствовать спектру *СО* ГФ РК глибенкламида. В случае различия спектров отдельно смачивают субстанцию и *СО* ГФ РК глибенкламида метанолом *P* растирают, сушат при температуре 100-105 °С и повторно записывают спектры полученных остатков.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси равных объемов метанола Р и метилена хлорида Р и доводят объем раствора той же смеси растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК глибенкламида растворяют в смеси равных объемов метанола Р и метилена хлорида Р и доводят объем раствора той же смеси растворителей до 10 мл.

По линии старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора, 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей 96 % спирт Р - кислота фосфорная Р - циклогексан Р - метилена хлорид Р (5:5:45:45). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

В 20 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты азотной Р. Раствор должен быть бесцветным и проявлять синюю флуоресценцию в УФ-свете при длине волны 365 нм. 0.1 г хлоралгидрата Р растворяют в полученном растворе; в течение 5 мин окрашивание раствора должно измениться до темно-желтого, в течение 20 мин должен появиться коричневатый оттенок.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А глибенкламида и 5.0 мг СО ГФ РК примеси В глибенкламида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят объем метанолом Р до 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мл испытуемого раствора доводят объем метанолом Р до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят объем метанолом Р до 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг СО ГФ РК гликлазида растворяют в метаноле Р, прибавляют 2 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора мета-

нолом Р до 100.0 мл. 1 мл полученного раствора доводят объем метанолом Р до 10 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;
- температура колонки 35 °С;
- подвижная фаза А: 20 мл раствора 101.8 г/л свежеперегнанного триэтиламина Р, рН доводят до 3.0 кислотой фосфорной Р, смешивают с 50 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 1 л;
- подвижная фаза В: подвижная фаза А - вода Р - ацетонитрил Р (20:65:915);
- скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 15	45	55
15 - 30	45 → 5	55 → 95
30 - 40	5	95
40 - 41	5 → 45	95 → 55
41 - 55	45	55

При хроматографировании в указанных условиях относительные времена удерживания пиков к пику глибенкламида, время удерживания которого около 5 мин, должны быть: примеси А - около 0.5, примеси В - около 0.6.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков глибенкламида и гликлазида составляет не менее 5.0.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора, 10 мкл раствора сравнения (а) и 10 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %); площадь примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %), и площадь не более двух из этих пиков может превышать 0.5 площади

основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %); сумма площадей пиков всех других примесей не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %. Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

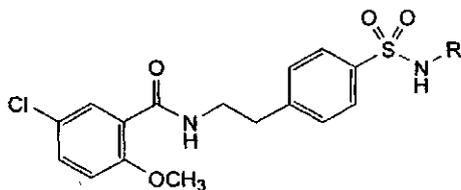
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.400 г субстанции растворяют при нагревании в 100 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 1.0 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49.40 мг C₂₃H₂₈ClN₃O₅S.

ПРИМЕСИ



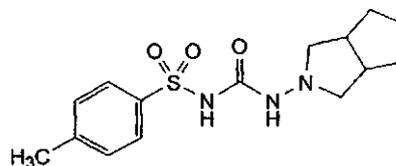
A. R = H: 5-хлор-2-метокси-N-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]бензамид,

B. R = CO-OCH₃: метил [[4-[2-[[5-хлор-2-метоксибензоил]амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат.

ГЛИКЛАЗИД

Gliclazidum

GLICLAZIDE



C₁₅H₂₁N₃O₃S

M_r 323.4

Гликлазид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-[гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил]-3-[[4-метилфенил]сульфонил]мочевины в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК гликлазида.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в 23 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей ацетонитрил Р - вода Р (45:55) до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг субстанции и 15 мг СО ГФ РК примеси F гликлазида растворяют в 23 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей ацетонитрил Р - вода Р (45:55) до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10.0 мг СО ГФ РК примеси F гликлазида растворяют в 45 мл ацетонитрила Р

и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей ацетонитрил *P* - вода *P* (45:55) до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4 мм, заполненная силикагелем октисилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: триэтиламин *P* - трифторуксусная кислота *P* - ацетонитрил *P* - вода *P* (0.1:0.1:45:55);
- скорость подвижной фазы 0.9 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (b) составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения двух основных пиков на полученной хроматограмме составляет не менее 1.8.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (a) и 20 мкл раствора сравнения (c). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в два раза превышать время удерживания гликлазида.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); площадь любого другого пика, кроме основного пика и пика примеси F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пика примеси F, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Примесь В. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в соответствии с указаниями в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. 0.400 г субстанции растворяют в 2.5 мл диметилсульфоксида *P* и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл. Перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4 °С в течение 30 мин и фильтруют.

Раствор сравнения (a). 20.0 мг СО ГФ РК примеси В гликлазида растворяют в диметилсульфоксиде *P* и доводят объем раствора этим же растворителем до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибав-

ляют 12 мл диметилсульфоксида *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). К 1.0 мл раствора сравнения (a) прибавляют 12 мл диметилсульфоксида *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50.0 мл.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (b). На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (2 мл⁻¹).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод F). Не более 10⁻³ % (10 мл⁻¹). 1.5 г субстанции должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1.5 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.25 %. 1.000 г субстанции сушат в при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

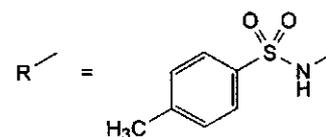
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

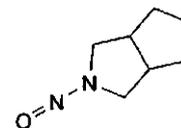
0.250 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 32.34 мг C₁₅H₂₁N₃O₃S.

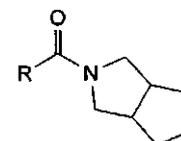
ИДЕНТИФИЦИРУЕМЫЕ ПРИМЕСИ



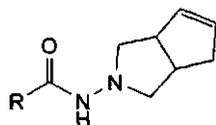
A. R - H: 4-метилбензолсульфонамид,



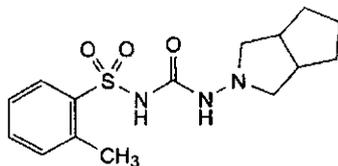
B. 2-нитрозо-октагидроциклопента[с]пиррол,
C. R - CO-O-C₂H₅: этил[[4-метилфенил]сульфонил]карбамат,



D. N-[[4-метилфенил]сульфонил]гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)карбоксамид,



Е. 1-[[4-метилфенил]сульфонил]-3-(3,3а,4,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)мочевина,



Ф. 1-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-3-[[2-метилфенил]сульфонил]мочевина,

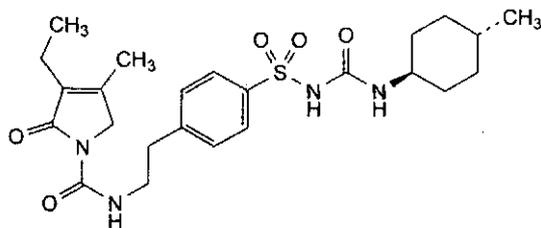


Г. N-[[4-метилфенил]сульфонил]-1,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2H-циклопента[д]пиридазин-2-карбоксамид.

ГЛИМЕПИРИД

Glimepiridum

GLIMEPIRIDE



$C_{24}H_{34}N_2O_5S$

M_r 490.6

Глимепирид содержит не менее 97.0 % и не более 102.0 % 1-[[4-[2-[3-этил]-4-метил-2-оксо-3-пирролин-1-карбоксамид]-этил]фенил]сульфонил]-3-транс-(4-метилциклогексил) мочевины в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в диметилформамиде, мало растворим в метилхлориде, очень мало растворим в метаноле.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК глимепирида.

В случае различия полученных спектров субстанции и СО ГФ РК глимепирида отдельно растворяют в диметилформамиде *P*, упаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы хранят при температуре не выше 12 °С не более 15 ч.

Растворитель: вода *P* - ацетонитрил *P* (1:4).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). Растворяют содержимое флакона СО ГФ РК глимепирида для проверки пригодности хроматографической системы (содержащий примеси В, С и D) в 2.0 мл испытуемого раствора.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 20.0 мг СО ГФ РК глимепирида растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкипированным для хроматографии *P* с размером частиц 4 мкм;
- подвижная фаза: раствор 1.0 г/л натрия дигидрофосфата *P* в воде *P*, доведенная кислотой фосфорной *P* до рН 2.5 - ацетонитрил *P* (50:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 228 нм.

Время хроматографирования должно в 2.5 раза превышать время удерживания глимепирида.

Относительное время удерживания пиков: приме-

си В около 0.2, примеси С около 0.3, примеси D около 1.1 (время удерживания глимепирида около 7 мин).

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если:

- коэффициент разделения пиков примеси В и С не менее 4.0.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать 4 площади пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.4 %). Площадь пика примеси D не должна превышать 2 площади пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %). Площадь любого другого пика не должна превышать площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %). Сумма площадей любых пиков, кроме основного и примеси В, не должна превышать 5 площадей пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.5 площади пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (менее 0.5 %).

Примесь А. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 10.0 мг субстанции растворяют в 5 мл метилхлорида Р и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.8 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мг СО ГФ РК глимепирида (содержащего примесь А) растворяют в 1 мл метилхлорида Р и доводят объем раствора подвижной фазой до 4.0 мл.

Растворы используют свежеприготовленными.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем диольным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота уксусная безводная Р - 2-пропанол Р - гептан Р (1:100:899);
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 228 нм.

Время хроматографирования должно в 1.5 раза превышать время удерживания глимепирида.

Идентификация примеси: для идентификации примеси А используют хроматограмму, приложенную к СО ГФ РК глимепирида и полученную хроматограмму раствора сравнения (b).

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если:

- отношение сигнал/шум составляет не менее 2.0, где H_p - высота пика примеси А над базовой линией и H_v - высота над базовой линией из самой нижней точки, отделяющий этот пик до пика глимепирида;

- относительное время удерживания пика: примеси А около 0.9 (время удерживания глимепирида около 14 мин).

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.8 %).

Вода (2.5.32). Не более 0.5 %. 0.250 г субстанции растворяют в диметилформамиде Р и доводят тем же растворителем до объема 5.0 мл. Испытание проводят на 1.0 мл полученного раствора. Параллельно проводят контрольный опыт.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями:

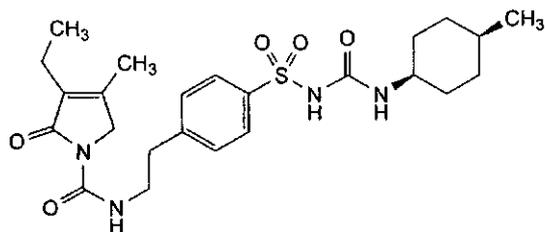
Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (с).

Содержание $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ в СО ГФ РК глимепирида.

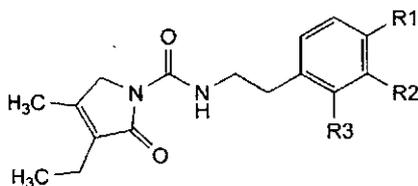
ПРИМЕСИ

Идентифицируемые примеси: А, В, D.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным необходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»: С, Е, F, G, H, I, J.



A. 1-[[4-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(цис-4-метилциклогексил) мочевины,



B. R1 = SO₂-NH₂, R2 = R3 = H: 3-этил-4-метил-2-оксо-N-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамид,

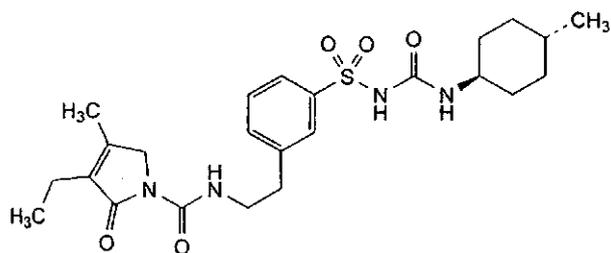
C. R1 = SO₂-NH-CO-OCH₃, R2 = R3 = H: метил [[4-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат,

E. R1 = R3 = H, R2 = SO₂-NH₂: 3-этил-4-метил-2-оксо-N-[2-(3-сульфамойлфенил)этил]-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамид,

F. R1 = R2 = H, R3 = SO₂-NH-CO-OCH₃: метил [[2-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат,

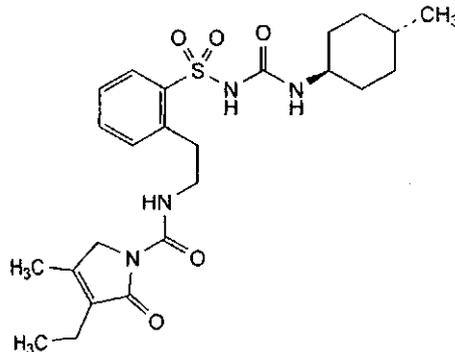
G. R1 = SO₂-N(CH₃)-CO-OCH₃, R2 = R3 = H: метил [[4-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]метилкарбамат,

H. R1 = SO₂-NH-CO-NH-C₆H₄-CH₃, R2 = R3 = H: 1-[[4-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(4-метилфенил) мочевины,

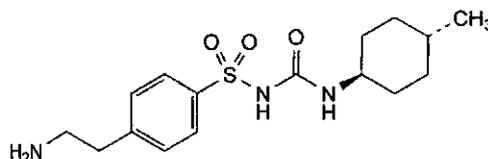


D. 1-[[3-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-

1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(транс-4-метилциклогексил) мочевины,



I. 1-[[2-[2-[[[3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(транс-4-метилциклогексил) мочевины,

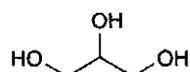


J. 1-[[4-(2-аминоэтил)фенил]сульфонил]-3-(транс-4-метилциклогексил) мочевины.

ГЛИЦЕРИН

Glycerolum

GLYCEROL



C₃H₈O₃

M_r 92.1

Глицерин содержит не менее 98.0 % не более 101.0 % пропан-1,2,3-триола, в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Сиропобразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных и эфирных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Газовая идентификация: *A, B.*

Этровая идентификация: *A, C, D.*

A. Субстанция должна соответствовать требованиям по показателю преломления, указанному в разделе «Испытания».

Б. К 5 мл субстанции прибавляют 1 мл воды *P* и осторожно перемешивают. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) полученного раствора должен соответствовать спектру СО ГФ РК глицерина (25 %).

С. 1 мл субстанции смешивают с 0.5 мл кислоты азотной *P* и наслаивают 0.5 мл раствора калия дихромата *P*. На границе двух слоев жидкости наблюдается голубое кольцо; голубое окрашивание не должно переходить в нижний слой в течение 10 мин.

D. 1 мл субстанции и 2 г калия гидросульфата *P* нагревают в выпарительной чашке; появляются пары (акролеин), которые вызывают почернение фильтровальной бумаги, смоченной раствором калия тетраiodомеркурата щелочным *P*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 100.0 г субстанции доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 200.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора *S* прибавляют 0.5 мл раствора фенолфталеина *P*; раствор бесцветный. Розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида.

Показатель преломления (2.2.6). От 1.470 до 1.475.

Альдегиды. Не более 10^{-3} % (10 млн^{-1}). 7.5 мл раствора *S* помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 7.5 мл воды *P* и 1 мл раствора парарозанилина обесцвеченного *P*. Колбу закрывают пробкой, перемешивают и оставляют при температуре $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного одновременно и аналогично испытываемому раствору из 7.5 мл стандартного раствора формальдегида ($5 \text{ млн}^{-1} \text{ CH}_2\text{O}$) *P* и 7.5 мл воды *P*.

Результаты анализа считаются достоверными, если раствор сравнения имеет розовую окраску.

Эфиры. К раствору субстанции, полученному после проведения испытания «Кислотность или щелочность», прибавляют 0.1 *M* раствор натрия гидроксида до 10.0 мл (общий объем с учетом количества, израсходованного в испытании «Кислотность и щелочность»). Полученный раствор кипятят в течение 5 мин с обратным холодильником, охлаждают, прибавляют 0.5 мл раствора фенолфталеина *P* и титруют 0.1 *M* кислотой хлороводородной; окраска раствора должна измениться при прибавлении не менее 8.0 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной.

Примесь A и родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 10.0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10.0 г глицерина *R1* доводят до объема 20.0 мл водой *P*. 10.0 мл полученного раствора доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.000 г диэтиленгликоля *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором сравнения (a) до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (a) до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл испытуемого раствора смешивают с 5.0 мл раствора сравнения (b) и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (e). 5.0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 30 м x 0.53 мм, заполненная смесью полицианопротилфенилсилоксана (6 %) и полидиметилсилоксана (94 %);
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 38 см/с;
- деление потока 1:10.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Блок ввода		220
Детектор		250

Хроматографируют 0.5 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А и глицерина на хроматограмме раствора сравнения (d) составляет не менее 7.0.

При хроматографировании в указанных условиях последовательность выхода пиков должна быть следующей: примесь А, глицерин.

Попеременно хроматографируют 0.5 мкл испытуемого раствора, 0.5 мкл раствора сравнения (с) и 0.5 мкл раствора сравнения (е).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); площадь любого другого пика, время удерживания которого меньше, чем время удерживания глицерина, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); сумма площадей всех пиков с временем удерживания больше, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5 площадей пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е).

Галогенпроизводные. Не более $35 \cdot 10^{-4}$ % (35 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, 5 мл воды Р и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, Р, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой Р до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл 96 % спирта Р, 2.5 мл воды Р, 0.5 мл кислоты азотной Р, 0.05 мл раствора серебра нитрата Р2, перемешивают и выдерживают в течение 2 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором из 7.0 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹ Cl) Р, 4 мл 96 % спирта Р, 0.5 мл воды Р, 0.5 мл кислоты азотной Р и 0.05 мл раствора серебра нитрата Р2.

Сахара. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной Р и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. К полученному раствору прибавляют 3 мл свободного от карбонатов раствора натрия гидроксида разбавленного Р (приготовленного, как указано для свободного от карбонатов 1 М раствора натрия гидроксида (4.2.2)), перемешивают и по каплям прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора меди сульфата Р; раствор должен быть прозрачным и голубым. Полученный раствор продолжают нагревать на водяной

бане в течение 5 мин; раствор должен оставаться голубым и не должен образовываться осадок.

Хлориды (2.4.4). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹ Cl) Р, который доводят водой Р до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 8 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдержать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 1.000 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.01 %. Определение проводят из 5.0 г субстанции после упаривания и сжигания.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.075 г субстанции тщательно перемешивают с 45 мл воды Р, прибавляют 25.0 мл смеси 0.1 М раствор кислоты серной - 0.1 М раствор натрия перйодата (1:20), выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте, прибавляют 5.0 мл раствора 500 г/л этиленгликоля Р и выдерживают в течение 20 мин в защищенном от света месте. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина Р.

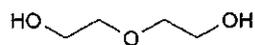
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9.21 мг C₃H₈O₃.

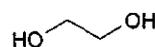
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ



А. 2,2'-оксидиэтанол (диэтиленгликоль),



В. этан-1,2-диол (этиленгликоль),

С. пропиленгликоль.



Аминосодержащие вещества. 10 мл раствора S и 1 мл раствора 2.5 г/л нингидрина P помещают в колбу и выдерживают на водяной бане в течение 5 мин, затем раствор переливают в пробирку; раствор не должен иметь фиолетового оттенка, допустимо лишь слабо-желтое окрашивание.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ГЛИЦЕРИН (85 %)

Glycerolum (85 per centum)

GLYCEROL (85 PER CENT)

Глицерин (85 %) - водный раствор, содержит не менее 83.5 % (м/м) и не более 88.5 % (м/м) пропан-1,2,3-триола ($C_3H_8O_3$, M, 92.10).

СВОЙСТВА

Описание. Сиролообразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных и эфирных маслах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Субстанция должна соответствовать требованиям по показателю преломления, указанным в разделе «Испытания».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК глицерина (85 %).

C. 1 мл субстанции смешивают с 0.5 мл кислоты азотной P и наслаивают 0.5 мл раствора калия дихромата P. На границе двух слоев жидкости образуется голубое кольцо: голубое окрашивание не должно переходить в нижний слой в течение 10 мин.

D. 1 мл субстанции и 2 г раствора калия гидросульфата P нагревают в выпарительной чашке; появляются пары (акролеин), которые вызывают по-

чернение фильтровальной бумаги, смоченной раствором калия тетраодомеркурата щелочным P.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 117.6 г субстанции доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 200.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора S прибавляют 0.5 мл раствора фенолфталеина P; раствор бесцветный. Розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Показатель преломления (2.2.6). От 1.449 до 1.455.

Альдегиды. Не более 10^{-3} % (10 мл^{-1}). 7.5 мл раствора S помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 7.5 мл воды P и 1 мл раствора парарозанилина обесцвеченного P. Колбу закрывают пробкой, перемешивают и оставляют при температуре (25 ± 1) °C в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного одновременно и аналогично испытываемому раствору из 7.5 мл стандартного раствора формальдегида ($5 \text{ мл}^{-1} \text{ CH}_2\text{O}$) P и 7.5 мл воды P.

Результаты анализа считаются достоверными, если раствор сравнения имеет розовую окраску.

Эфиры. К раствору субстанции, полученному после проведения испытания «Кислотность или щелочность», прибавляют 0.1 M раствор натрия гидроксида до 10.0 мл (общий объем, с учетом количества, израсходованного в испытании «Кислотность и щелочность»). Полученный раствор кипятят в течение 5 мин с обратным холодильником, охлаждают, прибавляют 0.5 мл раствора фенолфталеина P и титруют 0.1 M кислотой хлороводородной; окраска раствора должна измениться при прибавлении не менее 8.0 мл 0.1 M кислоты хлороводородной.

Примесь A и родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 10.0 мл раствора S доводят водой P до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (a). 11.8 г глицерина P (85 %) доводят до объема 20.0 мл водой P. 10.0 мл полу-

ченного раствора доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.000 г диэтиленгликоля *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором сравнения (a) до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (a) до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл испытуемого раствора смешивают с 5.0 мл раствора сравнения (b) и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (e). 5.0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 30 м x 0.53 мм, заполненная смесью полицианопропилфенилсилоксана (6 %) и полидиметилсилоксана (94 %);
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 38 см/с;
- деление потока 1:10.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Блок ввода		220
Детектор		250

Хроматографируют 0.5 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А и глицерина на хроматограмме раствора сравнения (d) составляет не менее 7.0.

При хроматографировании в указанных условиях последовательность выхода пиков должна быть следующей: примесь А, глицерин.

Попеременно хроматографируют 0.5 мкл испытуемого раствора, 0.5 мкл раствора сравнения (c) и 0.5 мкл раствора сравнения (e).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); площадь любого другого пика, время удерживания которого меньше, чем время удерживания глицерина, не должна превышать пло-

щадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); сумма площадей всех пиков с временем удерживания больше, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5 площадей пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (e).

Галогенпроизводные. Не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 млн⁻¹). К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 5 мл воды *P* и 50 мг никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, *P*, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой *P* до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл 96 % спирта *P*, 2.5 мл воды *P*, 0.5 мл кислоты азотной *P*, 0.05 мл раствора серебра нитрата *P2*, перемешивают и выдерживают в течение 2 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором из 7.0 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹ Cl) *P*, 4 мл 96 % спирта *P*, 0.5 мл воды *P*, 0.5 мл кислоты азотной *P* и 0.05 мл раствора серебра нитрата *P2*.

Сахара. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. К полученному раствору прибавляют 3 мл свободного от карбонатов раствора натрия гидроксида разбавленного *P* (приготовленного, как указано для свободного от карбонатов 1 *M* раствора натрия гидроксида (4.2.2)), перемешивают и по каплям прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора меди сульфата *P*; раствор должен быть прозрачным и голубым. Полученный раствор продолжают нагревать на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен оставаться голубым и не должен образовываться осадок.

Хлориды (2.4.4). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹ Cl) *P*, который доводят водой *P* до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 ppm). 8 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдержать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Вода (2.5.12). От 12.0 % до 16.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.01 %.
Определение проводят из 5.0 г субстанции после упаривания и сжигания.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.075 г субстанции тщательно перемешивают с 45 мл воды *P*, прибавляют 25.0 мл смеси 0.1 *M* раствор кислоты серной - 0.1 *M* раствор натрия перйодата (1:20), выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте, прибавляют 5.0 мл раствора 500 г/л этиленгликоля *P* и выдерживают в течение 20 мин в защищенном от света месте. Полученный раствор титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина *P*.

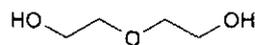
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 9.21 мг $C_3H_8O_3$.

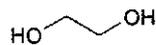
ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ



А. 2,2'-оксидиэтанол (диэтиленгликоль),



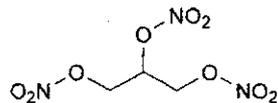
В. этан-1,2-диол (этиленгликоль),

С. пропиленгликоль.

ГЛИЦЕРИНА ТРИНИТРАТА РАСТВОР

Glyceroli trinitratis solutio

GLYCERYL TRINITRATE SOLUTION



$C_3H_5N_3O_9$

M_r 227.1

Глицерина тринитрата раствор является этанольным раствором глицерина тринитрата с содержанием не менее 1 % (м/м) и не более 10 % (м/м) пропан-1,2,3-триола тринитрата. Субстанция должна содержать не менее 96.5 % и не более 102.5 % от

указанного на этикетке содержания глицерина тринитрата.

СВОЙСТВА

Описание. Глицерина тринитрата раствор представляет собой прозрачную, бесцветную или светло-желтого цвета жидкость.

Растворимость. Глицерина тринитрата раствор смешивается с ацетоном и с этанолом.

(Чистый глицерина тринитрат практически не растворим в воде), очень легко растворим в этаноле, смешивается с ацетоном.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

Для разведения глицерина тринитрата раствора используют только безводный этанол, иначе из раствора могут осадиться капли чистого глицерина тринитрата.

Остатки и растворы, полученные после испытаний «Идентификация» и «Испытания», нагревают на водяной бане в течение 5 мин с раствором натрия гидроксида разбавленным *P*.

А. 50 мкл субстанции, разбавленной при необходимости этанолом *P* до получения раствора с содержанием глицерина тринитрата 10 г/л, помещают на диск калия бромида *P* и упаривают растворитель в вакууме. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК глицерина тринитрата.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *G P*.

Испытуемый раствор. Количество субстанции, соответствующее 50 мг глицерина тринитрата, растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор сравнения. 0.05 мл СО ГФ РК раствора глицерина тринитрата доводят ацетоном *P* до объема 1 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат *P* - толуол *P* (20:80). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом *P*. Выдерживают пластинку в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

С. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Для разведения глицерина тринитрата используют только абсолютный этанол, иначе из раствора могут осесть капли чистого глицерина тринитрата.

Остатки и растворы, полученные после испытаний «Идентификация» и «Испытания на чистоту», нагревают на водяной бане в течение 5 мин с раствором натрия гидроксида разбавленным Р.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). При необходимости предварительно разводят субстанцию этанолом Р до получения раствора с содержанием глицерина тринитрата 10 г/л. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

Неорганические нитраты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор. При необходимости разводят субстанцию этанолом Р до получения раствора с содержанием глицерина тринитрата 10 г/л.

Раствор сравнения. 5 мг калия нитрата Р растворяют в 1 мл воды Р и доводят объем раствора 96 % спиртом Р до 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р - ацетон Р - толуол Р (15:30:60)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в токе воздуха до полного исчезновения запаха кислоты уксусной и обильно опрыскивают свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом Р. Пластинку выдерживают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее нитрат-иону, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 % от содержания глицерина тринитрата в пересчете на калия нитрат).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Количество субстанции, соответствующее 2 мг глицерина тринитрата, растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.10 г СО ГФ РК раствора глицерина тринитрата и количество СО ГФ РК пентаэритрита тетранитрата разбавленного, эквивалентное 1.0 мг пентаэритрита тетранитрата, растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. Полученный раствор выдерживают в ультразвуковой бане и фильтруют при необходимости.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - вода Р (1:1);
- детектирование при длине волны 210 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (а) коэффициент разделения пиков глицерина тринитрата и пентаэритрита тетранитрата составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б). Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1 %, рассчитанный как глицерина тринитрат); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (3 %), рассчитанные как глицерина тринитрат). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. Готовят раствор, содержащий 1.0 мг глицерина тринитрата в 250.0 мл метанола Р.

Раствор сравнения. 70.0 мг натрия нитрита Р рас-

воряют в метаноле *P* и доводят тем же растворителем до объема 250.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 500.0 мл.

В три мерные колбы вместимостью 50 мл помещают 10 мл испытуемого раствора, 10 мл раствора сравнения и 10 мл метанола *P*. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, закрывают колбы, перемешивают и оставляют при комнатной температуре. Через 30 мин прибавляют 10 мл раствора кислоты сульфаниловой *P* и 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и перемешивают. Выдерживают точно 4 мин и прибавляют по 10 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида *P*, доводят объемы растворов в колбах водой *P* до метки и перемешивают.

Через 10 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 540 нм, используя в качестве компенсационного раствора раствор с метанолом.

Содержание глицерина тринитрата в испытуемом растворе (*X*) в миллиграммах вычисляют по следующей формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot P}{D_0 \cdot m_1 \cdot 60.8 \cdot 100}$$

где

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора сравнения;

m_1 - масса навески субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

m_0 - масса навески натрия нитрита *P* в миллиграммах;

P - содержание натрия нитрита в натрия нитрите *P* в процентах.

ХРАНЕНИЕ

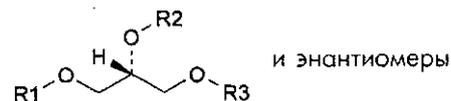
Разбавленные (10 г/л) растворы хранят в защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 15 °С. Более концентрированные растворы хранят в защищенном от света месте, при температуре от 15 °С до 20 °С.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают содержание глицерина тринитрата.

ПРИМЕСИ

А. неорганические нитраты,



В. $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = R_3 = \text{H}$: (2*RS*)-2,3-дигидроксипропилнитрат-1,2,3-триол,

С. $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$, $R_3 = \text{H}$: 2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил-нитрат-1,2,3-триол,

Д. $R_1 = R_2 = \text{NO}_2$, $R_3 = \text{H}$: (2*RS*)-3-гидроксипропан-1,2-диолдинитрат,

Е. $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{NO}_2$: 2-гидроксипропан-1,3-диолдинитрол.



РАСТВОР НИТРОГЛИЦЕРИНА

Solutio nitroglycerini

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К количеству субстанции, соответствующему 60.0 мг глицерина тринитрата, прибавляют 80 мл пиридина *P* и титруют 0.1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 7.57 мг $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$.

ГЛИЦИН

Glycinum

GLYCINE



$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$

M_r 75.1

Глицин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 2-аминоуксусной кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках из 1 мг субстанции и 0.4 г калия бромида Р, должен соответствовать спектру СО ГФ РК глицина. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК глицина в минимальном объеме спирта Р (60 % об/об), упаривают досуха и повторно записывают спектры, используя полученные остатки.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

С. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора натрия гипохлорита концентрированного Р, кипятят в течение 2 мин, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной Р и кипятят в течение 4-5 мин. Затем прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной Р и 1 мл раствора 20 г/л резорцина Р, кипятят в течение 1 мин и охлаждают. Прибавляют 10 мл воды Р и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 6 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; раствор окрашивается в фиолетовый цвет с зеленовато-желтой флуоресценцией. Через несколько минут окраска раствора переходит в оранжевую, затем в желтую, а интенсивная флуоресценция остается.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

pH (2.2.3). От 5.9 до 6.4. 10 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 20 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хро-

матографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя ТСХ пластинку со слоем целлюлозы Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК глицина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 200 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК глицина и 10 мг СО ГФ РК аланина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг глицина и 2 мкг аланина) раствора сравнения (c). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 80 °С в течение 30 мин и опрыскивают раствором нингидрина Р. Затем пластинку нагревают при температуре 100 - 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более $7.5 \cdot 10^{-3}$ % (75 мг/л). 0.67 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 мг/л). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мг/л Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

70.0 мг субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной *P* и тотчас титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 7.51 мг $C_2H_5NO_2$.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

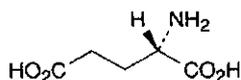
ХРАНЕНИЕ

В плотно закупоренном контейнере.

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum glutamicum

GLUTAMIC ACID



$C_5H_9NO_4$

M_r 147.1

Кислота глутаминовая содержит не менее 98.5 % и не более 100.5 % (2*S*)-2-аминопентандиоевой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворима в кипящей воде, мало растворима в холодной воде, практически не растворима в кислоте уксусной, ацетоне, 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, B*.

Вторая идентификация: *A, C, D*.

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* кислоты глутаминовой. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и *СО ГФ РК* кислоты глутаминовую в минимальном объеме воды *P*, упаривают досуха при температуре 60 °С и повторно записывают спектры полученных остатков.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (*b*), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (*a*), соответствующее ему по величине и окраске.

D. К 2.0 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями раздела «Испытания», прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P*, от 3.0 мл до 3.5 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида до красного окрашивания. Затем прибавляют смесь 3 мл раствора формальдегида *P*, 3 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и 0.1 мл раствора фенолфталеина *P*, к которой предварительно прибавлен 1 *M* раствор натрия гидроксида до появления розового окрашивания; раствор обесцвечивается. К полученному раствору прибавляют 1 *M* раствор натрия гидроксида до красного окрашивания. Общий объем израсходованного 1 *M* раствора натрия гидроксида должен быть от 4.0 мл до 4.7 мл.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор *S*. 5.00 г субстанции при слабом нагревании растворяют в 1 *M* растворе кислоты хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *II*). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 30.5 до + 32.5, в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор *S*.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя *ТСХ* пластинку со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в 5 мл раствора аммиака разбавленного Р2 и доводят объем раствора водой Р до 10 мл.

Испытуемый раствор (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК кислоты глутаминовой растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мл испытуемого раствора (б) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг СО ГФ РК кислоты глутаминовой и 10 мг СО ГФ РК кислоты аспарагиновой растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (б), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (б) и 5 мкл (2 мкг кислоты глутаминовой и 2 мкг кислоты аспарагиновой) раствора сравнения (с). Пластинку сушат в токе воздуха в течение 15 мин и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды, без дальнейшего прибавления кислоты азотной разбавленной Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р.

Железо (2.4.9). Не более 1·10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в

10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонем Р1, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.130 г субстанции при слабом нагревании растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, охлаждают и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от желтой к голубой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора бромтимолового синего Р1.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14.71 мг C₅H₉NO₄.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 3.1 до 3.7. 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 20 мл.

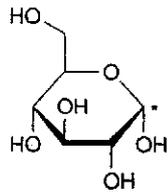
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ГЛЮКОЗА БЕЗВОДНАЯ

Glucosum anhydricum

GLUCOSE, ANHYDROUS



и эписмеры при C*

 $C_6H_{12}O_6$ M_r 180.2

Глюкоза безводная представляет собой (+)-D-глюкопиранозу.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета со сладким вкусом.

Растворимость. Легко растворима в воде, умеренно растворима в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК глюкозы растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (b). По 10 мг СО ГФ РК фруктозы, СО ГФ РК глюкозы, СО ГФ РК лактозы и СО ГФ РК сахарозы растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора, 2 мкл раствора сравнения (a), 2 мкл раствора сравнения (b) и тщательно высушивают. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода P - метанол P - кислота уксусная безводная P - этиленхлорид P (10:15:25:50). Точно отмеривают объемы компонентов указанной смеси, так как незначительный избыток воды приводит к помутнению. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат в потоке

теплого воздуха. Немедленно повторяют хроматографирование после обновления системы растворителей. Пластинку сушат в потоке теплого воздуха и равномерно опрыскивают раствором 0.5 г тимола P в смеси 5 мл кислоты серной P и 95 мл 96 % спирта P. Пластинку нагревают при температуре 130 °C в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно, на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются четыре четко разделенных пятна.

C. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 3 мл раствора меди тартрата P и нагревают; образуется красный осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 10.0 г субстанции растворяют в 15 мл воды P. Полученный раствор должен быть прозрачным и без запаха.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения BY₇.

Кислотность или щелочность. 6.0 г субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, прибавляют 0.3 мл раствора фенолфталеина P; раствор бесцветный. Розовое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.15 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 52.5 до + 53.3 в пересчете на безводное вещество. 10.0 г субстанции растворяют в 80 мл воды P, прибавляют 0.2 мл раствора аммиака разбавленного P1, выдерживают в течение 30 мин и доводят объем раствора водой P до 100.0 мл.

Посторонние сахара, растворимый крахмал, декстрины. 1.0 г субстанции растворяют при кипячении в 30 мл спирта P (90 % об/об). Полученный раствор охлаждают; раствор не должен изменяться.

Сульфиты. Не более $15 \cdot 10^{-4}$ % ($15 \text{ млн}^{-1} \text{ SO}_2^2$). 5.0 г субстанции растворяют в 40 мл воды P, прибавляют 2.0 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой P до 50.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл

раствора 310 г/л кислоты хлороводородной *P*, 2.0 мл раствора фуксина обесцвеченного *P1* и 2.0 мл 0.5 % (об/об) раствора формальдегида *P*. Полученный раствор выдерживают в течение 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

Раствор сравнения готовят следующим образом: 76 мг натрия метабисульфита *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100.0 мл. К 3.0 мл полученного раствора прибавляют 4.0 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора тотчас прибавляют 1 мл раствора 310 г/л кислоты хлороводородной *P*, 2.0 мл раствора фуксина обесцвеченного *P1* и 2.0 мл 0.5 % (об/об) раствора формальдегида *P*. Раствор выдерживают в течение 30 мин и измеряют оптическую плотность в максимуме при длине волны 583 нм.

В качестве компенсационного раствора для обоих измерений используют раствор, приготовленный аналогично раствору сравнения с 10 мл воды *P*.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Хлориды (2.4.4). Не более $12.5 \cdot 10^{-3}$ % (125 мл⁻¹). 4 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 7.5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10^{-4} % (1 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. Опалесценция полученного раствора тотчас после приготовления и спустя 1 ч должна быть не интенсивнее опалесценции смеси 1 мл воды дистиллированной *P* и 10 мл раствора *S*.

Кальций (2.4.3). Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Свинец в сахарах (2.4.10). Не более $5 \cdot 10^{-5}$ % (0.5 мл⁻¹). Субстанция должна выдерживать испытание на свинец в сахарах.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. 5.0 г субстанции растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, упаривают досуха на водяной бане и прокаливают до постоянной массы. При необходимости повторяют нагревание с кислотой серной *P*.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов, субстанция должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора, содержащего 50 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций *P*.

МАРКИРОВКА

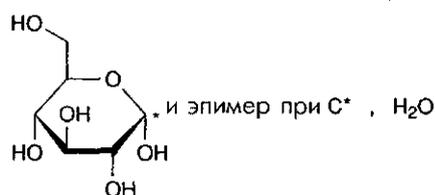
При необходимости указывают:

- субстанция апиrogenна.

ГЛЮКОЗЫ МОНОГИДРАТ

Glucosum monohydricum

GLUCOSE MONOHYDRATE



$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

M_r 198.2

Глюкозы моногидрат содержит (+)-D-глюкопиранозы моногидрат.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета, сладкого вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Удельное оптическое вращение раствора, приготовленного для испытания «Удельное оптическое вращение», должно быть от + 52.5 до + 53.3.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси вода *P* - метанол *P* (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК глюкозы растворяют в смеси вода Р - метанол Р (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК фруктозы, 10 мг СО ГФ РК глюкозы, 10 мг СО ГФ РК лактозы и 10 мг СО ГФ РК сахарозы растворяют в смеси вода Р - метанол Р (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора, 2 мкл раствора сравнения (а), 2 мкл раствора сравнения (б) и тщательно сушат. Пластинку помещают в хроматографическую камеру с системой растворителей вода Р - метанол Р - кислота уксусная безводная Р - этиленхлорид Р (10:15:25:50). Растворители должны быть измерены точно, так как небольшой избыток воды вызывает помутнение. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат в потоке теплого воздуха. Немедленно повторяют хроматографирование после обновления системы растворителей. Пластинку вынимают, сушат в потоке теплого воздуха, равномерно опрыскивают раствором 0.5 г тимоло Р в смеси 5 мл кислоты серной Р и 95 мл 96 % спирта Р, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по цвету и размеру. Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются 4 четко разделенных пятна.

С. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р, добавляют 3 мл раствора меди тартрата Р и нагревают; образуется осадок красного цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят тем же растворителем до объема 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 10.0 г субстанции растворяют в 15 мл воды Р. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора» должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Запах раствора (2.3.4). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть без запаха.

Кислотность или щелочность. 6.0 г субстанции

растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, и прибавляют 0.3 мл раствора фенолфталеина Р; раствор должен быть бесцветным. Окраска раствора должна измениться до розового цвета при добавлении не более 0.15 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 52.5 до + 53.3. 10.0 г субстанции растворяют в 80 мл воды Р, прибавляют 0.2 мл раствора амиака разбавленного Р1, оставляют на 30 мин и доводят водой Р до объема 100.0 мл. Удельное оптическое вращение определяют в пересчете на безводное вещество.

Посторонние сахара, растворимый крахмал, декстрины 1.0 г субстанции растворяют при кипячении в 30 мл спирта Р (90 % об/об) и охлаждают; раствор не должен изменяться.

Сульфиты. Не более $15 \cdot 10^{-4}$ % ($15 \text{ млн}^{-1} \text{ SO}_2$).

Испытуемый раствор. 5.0 г субстанции растворяют в 40 мл воды Р, прибавляют 2.0 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 50.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора 310 г/л кислоты хлороводородной Р, 2.0 мл раствора фуксина обесцвеченного Р1 и 2.0 мл 0.5 % (об/об) раствора формальдегида Р. Оставляют на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

Раствор сравнения. 76 мг натрия метабисульфита Р растворяют в воде Р, доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 3.0 мл полученного раствора прибавляют 4.0 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора немедленно добавляют 1 мл раствора 310 г/л кислоты хлороводородной Р, 2.0 мл раствора фуксина обесцвеченного Р1 и 2.0 мл 0.5 % (об/об) раствора формальдегида Р. Оставляют на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

В качестве компенсационного раствора для обоих измерений используют раствор, приготовленный аналогично раствору сравнения с 10 мл воды Р. Оставляют на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Хлориды (2.4.4). Не более $125 \cdot 10^{-4}$ % (125 млн^{-1}). 4 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 7.5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной P. При немедленном рассматривании и рассматривании через 1 ч, любая опалесценция полученного раствора должна быть не интенсивнее опалесценции смеси 1 мл воды дистиллированной P и 10 мл раствора S.

Кальций (2.4.3). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Свинец в сахарах (2.4.10). Не более 5·10⁻⁵ % (0.5 млн⁻¹). Субстанция должна выдерживать требования испытания «Свинец в сахарах».

Вода (2.5.12). От 7 % до 9.5 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. 5.0 г субстанции растворяют в 5 мл воды P, прибавляют 2 мл кислоты серной P, упаривают досуха на водяной бане и прокаливают до постоянной массы. При необходимости повторяют нагревание с кислотой серной P.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства препаратов парентерального применения в больших объемах, уполномоченные компетентные органы могут требовать, чтобы субстанция выдерживала испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора, содержащего 55 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций P.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают, что субстанция апиrogenна.



5-Гидроксиметилфурфурол и родственные соединения. 1 г субстанции растворяют в 300 мл воды очищенной P и доводят тем же растворителем до объема 500 мл. Измеряют оптическую плотность при длине волны 284 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0.25.

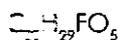
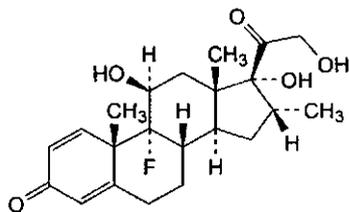
Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Д

ДЕКСАМЕТАЗОН

Dexamethasonum

DEXAMETHASONE

M_r 392.5

Дексаметазон содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % 9-фтор-11β,17,21-тригидрокси-16α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D, E.

А. 10,0 мг субстанции растворяют в этаноле Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл раствора фенилгидразина в кислоте серной Р, перемешивают и нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 20 мин. Немедленно охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 419 нм должна быть не менее 0,4.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК дексаметазона.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным

индикатором, имеющим оптимальную интенсивность при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК дексаметазона растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК бетаметазона растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же раствором до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения (а) и 5 мкл (5 мкг дексаметазона и 5 мкг бетаметазона) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей бутанол Р, насыщенный водой Р - толуол Р - эфир Р (5:10:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Хроматограмму опрыскивают спиртовым раствором кислоты серной Р, нагревают при 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен, охлаждают. Просматривают хроматограмму при дневном свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по цвету при дневном свете, интенсивности флуоресценции в УФ-свете при длине волны 365 нм и величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Д. Около 2 мг субстанции прибавляют к 2 мл кислоты серной Р и встряхивают до растворения; в течение 5 мин появляется слабое красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл воды Р и перемешивают; окраска раствора исчезает.

Е. Около 5 мг субстанции смешивают с 45 мг магния оксида тяжелого Р и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно меньше 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл воды Р, 0.05 мл раствора фенолфталеина Р1 и около 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р до обесцвечивания раствора, фильтруют. 1.0 мл фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси 0.1 мл раствора ализарина S Р и 0.1 мл раствора цирконила нитрата Р. Перемешивают, выдерживают в течение 5 мин и сравнивают цвет полученного раствора с цветом контрольного раствора, полученного в тех же условиях. Цвет полученного раствора должен быть желтым, цвет контрольного раствора - красным.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 75 до + 80 в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в диоксане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10.0 мл, прибавляют 1.5 мл ацетонитрила Р, затем 5 мл подвижной фазы А, перемешивают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объем раствора подвижной фазой А до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг СО ГФ РК дексаметазона и 2 мг СО ГФ РК метилпреднизолона растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: 250 мл ацетонитрила Р перемешивают с 700 мл воды Р в мерной колбе вместимостью 1000 мл, выдерживают до уравнивания, доводят объем водой Р до 1000 мл и снова перемешивают;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- скорость подвижной фазы 2.5 мл/мин;
- используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0	100	0	изократический режим
15	100 → 0	0 → 100	начало линейного градиента
40	0	100	окончание хроматограммы, возвращение к подвижной фазе А
41	100	0	начало уравнивания фазой А
46 = 0	100	0	окончание уравнивания, начало следующей хроматограммы

- температура колонки 45 °С;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Колонку уравнивают подвижной фазой В со скоростью 2.5 мл/мин не менее 30 мин и затем уравнивают подвижной фазой А не менее 5 мин. Для последующих хроматограмм используют условия, описанные от 40.0 мин до 46.0 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы на хроматограмме высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а).

При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков составляют: метилпреднизолон - около 11.5 мин, дексаметазон - около 13 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если степень разделения пиков метилпреднизолон и дексаметазон составляет не менее 2.8. При необходимости регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе А.

Попеременно хроматографируют 20 мкл подвижной фазы А в качестве контрольного раствора, 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (б). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в два раза превышать время удерживания основного пика. На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основ-

пика на хроматограмме раствора сравнения (а). Не учитывают пики, имеющиеся на хроматограмме контрольного раствора, и пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Утрата в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

ОПТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят до объема спиртом *P* до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 238.5 нм.

Содержание $C_{22}H_{29}FO_5$ рассчитывают, используя показатель поглощения, равный 394.

УПАКОВКА

Хранить в защищенном от света месте.

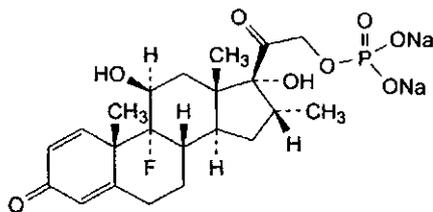


Микробиологическая чистота (2.6.12). В 1 г субстанции допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

ДЕКСАМЕТАЗОНА НАТРИЯ ФОСФАТ

Dexamethasoni natrii phosphas

DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE



$C_{22}H_{28}FN_2O_8P$

M_r , 516.4

Дексаметазона натрия фосфат содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % 9-фтор-11 β ,17-

дигидрокси-16 α -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ила натрия фосфата в пересчете на безводное не содержащее этанол вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D, E, F.

А. 10.0 мг субстанции растворяют в 5 мл воды *P*, доводят объем раствора этанолом *P* до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 10.0 мл раствора фенилгидразина в кислоте серной *P*, перемешивают и нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 20 мин. Немедленно охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 419 нм должна быть не менее 0.20.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК дексаметазона натрия фосфата. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК дексаметазона натрия фосфата в минимальном объеме 96 % спирта *P*, упаривают досуха на водяной бане и повторно записывают спектры полученных остатков.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором, имеющим оптимальную интенсивность при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК дексаметазона натрия фосфата растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК преднизолона натрия фосфата растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же раствором до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения (а) и 5 мкл (5 мкг) дек-

саметазона натрия фосфата и 5 мкг преднизолона натрия фосфата) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная P - вода P - бутанол P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

Хроматограмму опрыскивают *спиртовым раствором кислоты серной P*, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен, охлаждают. Просматривают хроматограмму при дневном свете и в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по цвету при дневном свете, интенсивности флуоресценции в УФ-свете при длине волны 365 нм и величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

D. Около 2 мг субстанции прибавляют к 2 мл *кислоты серной P* и встряхивают до растворения; в течение 5 мин появляется слабое желтовато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл *воды P* и перемешивают; окраска постепенно исчезает и раствор становится прозрачным.

E. Около 5 мг субстанции смешивают с 45 мг *магния оксида тяжелого P* и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл *воды P*, 0.05 мл *раствора фенолфталеина P1* и около 1 мл *кислоты хлороводородной разбавленной P* до обесцвечивания раствора, фильтруют. 1.0 мл фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси 0.1 мл *раствора ализарина S P* и 0.1 мл *раствора циркония нитрата P*. Перемешивают, выдерживают в течение 5 мин и сравнивают окраску полученного раствора с окраской контрольного раствора, полученного в тех же условиях; окраска полученного раствора должна быть желтой, окраска контрольного раствора - красной.

F. К 40 мг субстанции прибавляют 2 мл *кислоты серной P* и осторожно нагревают до образования белых паров, добавляют по каплям *кислоту азотную P*, продолжают нагревание до почти бесцветного раствора и охлаждают. Добавляют 2 мл *воды*

P, снова нагревают до образования белых паров, охлаждают, добавляют 10 мл *воды P* и нейтрализуют *раствором аммиака разбавленным P1* по *лакмусовой бумаге красной P*. Полученный раствор дает реакцию (a) на натрий (2.3.1) и реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения V_7 .

pH (2.2.3). От 7.5 до 9.5. 1 мл раствора S доводят *водой, свободной от углерода диоксида, P* до объема 5 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 75 до + 83 в пересчете на безводное, не содержащее этанол вещество. 0.250 г субстанции растворяют в *воде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 2 мг *СО ГФ РК дексаметазона натрия фосфата* и 2 мг *СО ГФ РК бетаметазона натрия фосфата* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: в конической колбе вместимостью 250 мл смешивают 1.360 г *натрия дигидрофосфата P* и 0.600 г *гексилamina P*, выдерживают в течение 10 мин и растворяют в 182.5 мл *воды P*, добавляют 67.5 мл *ацетонитрила P*, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0.45 мкм;

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;

- детектирование при длине волны 254 нм.

раствора уравнивают подвижной фазой со скоростью 1 мл/мин в течение 45 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы на хроматограмме высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (a). При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пиков составляют: бетаметазона натрия фосфата - около 12.5 мин, дексаметазона натрия фосфата - около 14 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков бетаметазона натрия фосфата и дексаметазона натрия фосфата составляет не менее 2.2. При необходимости уменьшают содержание ацетонитрила или увеличивают содержание воды в подвижной фазе.

Последовательно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b). При хроматографировании испытуемого раствора время удерживания пиков не должно превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Неорганические фосфаты. 50 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл молибденового реактива *P*, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Желтая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 10 мл стандартного раствора фосфата ($5 \text{ млн}^{-1} \text{ PO}_4^{3-}$) *P* (1 %).

Этанол. Не более 3.0 % (м/м). Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя в качестве внутреннего стандарта пропанол *P*.

Раствор внутреннего стандарта. 1.0 мл пропанола *P* доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Испытуемый раствор. 0.50 г субстанции растворяют в 5.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл.

Раствор сравнения. 1.0 г этанола *P* доводят водой *P* до объема 100.0 мл. К 2.0 мл полученного

раствора прибавляют 5.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 1 м x 3.2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензолдивинилбензола *P1* с размером частиц от 150 мкм до 180 мкм;
- газ-носитель азот для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 30 мл/мин;
- температура колонки 150 °С;
- температура блока ввода проб 250 °С;
- температура детектора 280 °С;
- объем вводимой пробы 2 мкл.

Этанол и вода. Не более 13.0 % (м/м) воды и этанола в сумме. Определение воды проводят полумикрометодом (2.5.12), используя 0.200 г субстанции. К содержанию воды (в %) прибавляют содержание этанола (в %), найденное при испытании «Этанол».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 500.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 241.5 нм.

Содержание $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_8\text{P}$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 303.

ХРАНЕНИЕ

Хранить в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

- A. дексаметазон,
- B. бетаметазона натрия фосфат.

ДЕКСТРАН 40 ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Dextranum 40 ad iniectionabile

DEXTRAN 40 FOR INJECTION

Декстран 40 для инъекций является смесью полисахаридов, в основном типа α -1,6-глюканов. Средняя молекулярная масса субстанции составляет около 40 000.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанцию производят путем гидролиза и фракционирования декстранов, полученных ферментацией сахарозы *Leuconostoc mesenteroides* штаммом NRRL B-512 = CIP 78.59 (или, например, *L. mesenteroides* штаммом B-512F = NCTC 10817).

Субстанцию производят в условиях, обеспечивающих минимальное микробиологическое загрязнение.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 1.0 г субстанции растворяют в воде Р при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Удельное оптическое вращение (2.2.7) полученного раствора должно быть от + 195 до + 201 в пересчете на сухое вещество.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК декстрана.

С. Субстанция должна выдерживать испытание «Молекулярно-массовое распределение», в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; раствор бесцветный. К полученному раствору добавляют 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксиды Р; появляется красное окрашивание, которое исчезает при добавлении 0.4 мл 0.01 М кислоты хлороводородной. К полученному раствору добавляют 0.1 мл раствора метилового красного; появляется красное или оранжевое окрашивание.

Азотсодержащие вещества. Не более $11 \cdot 10^{-3}$ % (110 млн⁻¹ N). Определение азота проводят после минерализации 0.200 г субстанции кисло-

той серной Р при нагревании в течение 2 ч (2.5.9). Отгон собирают в приемник, содержащий 0.5 мл раствора бромкрезолового зеленого Р, 0.5 мл раствора метилового красного Р и 20 мл воды Р. Полученный отгон титруют 0.01 М кислотой хлороводородной; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.15 мл 0.01 М кислоты хлороводородной.

Остаточные растворители. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя пропанол Р в качестве внутреннего стандарта.

Испытуемый раствор. 5 г субстанции растворяют в 100 мл воды Р и перегоняют. К первым 45 мл отгона прибавляют 1 мл раствора 25 г/л пропанола Р и доводят объем раствора водой Р до 50 мл.

Раствор сравнения. К 0.5 мл раствора 25 г/л этанола Р добавляют 0.5 мл раствора 25 г/л пропанола Р и 0.5 мл раствора 2.5 г/л метанола Р и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором при следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 1.8 м x 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензолдивинилбензола Р с размером частиц от 125 мкм до 150 мкм;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 25 мл/мин;
- температура колонки 190 °С;
- температура блока ввода пробы и детектора 240 °С и 210 °С, соответственно.

Поочередно хроматографируют выбранный объем испытуемого раствора и раствора сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков метанола и этанола не должны превышать площади пиков метанола и этанола на хроматограмме раствора сравнения, соответственно (метанол - не более 0.05 %, этанол - не более 0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме пиков метанола этанола и внутреннего стандарта, не должна превышать площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %, рассчитанные как пропанол).

Молекулярно-массовое распределение (2.2.39). Средняя молекулярная масса (M_n) должна быть от 35 000 до 45 000. Средняя молекулярная масса 10 % высокомолекулярной фракции не должна превышать 110 000. Средняя молекулярная масса 10 % низкомолекулярной фракции должна быть не менее 7000.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны вы-

испытание на тяжелые металлы. Раствор определения готовят, используя стандартный раствор свинца ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 7.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции, высушенной при температуре $T_{25} = 2 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.3 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 10 ЭЕ/г.

Микробиологическая чистота (2.6.12). Определение проводят методом прямого посева. В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^2 микроорганизмов (бактерий и грибов суммарно). Не допускается наличие *Echerichia coli* (2.6.13).



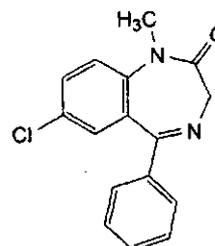
Аномальная токсичность (2.6.9). Субстанция должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши в течение 15 с 0.5 мл раствора, содержащего 100 мг субстанции в 1 мл раствора 9 г/л натрия хлорида Р. Срок наблюдения 48 ч.

Антигенность. Каждой из шести морских свинок трехкратно с интервалом 48 ч внутрибрюшинно вводят по 0.5 мл стерильного раствора 100 мг/мл субстанции в растворе 9 г/л натрия хлорида Р (испытуемый раствор). Трех морским свинкам на 14 сут, а оставшимся трем морским свинкам на 21 сут после внутрибрюшинного введения испытуемого раствора внутривенно вводят по 0.20 мл испытуемого раствора. Наблюдают клиническую картину животных в течение первых 30 мин, а затем через 24 ч после внутривенного введения. У каждого экспериментального животного не должно обнаруживаться признаков реакции анафилаксии, таких как кашель, вздыбливание шерсти или спазм дыхательных путей.

ДИАЗЕПАМ

Diazepamum

DIAZEPAM



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$

M_r 284.7

Диазепам содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-она в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Температура плавления (2.2.14). От $131 \text{ }^\circ\text{C}$ до $135 \text{ }^\circ\text{C}$.

B. Растворы готовят в защищенном от яркого света месте и измеряют оптическое поглощение растворов тотчас после приготовления.

25 мг субстанции растворяют в растворе 5 г/л кислоты серной Р в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл (раствор А). 5.0 мл раствора А доводят раствором 5 г/л кислоты серной Р в метаноле Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 330 нм должен иметь два максимума при длинах волн 242 нм и 285 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 242 нм должен быть около 1020. 25.0 мл раствора А доводят раствором 5 г/л кислоты серной Р в метаноле Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 325 нм до 400 нм должен иметь максимум при длине волны 366 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 140 до 155.

C. Около 10 мг субстанции растворяют в 3 мл кислоты серной Р; раствор при просмотре в УФ-свете при длине волны 365 нм должен иметь зеленовато-желтую флуоресценцию.

D. 80 мг субстанции помещают в фарфоровый тигель, прибавляют 0.3 г *натрия карбоната безводного Р* и нагревают на открытом пламени в течение 10 мин. После охлаждения полученный остаток растворяют в 5 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл *воды Р*; раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси и продукты разложения. Испытание проводят в защищенном от яркого света месте.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF₂₅₄ Р*.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в *ацетоне Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят *ацетоном Р* до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят *ацетоном Р* до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (0.5 мг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру со смесью равных объемов *этилацетата Р* и *гексана Р*. Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 4 мл *стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 60 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в 50 мл *уксусного ангидрида Р* и титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* до желтовато-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.3 мл раствора *Нильского синего А Р*.

1 мл 0.1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 28.47 мг C₁₆H₁₃ClN₂O.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



СИБАЗОН

Sibazonum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

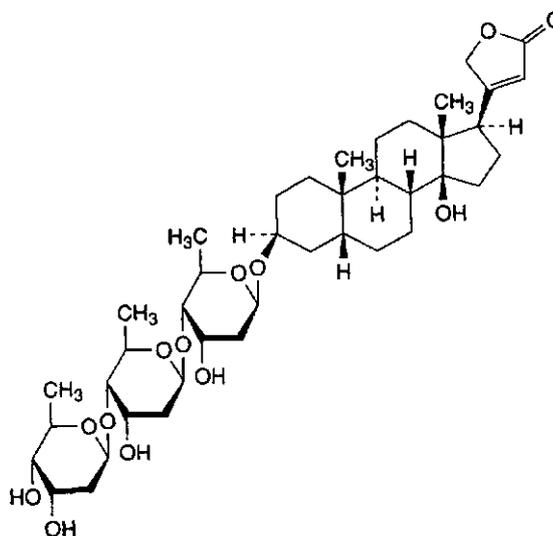
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Допускается титрование в присутствии индикатора *раствора кристаллического фиолетового Р* до зеленого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

ДИГИТОКСИН

Digitoxinum

DIGITOXIN



C₄₁H₆₄O₁₃

M, 765

Дигитоксин содержит не менее 95.0 % и не более 103.0 % 3β -[[O-2,6-дидеокси- β -D-рибо-

«сопиранозил-(1→4)-О-2,6-дидеокси-β-D-рибо-
«сопиранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-D-рибо-
«сопиранозил)окси]-14-гидрокси-5β,14β-кард-
2:22)-энолида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в смеси равных объемов метанола и метиленхлорида, мало растворим в 96 % спирте и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК дигитоксина.

В На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

С. Около 0.5 мг субстанции суспендируют в 0.2 мл спирта (60 % об/об) Р, прибавляют 0.1 мл раствора кислоты динитробензойной Р и 0.1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; появляется фиолетовое окрашивание.

Д. Около 0.5 г субстанции растворяют в 1 мл кислоты уксусной ледяной Р, слегка нагревают. Полученный раствор выдерживают до охлаждения, прибавляют 0.05 мл раствора железа(III) хлорида Р1 и осторожно, избегая смешивания двух слоев жидкости, добавляют 1 мл кислоты серной Р; на границе раздела двух слоев должно появиться коричневое окрашивание; верхний слой постепенно окрашивается в зеленый, затем в синий цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 50 мг субстанции растворяют в смеси равных объемов метиленхлорида Р и метанола Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 16.0 до + 18.5. 0.25 г субстанции растворяют в

хлороформе Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в смеси равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 2 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК дигитоксина растворяют в смеси равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 2 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл раствора сравнения (а) доводят смесью равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК гитоксина перемешивают со смесью равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50 мл.

Раствор сравнения (d). 1 мл раствора сравнения (b) доводят смесью равных объемов метанола Р и метиленхлорида Р до объема 2 мл.

Раствор сравнения (e). Смешивают 1 мл раствора сравнения (а) и 1 мл раствора сравнения (c).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (50 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (c), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (d) и 5 мкл (25 мкг дигитоксина и 0.5 мкг гитоксина) раствора сравнения (e). Пластинку сразу помещают в камеру с системой растворителей метанол Р - циклогексан Р - метиленхлорид Р (15:40:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха в течение 5 мин. Повторно хроматографируют и сушат в потоке холодного воздуха в течение 5 мин. Затем пластинку опрыскивают смесью кислота серная Р - 96 % спирт Р (1:9), нагревают при температуре 130 °С в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

Гитоксин. На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее гитоксину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (2.0 %).

Другие гликозиды. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного пятна и пятна гитоксина, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (e) четко

разделены пятна, соответствующие дигитоксину, гитоксину и другим гликозидам, а также на хроматограмме раствора сравнения (d) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из остатка, полученного при испытании «Потеря в массе при высушивании».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

40.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл. Аналогично готовят раствор сравнения, используя 40.0 мг СО ГФ РК дигитоксина. К 5.0 мл испытуемого раствора и 5.0 мл раствора сравнения прибавляют по 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного *P* и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте. Оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов измеряют при длине волны 495 нм, используя в качестве компенсационного раствора смесь 5.0 мл 96 % спирта *P* и 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного *P*, приготовленного одновременно с испытуемым раствором.

Содержание $C_{41}H_{64}O_{13}$ рассчитывают, учитывая результаты измерений оптических плотностей и концентраций измеренных растворов.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

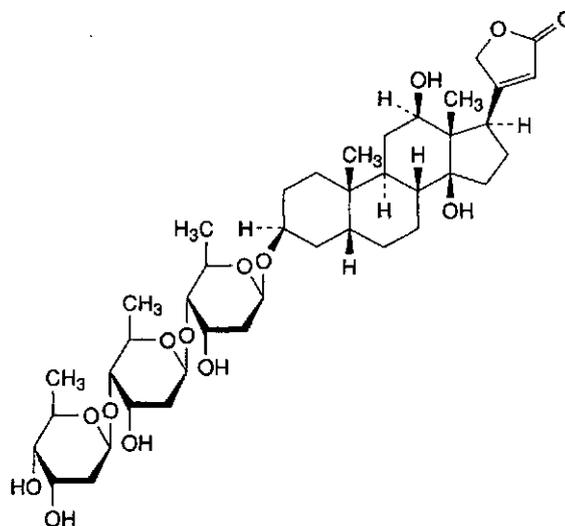


Испытуемый раствор и раствор сравнения для испытания «Родственные примеси» готовят в посуде с притертыми пробками.

ДИГОКСИН

Digoxinum

DIGOXIN



$C_{41}H_{64}O_{14}$

M_r 781

Дигоксин содержит не менее 95.0 % и не более 103.0 % 3β -[[*O*-2,6-дидеокси- β -D-рибогексопиранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси- β -D-рибогексопиранозил-(1→4)-2,6-дидеокси- β -D-рибогексопиранозил]окси]-12 β ,14-дигидрокси-5 β -кард-20(22)-энолида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белый или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в смеси равных объемов метанола и метилхлорида, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК дигоксина.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

С. Около 0.5 мг субстанции суспендируют в 0.2 мл

раствора (60 % об/об) *P*, прибавляют 0.1 мл раствора кислоты динитробензойной *P* и 0.1 мл раствора раствора гидроксида разбавленного *P*; появляется зеленое окрашивание.

Сквозь 0.5 г субстанции растворяют в 1 мл кислой ледяной *P*, слегка нагревают. Полученный раствор выдерживают до охлаждения, прибавляют 0.05 мл раствора железа(III) хлорида *P1* и осторожно, избегая смешивания двух слоев жидкости, прибавляют 1 мл кислоты серной *P*; на границе раздела двух слоев должно появиться коричневое окрашивание; верхний слой постепенно окрашивается в зеленый, затем в синий цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 50 мг субстанции растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Раствор, подготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -13.0 до $+13.0$, в пересчете на сухое вещество. 20 г субстанции растворяют в пиридине безводной *P* и доводят объем раствора тем же раствором до 10.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя кизельгур *G P*.

Пластинку обрабатывают, установив ее в закрытой хроматографической камере, содержащий смесь растворителей формамид *P* - ацетон *P* (10:90), так, чтобы пластинка была погружена на 5 мм в жидкость. Когда фронт растворителей пройдет не менее 15 см от нижнего края пластинки, ее вынимают из камеры и сушат на воздухе в течение 30 мин до испарения растворителей. Пластинку используют сразу.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО ГФ РК дигоксина растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 2 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (a) доводят смесью равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 2 мл раствора сравнения

(b) доводят смесью равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* до объема 4 мл.

Раствор сравнения (d). 5 мг СО ГФ РК дигитоксина растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50 мл.

Раствор сравнения (e). 5 мг СО ГФ РК гитоксина растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (20 мкг) испытуемого раствора, 2 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a), 2 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (b), 2 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (c), 2 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (d) и 2 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (e). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей формамид *P* - метилэтилкетон *P* - ксилол *P* (4:50:50). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха так, чтобы влажным остался только нижний конец пластинки. Затем пластинку снова помещают в хроматографическую камеру и повторяют процесс элюирования. Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 115 °С в течение 20 мин. Затем пластинку охлаждают и опрыскивают свежеприготовленной смесью раствор 30 г/л хлорамина *P* - раствор 250 г/л кислоты трихлоруксусной *P* в 96 % спирте *P* (1:15), нагревают при температуре 115 °С в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее дигитоксину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (d) (1.0 %); пятно, соответствующее гитоксину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (e) (2.0 %); любое пятно, кроме основного и пятен соответствующих дигитоксину и гитоксину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.0 %) и только одно из этих пятен может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 0.500 г субстанции сушат в вакууме.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из остатка, полученного при испытании «Потеря в массе при высушивании».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

40.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте *P*, при необходимости нагревая, и доводят объем рас-

твора тем же растворителем до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 100.0 мл. Аналогично готовят раствор сравнения, используя 40.0 мг СО ГФ РК дигоксина. К 5.0 мл испытуемого раствора и 5.0 мл раствора сравнения прибавляют 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного Р и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от яркого света месте. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов при длине волны 495 нм, используя в качестве компенсационного раствора смесь 5.0 мл 96 % спирта Р и 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного Р, приготовленного одновременно с испытуемым раствором.

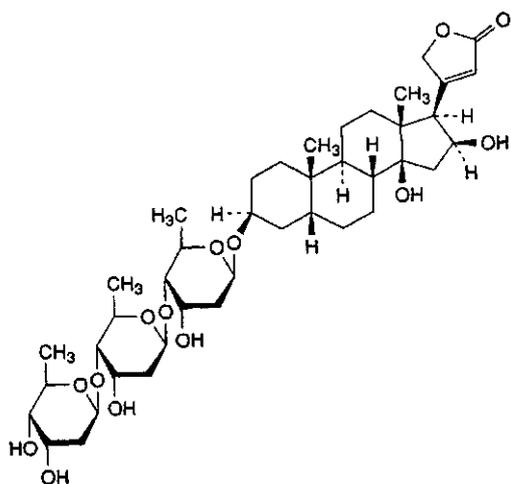
Содержание $C_{41}H_{64}O_{14}$ рассчитывают, учитывая результаты измерений оптических плотностей и концентраций измеренных растворов.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

А. дигитоксин,



В. 3β -[[O -2,6-дидеокси- β -D-рибо-гексопиранозил-(1 \rightarrow 4)- O -2,6-дидеокси- β -D-рибо-гексопиранозил-(1 \rightarrow 4)-2,6-дидеокси- β -D-рибо-гексопиранозил]-окси]-14,16 β -дигидрокси-5 β -кард-20(22)-энолид (гитоксин).



Родственные примеси. Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят в посуде с притертыми пробками.

Для проверки пригодности хроматографической системы дополнительно готовят:

Раствор сравнения (f). К 1 мл раствора сравнения (с) прибавляют 1 мл смеси равных объемов метанола Р и метилхлорида Р.

Раствор сравнения (g). 5 мг СО ГФ РК дигитоксина и 10 мг СО ГФ РК гитоксина, тщательно растертых в порошок, растворяют в смеси равных объемов метанола Р и метилхлорида Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 4 мл. К 0.5 мл раствора сравнения (а) прибавляют 40 мкл полученного раствора.

На линию старта хроматографической пластинки дополнительно наносят 2 мкл (0.1 мкг) раствора сравнения (f) и 2 мкл (20 мкг дигоксина, 0.2 мкг дигитоксина и 0.4 мкг гитоксина) раствора сравнения (g).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (g) четко разделены пятна, соответствующие дигоксину, дигитоксину и гитоксину, а также на хроматограмме раствора сравнения (f) четко видно пятно.

ДИКАЛИЯ ФОСФАТ

Dikalii phosphas

DIPOTASSIUM PHOSPHATE

K_2HPO_4

М, 174.2

Дикалия фосфат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % K_2HPO_4 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень гигроскопичный.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабощелочную реакцию (2.2.4).

В. Раствор S дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

С. Раствор S дает реакцию (a) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод III). Раствор S должен быть бесцветным.

Восстанавливающие вещества. 5 мл раствора S и 5 мл кислоты серной разбавленной Р и 0.25 мл 0.02 М раствора калия перманганата смешивают и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Калия дигидрофосфат. Рассчитывают из соотношения количества 1 М кислоты хлороводородной в миллилитрах (10.0 мл) и 1 М раствора натрия гидроксида в миллилитрах (V_1 , мл и V_2 , мл), затраченных при количественном определении, по формуле:

$$X = \frac{V_2 - 10}{10 - V_1}$$

Полученное значение (X) должно быть не более 0.025 (2.5 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 2.5 мл раствора S прибавляют 10 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.1 %. К 1.5 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в 8 мл воды Р, подкисляют 6 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р до pH от 3 до 4 и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Натрий. Не более 0.1 %, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии (2.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят соответствующими разведениями стандартного раствора натрия (200 млн⁻¹ Na⁺) Р с водой Р.

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 589 нм.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 125-130 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 1.1 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.800 г (*m*) субстанции растворяют в 40 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, прибавляют 10.0 мл 1 М кислоты хлороводородной и титруют 1 М раствором натрия гидроксида Р потенциометрически (2.2.20) до первого скачка потенциала на кривой титрования (V_1 , мл). Продолжают титрование до второго скачка потенциала на кривой титрования (V_2 - общий объем 1 М раствора натрия гидроксида Р, затраченного при титровании, мл).

Содержание (X) K₂HPO₄, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{1742 \cdot (10 - V_1)}{m \cdot (100 - W)}$$

где:

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

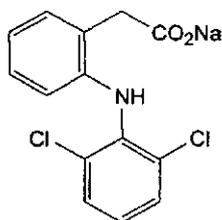
При необходимости указывают:

- субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения;
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

Diclofenacum natricum

DICLOFENAC SODIUM

 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ M_r 318.1

Диклофенак натрия содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % натрия 2-[[2,6-дихлорфенил]амино]фенил]ацетата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Слабо гигроскопичен.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне.

Температура плавления. Плавится при температуре около 280 °С, с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК диклофенака натрия.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг индометацина растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей рас-

твор аммиака концентрированный Р - метанол Р - этилацетат Р (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С. Около 10 мг субстанции растворяют в 10 мл 96 % спирта Р. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0.2 мл свежеприготовленной смеси равных объемов раствора 6 г/л калия феррицианида Р и раствора 9 г/л железа(III) хлорида Р. Раствор выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте, прибавляют 3 мл раствора 10 г/л кислоты хлороводородной Р и снова выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте; раствор постепенно окрашивается в синий цвет и образуется синий осадок.

D. 60 мг субстанции растворяют в 0.5 мл метанола Р и прибавляют 0.5 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.25 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора. Оптическая плотность (2.2.25) раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 440 нм, не должна превышать 0.05.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом Р до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мг СО ГФ РК примеси А диклофенака растворяют в метаноле Р, прибавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора метанолом Р до 200.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 250×4.6 мм, заполненная силикагелем октилсильным эндкепированным для хроматографии P с весом частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: смесь раствора 0.5 г/л кислоты фосфорной P и 0.8 г/л натрия дигидрофосфата P, с 2.5 установленным кислотой фосфорной P и соля P (34:66);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). В хроматографировании в описанных условиях времена удерживания пиков составляют: диклофенака - около 25 мин; примеси А диклофенака - около 12 мин. Чувствительность системы регулируется таким образом, чтобы высота пиков составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Время хроматографирования должно в 1.5 раза превышать время удерживания диклофенака.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика диклофенака и пика примеси А диклофенака составляет не менее 2.5.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Используют кварцевый тигель. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца P (10⁻³ млн⁻¹ Pb²⁺).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

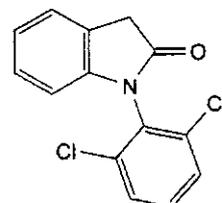
250 г субстанции растворяют в 30 мл кислоты хлорной безводной P и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 31.81 мг C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂.

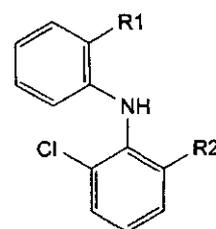
ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



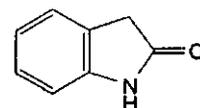
A. 1-(2,6-дихлорфенил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он,



B. R1 = CHO, R2 = Cl: 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-бензальдегид,

C. R1 = CH₂OH, R2 = Cl: [2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенил]метанол,

D. R1 = CH₂CO₂H, R2 = Br: 2-[2-[(2-бром-6-хлорфенил)-амино]фенил]уксусная кислота,



E. 1,3-дигидро-2H-индол-2-он.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ДИНАТРИЯ ФОСФАТА ДИГИДРАТ

Dinatrii phosphas dihydricus

DISODIUM PHOSPHATE DIHYDRATE

Na₂HPO₄·2H₂O

M_r 178.0

Динатрия фосфата дигидрат содержит не менее

98.0 % и не более 101.0 % Na_2HPO_4 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабощелочную реакцию (2.2.4).

B. Субстанция должна выдерживать испытание «Потеря в массе при высушивании».

C. Раствор S дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

D. Раствор S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Восстанавливающие вещества. К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл кислоты серной разбавленной P, 0.25 мл 0.02 M раствора калия перманганата и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен сохранить слабо-красную окраску.

Натрия дигидрофосфат. Рассчитывают из соотношения количеств миллилитров 1 M кислоты хлороводородной (25 мл) и 1 M раствора натрия гидроксида (V_1 и V_2 , мл), израсходованных при количественном определении, по формуле:

$$X = \frac{V_2 - 25}{25 - V_1}$$

Полученное значение (X) не должно превышать 0.025.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.04 % (400 млн⁻¹). К 2.5 мл раствора S прибавляют 10 мл кислоты азотной разбавленной P и доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.1 %. К 3 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты хлороводород-

ной разбавленной P и доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $4 \cdot 10^{-4}$ % (4 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $4 \cdot 10^{-3}$ % (40 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8 метод A). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 19.5 % до 21.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 130 °C.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции (m, г) растворяют в 50 мл воды P, прибавляют 25.0 мл 1 M кислоты хлороводородной и титруют 1 M раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20) до первого скачка потенциалов на кривой титрования (V_1 , мл). Продолжают титрование до второго скачка потенциалов на кривой титрования (V_2 - общий объем 1 M раствора натрия гидроксида, израсходованный при титровании, мл). Содержание (X) Na_2HPO_4 , рассчитывают, в процентах, по формуле:

$$X = \frac{1420 \cdot (25 - V_1)}{m \cdot (100 - W)}$$

где:

W - потеря в массе при высушивании в процентах.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ДИНАТРИЯ ФОСФАТА ДОДЕКАГИДРАТ

Dinatrii phosphas dodecahydricus

DISODIUM PHOSPHATE DODECAHYDRATE

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

M, 358.1

Натрия фосфата додекагидрат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % Na_2HPO_4 в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллы бесцветные, прозрачные. Легко выветривается.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

а. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабощелочную реакцию (2.2.4).

б. Субстанция должна выдерживать испытание «вода».

в. Раствор S дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

г. Раствор S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Восстанавливающие вещества. К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл кислоты серной разбавленной P, 0.25 мл 0.02 M раствора калия перманганата и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен сохранить слабо-красную окраску.

Натрия дигидрофосфат. Не более 2.5 %. Рассчитывают из соотношения (X) количеств миллилитров 1 M кислоты хлороводородной (25 мл) и 1 M раствора натрия гидроксида (V_1 и V_2 , мл), израсходованных при количественном определении, по формуле:

$$X = \frac{V_2 - 25}{25 - V_1}$$

Полученное значение (X) не должно превышать 0.025.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 мг⁻¹). К 2.5 мл раствора S прибавляют 10 мл кислоты азотной разбавленной P и доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.05 % (500 мг⁻¹). К 3 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 мг⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мг⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 мг⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мг⁻¹ Pb²⁺) P.

Вода (2.5.12). От 57.0 % до 61.0 %.

Определение проводят из 50.0 мг субстанции полумикрометодом, используя в качестве растворителя смесь метанол безводный P - формамид P (10:40).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4.00 г субстанции (m, г) растворяют в 25 мл воды P, прибавляют 25.0 мл 1 M кислоты хлороводородной и титруют 1 M раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20) до первого скачка потенциалов на кривой титрования (V_1 , мл). Продолжают титрование до второго скачка потенциалов на кривой титрования (V_2 - общий объем 1 M раствора натрия гидроксида, израсходованный при титровании, мл).

Содержание (X) Na_2HPO_4 , в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{1420 \cdot (25 - V_1)}{m \cdot (100 - W)}$$

где:

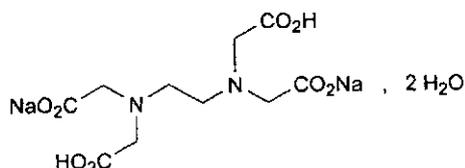
W - потеря в массе при высушивании в процентах.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ДИНАТРИЯ ЭДЕТАТ

Dinatrii edetas

DISODIUM EDETATE $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$

M, 372.2

Динатрия эдетат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % динатрия дигидро(этилендинитрил) тетраацетата дигидрата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК динатрия эдетата.

B. 2 г субстанции растворяют в 25 мл воды P, прибавляют 6 мл раствора свинца нитрата P, перемешивают и добавляют 3 мл раствора калия йодида P; не должен образовываться желтый осадок. Полученный раствор подщелачивают раствором аммиака разбавленного P2 по красной лакмусовой бумаге P и прибавляют 3 мл раствора аммония оксалата P; не должен образовываться осадок.

C. 0.5 г субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 0.5 мл раствора кальция хлорида P, подщелачивают раствором аммиака разбавленного P2 по красной лакмусовой бумаге P и добавляют 3 мл раствора аммония оксалата P; не должен образовываться осадок.

D. Субстанция дает реакции на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.0 до 5.5. Измеряют pH раствора S.

Примесь А. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в защищенном от света месте.

Смесь растворителей. 10.0 г железа(III) сульфата пентагидрата P растворяют в 20 мл 0.5 М раствора кислоты серной и прибавляют 780 мл воды P. pH полученного раствора устанавливают до 2.0 0.1 М раствором натрия гидроксида и доводят водой P до объема 1000 мл.

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем полученного раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл.

Раствор сравнения (a). 40 мг нитрилтриуксусной кислоты P растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная сферическим графитинизированным углеродом для хроматографии P1, с размером частиц 5 мкм, удельной поверхностью 120 м²/г и размером пор 25 нм;
- подвижная фаза: 50.0 мг железа(III) сульфата пентагидрата P растворяют в 50 мл 0.5 М раствора кислоты серной и прибавляют 750 мл воды P. pH полученного раствора устанавливают до 1.5 0.1 М раствором натрия гидроксида, прибавляют 20 мл этиленгликоля P и доводят объем полученного раствора водой P до 1000 мл.
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 273 нм;
- объем вводимой пробы 20 мкл, растворы фильтруют и сразу же хроматографируют.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Время хроматографирования должно в 4 раза превышать время удерживания комплекса железа и примеси А. При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика комплекса железа и примеси А составляет около 5 мин, время удерживания пика комплекса железа и эдетовой кислоты составляет около 10 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:



ДИНАТРИЕВАЯ СОЛЬ ЭТИЛЕНДИАМИНТЕТРАУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Dinatrii aethylen-diamintetraoetas

ТРИЛОН Б

- коэффициент разделения пика комплекса железа и примеси А и пика комплекса железа и этеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 7;

- отношение сигнал/шум на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 50 для пика примеси А.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0.1 %).

Железо (2.4.9). Не более $8 \cdot 10^{-3}$ % (80 млн⁻¹). 2.5 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл. К испытуемому раствору и раствору сравнения перед прибавлением кислоты триглицолевой Р добавляют 0.25 г кальция хлорида Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

300 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 300 мл. К полученному раствору прибавляют 2 г гексаметилентетрамина Р, 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и титруют 0.1 М раствором нитрата свинца Р, используя около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р.

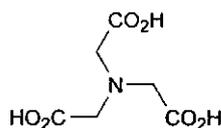
1 мл 0.1 М раствора нитрата свинца соответствует ≈ 37.22 мг C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈ · 2H₂O.

УПАКОВКА

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А.



А. нитрилтриуксусная кислота.

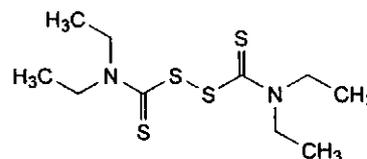
Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и фильтруют. Объем фильтрата доводят водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.06 % (600 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

ДИСУЛЬФИРАМ

Disulfiramum

DISULFIRAM



C₁₀H₂₀N₂S₄

M_r 296.5

Дисульфирам содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % тетраэтилдисульфандикарботиоамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 70 °С до 73 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО* ГФ РК дисульфирама.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 10 мл метанола *P* и прибавляют 2 мл раствора 0.5 г/л меди(II) хлорида *P* в метаноле *P*; появляется желтое окрашивание, переходящее в зеленовато-желтое.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель с флуоресцентным индикатором, обладающим оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор (a). 0.20 г субстанции растворяют в этилацетате *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят этилацетатом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО* ГФ РК дисульфирама растворяют в этилацетате *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл испытуемого раствора (b) доводят этилацетатом *P* до объема 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *бутилацетат P - гексан P* (30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Диэтилдитиокарбамат. Не более 0.015 % (150 млн⁻¹). 0.20 г субстанции растворяют в 10 мл эфира, свободного от пероксидов, *P*, прибавляют 5 мл буферного раствора с *pH* 8.0 *P* и тщательно встряхивают. Верхний слой отбрасывают, а нижний слой промывают 10 мл эфира, свободного от пе-

роксидов, *P*. К нижнему слою прибавляют 0.2 мл раствора 4 г/л меди(II) сульфата *P*, 5 мл циклогексана *P* и встряхивают. Желтая окраска нижнего слоя полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемому раствору с использованием 0.2 мл свежеприготовленного раствора 0.15 г/л натрия диэтилдитиокарбамата *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 50 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

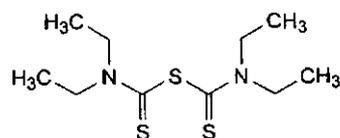
0.450 г субстанции растворяют в 80 мл ацетона *P*, прибавляют 20 мл раствора 20 г/л калия нитрата *P* и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (2.2.20), используя серебряный и хлорсеребряный электроды, соединенные электролитическим мостиком, заполненным насыщенным раствором калия нитрата *P*.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 59.30 мг C₁₀H₂₀N₂S₄.

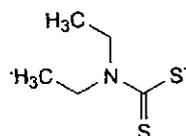
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. диэтилтиокарбамина тиоангидрид (сульфирам),



В. диэтилдитиокарбамат.

**ТЕТУРАМ**

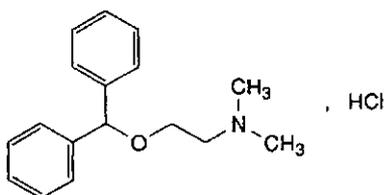
Teturamum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Diphenhydramini hydrochloridum

DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE

 $C_{17}H_{21}ClNO$

M, 291.8

Дифенгидрамина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(дифенилметокси)-*N,N*-диметиламина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, C, E.

Вторая идентификация: A, B, D, E.

A. Температура плавления (2.2.14). От 168 °C до 172 °C.

B. 50 мг субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь три максимума при длинах волн 253 нм, 258 нм и 264 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине вол-

ны 258 нм к оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 253 нм должно быть от 1.1 до 1.3. Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 258 нм к оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 264 нм должно быть от 1.2 до 1.4.

C. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках из калия хлорида *P*, должен соответствовать спектру *СО* ГФ РК дифенгидрамина гидрохлорида.

D. Субстанция дает реакции на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* и раствор *S*, разбавленный в пять раз, должны быть прозрачными.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность и щелочность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.15 мл раствора метилового красного *P* и 0.25 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной; раствор окрашивается в розовый цвет. Желтое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 70 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 20.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг *СО* ГФ РК примеси А дифенгидрамина и 5 мг дифенилметанола *P* растворяют в подвижной фазе и доводят объем той же подвижной фазой до 10.0 мл. 2.0 мл полученного раствора и 1.5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным, дезактивированным по отношению к основаниям, для

хроматографии *P*, с размером частиц 5 мкм;
 - подвижная фаза: ацетонитрил *P* - раствор 5.4 г/л калия дигидрофосфата *P*, доведенный до pH 3.0 кислотой фосфорной *P* (35:65);
 - скорость подвижной фазы 1.2 мл/мин;
 - детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

Время хроматографирования должно в 7 раз превышать время удерживания пика дифенгидрамина. При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика дифенгидрамина составляет около 6 мин. Относительные времена удерживания пиков примеси А по отношению к дифенгидрамину составляет около 0.9; примеси В - около 1.5; примеси С - около 1.8; примеси D - около 2.6; примеси E - около 5.1.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков дифенгидрамина и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 2.0. Корректирующий фактор для расчета площади пика примеси D составляет 0.7.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %); площадь любого другого пика не должна превышать 0.6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.3 %); сумма площадей всех примесей не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %); не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 50 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

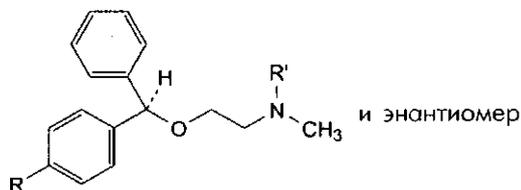
1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29.18 мг $C_{17}H_{22}ClNO$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

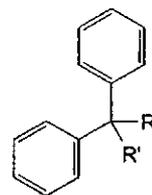
Специфические примеси: А, В, С, D, E.



A. R = R' = H: 2-дифенилметокси-N-метилэтанамин

B. R = R' = CH₃: 2-[(RS)-(4-метилфенил)-фенилметокси]-N,N-диметилэтанамин,

C. R = Br, R' = CH₃: 2-[(RS)-(4-бромфенил)-фенилметокси]-N,N-диметилэтанамин,



D. R = OH, R' = H: дифенилметанол (бензгидрол),

E. R + R' = O: дифенилметанон (бензофенон).



ДИМЕДРОЛ

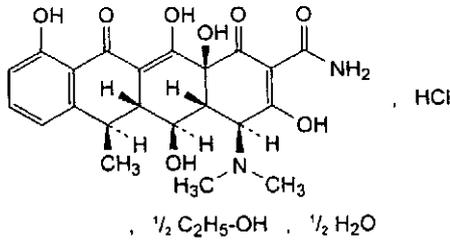
Dimedrolum

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

ДОКСИЦИКЛИНА ХИКЛАТ

Doxycyclini hydrochloridum

DOXYCYCLINE HYCLATE

 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_8 \cdot \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ M_r 512.9

Доксициклина хиклат является гидрохлоридом гемиэтанол-гемигидрата (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-7-диметиламино-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-4,4-диметил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, полученным из окситетрациклина или метациклина или любыми другими способами. Субстанция содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % доксициклина ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_8$) в пересчете на безводное, свободное от этанола вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворяется в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А На хроматограмме испытуемого раствора, полученной в разделе «Количественное определение», время удерживания и величина основного пика должны совпадать с временем удерживания и величиной основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Б К около 2 мг субстанции добавляют 5 мл кислоты серной Р; появляется желтое окрашивание.

С Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 2.0 до 3.0. 0.1 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -105 до -120, в пересчете на безводное, сво-

бодное от этанола вещество. 0.250 г субстанции растворяют в смеси 1 М кислота хлороводородная - метанол Р (1:99) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл. Измерение проводят не позже чем через 5 мин после приготовления раствора.

Удельный показатель поглощения (2.2.25). 25.0 мг субстанции растворяют в смеси 1 М кислота хлороводородная - метанол Р (1:99) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл. Удельный показатель поглощения полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 349 нм должен быть от 300 до 335 в пересчете на безводное, свободное от этанола вещество. Измерение проводят не позже чем через 1 ч после приготовления раствора.

Светопоглощающие примеси. 0.10 г субстанции растворяют в смеси 1 М кислота хлороводородная - метанол Р (1:99) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 490 нм, должна быть не более 0.07 в пересчете на безводное, свободное от этанола вещество. Измерение проводят не позже чем через 1 ч после приготовления раствора.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 20.0 мг СО ГФ РК доксициклина хиклата растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 20.0 мг СО ГФ РК 6-эпидоксициклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (с). 20.0 мг СО ГФ РК метациклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (д). Смешивают 4.0 мл раствора сравнения (а), 1.5 мл раствора сравнения (б), 1.0 мл раствора сравнения (с) и доводят объем раствора 0.01 М кислотой хлороводородной до 25.0 мл.

Раствор сравнения (е). Смешивают 2.0 мл раствора сравнения (б) и 2.0 мл раствора сравнения (с) и

доводят объем раствора 0.01 М кислотой хлороводородной до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная сополимером стиролдивинилбензола Р с размером частиц 8 мкм;
- температура колонки 60 °С;
- подвижная фаза: взвешивают 60.0 г 2-метил-2-пропанола Р и переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл с помощью 200 мл воды Р, прибавляют 400 мл буферного раствора с рН 8.0 Р, 50 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидросульфата Р, рН которого предварительно доводят до 8.0 раствором натрия гидроксида разбавленным Р, и 10 мл раствора 40 г/л натрия эдетата Р, рН которого предварительно доводят до 8.0 раствором натрия гидроксида разбавленным Р. Полученный раствор доводят водой Р до объема 1000 мл;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения первого (примесь В) и второго пиков (примесь А) составляет не менее 1.25;
- коэффициент разделения второго (примесь А) и третьего пиков (доксциклин) составляет не менее 2.0. При необходимости регулируют содержание 2-метил-2-пропанола в подвижной фазе;
- коэффициент симметрии пика доксциклина составляет не более 1.25.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого и раствора сравнения (e).

Относительные времена удерживания пиков (относительно доксциклина): примесь Е - около 0.2; примесь D - около 0.3; примесь С - около 0.5; примесь F - около 1.2.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика метациклина (примесь В) или 6-эпидоксциклина (примесь А) не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (e) (2 %); площадь пика каждой из примесей: С, D, E, F и площадь любой другой примеси не должны превышать 0.25 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (e) (0.5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (e) (0.1 %).

Этанол. От 4.3 % до 6.0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 0.50 мл пропанола Р доводят водой Р до объема 1000 мл.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 0.10 г субстанции растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же раствором до 10.0 мл.

Раствор сравнения. 0.50 мл этанола Р доводят раствором внутреннего стандарта до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 1.5 м x 4 мм, заполненная сополимером этилвинилбензолдивинилбензола Р с размером частиц от 150 до 180 мкм;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- температура колонки 135 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 150 °С.

Попеременно хроматографируют подходящие объемы испытуемых растворов и раствора сравнения. Содержание этанола рассчитывают, используя значение плотности (2.2.5) при температуре 20 °С, равное 0.790 г/мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (10 млн⁻¹Рb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). От 1.4 % до 2.8 %. Определение проводят из 1.20 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.4 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 1.14 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения (a).

Содержание $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ ($M_r = 480.9$) рассчитывают в процентах.

УПАКОВКА

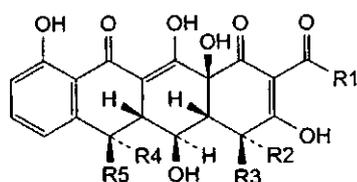
В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

ОТМЕЧЕНИЕ

При необходимости указывают:
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ПРИМЕСИ

Специфические примеси: A, B, C, D, E, F.



A. R1 = NH₂, R2 = R5 = H, R3 = N(CH₃)₂, R4 = CH₃: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-диметиламино-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид(6-эпидоксициклин),

B. R1 = NH₂, R2 = H, R3 = N(CH₃)₂, R4 + R5 = CH₂: (4S,4aR,5S,5aR,12aS)-4-(диметиламино)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид(метациклин),

C. R1 = NH₂, R2 = N(CH₃)₂, R3 = R4 = H, R5 = CH₃: (4R,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-диметиламино-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид(4-эпидоксициклин),

D. R1 = NH₂, R2 = N(CH₃)₂, R3 = R5 = H, R4 = CH₃: (4R,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-диметиламино-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпи-6-элидоксициклин),

E. R1 = NH₂, R2 = H, R3 = N(CH₃)₂, R4 = OH, R5 = CH₃: окситетрациклин,

F. R1 = CH₃, R2 = R4 = H, R3 = N(CH₃)₂, R5 = CH₃: (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-ацетил-4-диметиламино-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-4a,5a,6,12a-тетрагидротетрацен-1,11(4H,5H)-дион (2-ацетил-2-декарбамоилдоксициклин).



ДОКСИЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Doxycyclini hydrochloridum

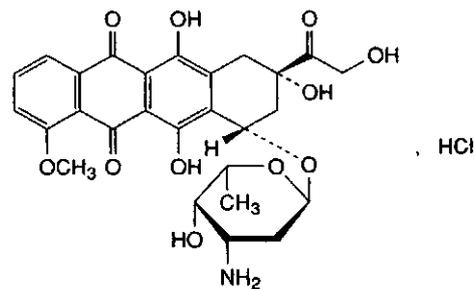
Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества. Вводят на 1 кг массы кишки 5 мг доксициклина в 1 мл воды для инъекций P.

ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

Doxorubicini hydrochloridum

DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE



C₂₇H₃₀ClNO₁₁

M_r 580.0

Доксорубицина гидрохлорид - (8S,10S)-10-[(3-амино)-2,3,6-тридезоксид-α-L-ликсо-гексопиранозил]окси]-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-диона гидрохлорид, продуцируемый следующими штаммами *Streptomyces coeruleorubidus* или *Streptomyces peucetius* или полученный любым другим способом, содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % в пересчете на безводное, свободное от растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок оранжево-красного цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Растворим в воде, мало растворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК доксорубицина гидрохлорида*.

В. Около 10 мг субстанции растворяют в 0.5 мл кислоты азотной Р, добавляют 0.5 мл воды Р и нагревают на пламени в течение 2 мин. Полученный раствор выдерживают до охлаждения и прибавляют 0.5 мл раствора серебра нитрата Р1; образуется белый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 4.0 до 5.5. 50 мг субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед применением.

Испытуемый раствор (а). 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 10.0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг *СО ГФ РК доксорубицина гидрохлорида* и 10 мг *СО ГФ РК эпирубицина гидрохлорида* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 50.0 мг *СО ГФ РК доксорубицина гидрохлорида* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: смесь равных объемов ацетонитрила Р и раствора, содержащего 2.88 г/л натрия лаурилсульфата Р и 2.25 г/л кислоты фосфорной Р;

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков доксорубицина и эпирубицина составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 5 мкл испытуемого раствора (а) и 5 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно в 3.5 раза превышать время удерживания пика доксорубицина, которое составляет около 8 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Этанол (2.4.24, система В). Не более 1.0 %.

Вода (2.5.12). Не более 4.0 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 2.2 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют 5 мкл испытуемого раствора (b) и 5 мкл раствора сравнения (с).

Содержание $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ рассчитывают в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

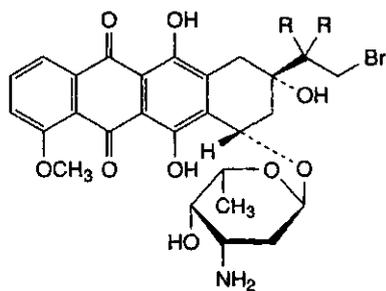
МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

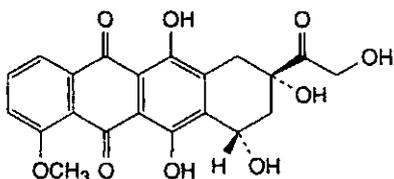
ПРИМЕСИ

А. даунорубин,



$\Xi R = OCH_3$: (8S,10S)-10[[3-амино-2,3,6-тридезоксид- α -L-ликсо-гексопиранозил)окси]-8-(2-бром-1,1-диметоксиэтил)-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион,

$\Sigma R + R = O$: (8S,10S)-10[[3-амино-2,3,6-тридезоксид- α -L-ликсо-гексопиранозил)окси]-8-эсомацетил)-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион,



Δ : (8S,10S)-6,8,10,11-тетрагидрокси-8-гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (доксорубицина аглицон, доксорубицинон).



Активность субстанции должна быть не менее 570 мкг/мг в пересчете на безводное, свободное от органических растворителей вещество.

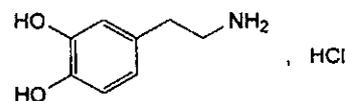
Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства парентеральных лекарственных средств, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши в течение 15 с 0.1 мг субстанции в 0.5 мл воды для инъекций *P*. Срок наблюдения 48 ч.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества. Вводят на 1 кг массы кишки 0.2 мл раствора, содержащего 7.75 мг субстанции в 1 мл стерильного раствора 9 г/л натрия хлорида *P*.

ДОПАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Dopamini hydrochloridum

DOPAMINE HYDROCHLORIDE



$C_8H_{12}ClNO_2$

M_r 189.6

Допамина гидрохлорид содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % 4-(2-аминоэтил)бензол-1,2-диола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте, умеренно растворим в ацетоне и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. 40.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл. 10.0 мл раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 280 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 136 до 150.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия хлоридом *P*, должен соответствовать спектру СО ГФ РК допамина гидрохлорида.

С. Около 5 мг субстанции растворяют в смеси 5 мл 1 М кислоты хлороводородной и 5 мл воды *P*. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл раствора натрия нитрата *P*, содержащего 100 г/л аммония молибдата *P*; появляется желтое окрашивание, которое при прибавлении раствора натрия гидроксидов концентрированного *P* переходит в красное.

Д. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл воды *P*, прибавляют 0.2 мл раствора железа(III) хлорида *P2*; появляется зеленое окрашивание, которое при прибавлении 0.1 г гексаметилентетрамина *P* переходит в сине-фиолетовое.

Е. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.4 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее раствора сравнения V_6 или Y_6 .

Кислотность или щелочность. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл, прибавляют 0.1 мл раствора метиленового красного *P* и 0.75 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида; появляется желтое окрашивание, которое переходит в красное при прибавлении 1.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 0.15 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 7.5 мг 4-*O*-метилдопамина гидрохлорида *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор сравнения (b). 7.5 мг 3-*O*-метилдопамина гидрохлорида *P* и 7.5 мг 4-*O*-метилдопамина гидрохлорида *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (300 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0.75 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (0.75 мкг 3-*O*-метилдопамина гидрохлорида и 0.75 мкг 4-*O*-метилдопамина гидрохлорида) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - вода *P* - метанол *P* - хлороформ *P* (2:7:36:52). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и равномерно, обильно опрыскивают свежеприготовленной смесью равных объемов раствора калия феррицианида *P* и раствора железа(III) хлорида *P1*.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно с R_f большим, чем R_f основного пятна, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.25 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *C*). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Чтобы избежать перегрева реакционной смеси, титруют при постоянном перемешивании и прекращают титрование тотчас после достижения точки эквивалентности.

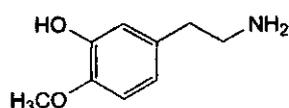
0.1500 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 18.96 мг $C_8H_{12}Cl_2NO_2$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенол (4-*O*-метилдопамин).



ДОФАМИН

Dopaminum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Ж

ЖЕЛАТИН

Gelatina

GELATIN

Желатин это очищенный белок, полученный частичным кислотным гидролизом (тип А) или частичным щелочным гидролизом (тип В) или ферментным гидролизом коллагена животных (включая рыбу и домашних птиц); может быть также смесь разных типов. Гидролиз приводит к образованию гелеобразующего или негелеобразующего видов желатина. Оба вида включены в монографию. Желатин, описанный в данной монографии, не пригоден для производства лекарственных средств парентерального применения или для других специальных целей.

СВОЙСТВА

Описание. Слабо желтого или слегка желтовато-оранжевого цвета твердые гранулы или порошок. Также встречается в виде прозрачных комочков и хлопков.

Растворимость. Практически не растворим во всех органических растворителях. Гелеобразующий желатин набухает в холодной воде, при нагревании образует коллоидный раствор, при охлаждении принимающий форму более или менее устойчивого геля.

Изoeлектрическая точка является качественным параметром для отличия типов желатина. Значение рН для желатина типа А составляет от 6.0 до 9.5; для типа В - от 4.7 до 5.6. Эти диапазоны охватывают разные виды желатина, для определенных видов применяется более узкий предел.

Разные виды желатина образуют водные растворы с разной степенью прозрачности и цветности. Для желатина специального применения обычно используются подходящая спецификация прозрачности и цветности.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 2 мл раствора S, приготовленного в разделе «Испытания», прибавляют 0.05 мл раствора меди сульфата Р, перемешивают и добавляют 0.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; получается фиолетовое окрашивание.

В. К 0.5 г субстанции в пробирке прибавляют 10 мл воды Р, оставляют на 10 мин, нагревают при тем-

пературе 60 °С в течение 15 мин и выдерживают в вертикальном положении при температуре 0 °С в течение 6 ч. Переворачивают пробирку, негелеобразующий желатин вытекает из пробирки быстро, а гелеобразующий - медленно.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.00 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р при температуре около 55 °С, доводят тем же растворителем до объема 100 мл и выдерживают раствор при этой температуре до испытания.

рН (2.2.3). От 3.8 до 7.6. Измеряют рН раствора S.

Удельная электропроводимость (2.2.38). Не более 1 мСм·см⁻¹. Для определения используют 1.0 % раствор субстанции при температуре 30 ± 1.0 °С.

Серы диоксид (2.5.29). Не более 5·10⁻³ % (50 млн⁻¹).

Пероксиды. Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). Определение проводят, используя тест-полоски водорода пероксида Р.

Пероксидаза способствует перемещению кислорода от пероксидов к органическому окислительно-восстановительному индикатору. Тест-полоски окрашиваются в синий цвет. Интенсивность окраски зависит от количества пероксида. Концентрацию пероксида определяют, сопоставляя испытуемые тест-полоски со шкалой цветности.

Проверка пригодности тест-полоски. Тест-полоску погружают на 1 с в стандартный раствор пероксида водорода (10 млн⁻¹ H₂O₂) Р так, чтобы реакционная зона была правильно погружена, затем вынимают, дают стечь лишней жидкости, выдерживают 15 с и сравнивают реакционную зону со шкалой цветности стандартной тест-полоски. Тест-полоска пригодна, если цвет соответствует концентрации 10 млн⁻¹.

Испытуемый раствор. 20.0 ± 0.1 г субстанции взвешивают в стакане, прибавляют 80.0 ± 0.2 мл воды Р, перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 1-3 ч для набухания желатина. Стакан покрывают часовым стеклом, нагревают на водяной бане при температуре 65 ± 2 °С в течение 20 ± 5 мин для растворения образца. Содержимое стакана перемешивают стеклянной палочкой до получения гомогенного раствора. Тест-полоску опускают в испытуемый раствор на 1 с до полно-

го смачивания реакционной зоны, вынимают, дают стечь лишней жидкости и через 15 с сравнивают со шкалой цветности стандартных тест-полосок. Концентрацию пероксида в испытуемом растворе рассчитывают, умножая концентрацию, найденную по шкале цветности стандартных тест-полосок на фактор 5.

Прочность геля. От 80 % до 120 % от заявленного.

Прочность геля выражают как массу в граммах, необходимую для вдавливания поршня с внутренним диаметром 12.7 мм на глубину 4 мм в гель с концентрацией 6.67 % (м/м) при температуре 10 °С.

Прибор. Анализатор структуры или гелометр состоит из:

- цилиндрического поршня диаметром 12.7 ± 0.1 мм с заостренной поверхностью давления;
- сосуд с внутренним диаметром 59 ± 1 мм и высотой 85 мм.

Прибор регулируют в соответствии с указаниями в инструкциях к прибору.

Параметры настройки:

- расстояние 4 мм;
- скорость испытания 0.5 мм/с.

Методика. Испытание проводят дважды.

7.5 г субстанции помещают в сосуды, в каждый из которых прибавляют 105 мл воды Р, закрывают часовым стеклом и оставляют на 1-4 ч. Нагревают на водяной бане при температуре 65 ± 2 °С в течение 15 мин, осторожно перемешивая стеклянной палочкой. Полученный раствор должен быть однородным и должны отсутствовать капли конденсата на внутренних стенках сосуда. Затем раствор охлаждают при комнатной температуре в течение 15 мин и переносят в термостат с температурой 10.0 ± 0.1 °С и горизонтальной платформой для сосудов. Сосуды закрывают резиновой пробкой и оставляют на 17 ± 1 ч. Затем сосуды вынимают из термостата и быстро удаляют воду с внешней поверхности сосуда. Оба сосуда последовательно помещают на центральную часть платформы прибора так, чтобы поршень находился как можно ближе к середине образца, и проводят измерение. За результат принимают среднее из 2 измерений.

Железо (2.2.23, метод 1). Не более 3·10⁻³ % (30 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. 5.00 г субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной Р. Колбу закрывают и нагревают на водяной бане при температуре от 75 °С до 80 °С в течение 2 ч, охлаждают и доводят содержимое колбы водой Р до 100.0 г.

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят, используя стандартный раствор железа (8 млн⁻¹ Fe³⁺), разбавленный при необходимости водой Р. Определение проводят при длине волны 248.3 нм.

Хром (2.2.23, метод 1). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный при испытании «Железо».

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят, используя стандартный раствор хрома (100 млн⁻¹ Cr), разбавленный при необходимости водой Р. Определение проводят при длине волны 357.9 нм.

Цинк (2.2.23, метод 1). Не более 3·10⁻³ (30 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный при испытании «Железо».

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят, используя стандартный раствор цинка (10 млн⁻¹ Zn²⁺), разбавленный при необходимости водой Р.

Определение проводят при длине волны 213.9 нм.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Микробиологическая чистота. Определение проводят, используя метод посева на чашки. В 1 г субстанции допускается наличие не более 10³ микроорганизмов (2.6.12). Не допускается наличие *Escherichia coli* и *Salmonella* (2.6.13).

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от влаги и повышенной температуры месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают вид геля и прочность геля для гелеобразующего вида желатина.



Запах. Без запаха. Свежеприготовленный горячий водный раствор субстанции (1:10) не должен иметь гнилостного запаха.

Производство. Субстанция должна производиться в условиях, обеспечивающих прионовую безопасность.

ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТА ГЕПТАГИДРАТ

Ferrosi sulfas heptahydricus

FERROUS SULPHATE HEPTAHYDRATE

 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ M_r 278.0

Железа сульфата гептагидрат содержит не менее 99.0 % и не более 105.0 % $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок светло-зеленого цвета или голубовато-зеленые кристаллы. Встривается на воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Железа сульфат окисляется во влажном воздухе, окисливаясь в коричневый цвет.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

- ± Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).
- ± Субстанция дает реакцию (a) на железо (2.3.1).
- ± Субстанция должна выдерживать требования раздела «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, добавляют 2.5 мл кислоты серной разбавленной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию сравнения II.

pH (2.2.3). От 3.0 до 4.0. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 33 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл и добавляют 5 мл кислоты азотной разбавленной P. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя смесь 10 мл стандартного раствора хлоридов (5 млн⁻¹ Cl⁻) P и 5 мл кислоты азотной разбавленной P. При испытании используют 2.15 мл раствора серебра нитрата P2.

Железа(III)-ионы. Не более 0.5 %. 5.00 г субстанции помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой и растворяют в смеси 10 мл кислоты хлороводородной P и 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, добавляют 3 г калия йодида

P. Колбу закрывают и выдерживают в темном месте в течение 5 мин. Выделившийся йод титруют 0.1 M раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора крахмала P, который добавляют перед концом титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

На титрование испытуемого раствора должно быть затрачено не более 4.5 мл 0.1 M раствора натрия тиосульфата с учетом количества титранта, затраченного в контрольном опыте.

Марганец. Не более 0.1 %. 1.0 г субстанции растворяют в 40 мл воды P, добавляют 10 мл кислоты азотной P и кипятят до выделения бурых паров. К полученному раствору добавляют 0.5 г аммония персульфата P и кипятят в течение 10 мин. Затем розовое окрашивание раствора обесцвечивают добавлением по каплям раствора 50 г/л натрия сульфита P и кипятят до выделения серы диоксида. К полученному раствору добавляют 10 мл воды P, 5 мл кислоты фосфорной P и 0.5 г натрия перйодата P, кипятят в течение 1 мин и охлаждают. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором при использовании 1.0 мл 0.02 M калия перманганата.

Цинк. Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). К 5 мл раствора A, приготовленного при испытании «Тяжелые металлы», добавляют 1 мл раствора калия ферроцианида P и доводят объем раствора водой P до 13 мл. Через 5 мин опалесценция полученной смеси не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором смешиванием 10 мл стандартного раствора цинка (10 млн⁻¹ Zn²⁺) P, 2 мл кислоты хлороводородной P1 и 1 мл раствора калия ферроцианида P.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной P1, добавляют 2 мл раствора водорода пероксида концентрированного P и кипятят, пока объем раствора не уменьшится до 5 мл. Остаток охлаждают и доводят кислотой хлороводородной P1 до объема 20 мл. Полученный раствор переносят в делительную воронку, встряхивают в течение 3 мин с тремя порциями, по 20 мл каждая, метилизобутилкетона, насыщенного кислотой хлороводородной (приготовленного встряхиванием 100 мл свежеперегнанного метилизобутилкетона P с 1 мл кислоты хлороводородной P1). После отстаивания водный слой отделяют, упаривают при кипячении до половины объема, охлаждают и доводят водой P до объема 25 мл (раствор A). 10 мл раствора A нейтрализуют раствором аммиака разбавленным P1 по красной лакмусовой

бумаге *P* и доводят объем раствора водой *P* до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.5 г натрия гидрокарбоната *P* растворяют в смеси 150 мл воды *P* и 10 мл кислоты серной *P*. После прекращения бурного выделения пузырьков к раствору прибавляют 0.500 г субстанции и растворяют, осторожно встряхивая. К полученному раствору добавляют 0.1 мл ферроина *P* и титруют 0.1 *M* раствором аммония церия(IV) нитрата до появления красного окрашивания.

1 мл 0.1 *M* раствора аммония церия(IV) нитрата соответствует 27.80 мг $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



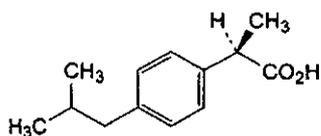
Мышьяк (2.4.2, метод *A*). Не более $3 \cdot 10^{-4} \%$ (3 млн^{-1}). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк. Раствор сравнения готовят, используя 3 мл стандартного раствора мышьяка ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ As}^{3+}$) *P* и 22 мл воды *P*.

И

ИБУПРОФЕН

Ibuprofenum

IBUPROFEN



и энантиомер

 $C_{13}H_{18}O_2$ M_r 206.3

Ибупрофен содержит не менее 98.5 % и не более 100.0 % (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропил)-фенил]пропанои́ческой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метилхлориде.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксида и карбонатов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 75 °С до 78 °С.

Б. 50.0 мг субстанции растворяют в растворе 4 г/л азотной кислоты гидроксида Р и доводят объем тем же щелочным раствором до 100.0 мл. Используют спектрофотометр с шириной щели 1.0 нм и скоростью сканирования не более 50 нм/мин. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 240 нм до 300 нм должен иметь плечо при длине волны 258 нм и два максимума при длинах волн 264 нм и 272 нм. Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 264 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм должно быть от 1.20 до 1.30. Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 272 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм должно быть от 1.00 до 1.10.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) суб-

станции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК ибупрофена.

D. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в метилхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК ибупрофена растворяют в метилхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (25 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (25 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислоты уксусная безводная Р - этилацетат Р - гексан Р (5:24:71). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 120 °С в течение 30 мин. Пластинку слегка опрыскивают раствором 10 г/л калия перманганата Р в кислоте серной разбавленной Р и нагревают при температуре 120 °С в течение 20 мин. Полученную хроматограмму просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Угол оптического вращения (2.2.7). От - 0.05° до + 0.05°. 0.5 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора подвижной фазой А до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 20 мг СО ГФ РК ибупрофена растворяют в 2 мл ацетонитрила Р, добавляют 1.0 мл раствора 0.06 г/л СО ГФ РК примеси В ибупрофена в ацетонитриле Р и доводят объем раствора подвижной фазой А до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: смесь растворителей кислота фосфорная Р - ацетонитрил Р - вода Р (0.5:340:600) после уравнивания доводят водой Р до объема 1000 мл;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 214 нм.

Используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 25	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85
70 - 75	15 → 100	85 → 0

Колонку уравнивают подвижной фазой А в течение около 45 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если отношение H_p к H_v становится не менее 1.5, где H_p - высота пика примеси В ибупрофена над базовой линией, H_v - высота над базовой линией самой низкой точки хроматограммы между данным пиком и пиком ибупрофена. При необходимости регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе А.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В ибупрофена не должна превышать площадь пика примеси В ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %); площадь любого пика, кроме основного и пика примеси В ибупрофена, не должна превышать 0.3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.3 %), сумма площадей всех дополнительных пиков, кроме пика примеси В, не должна превы-

шать 0.7 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.7 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %).

Примесь F. Не более 0.1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя метод внутренней нормализации.

Метилирующий раствор. 1 мл N,N-диметил-формамида диметилацетата Р и 1 мл пиридина Р доводят этилацетатом Р до объема 10 мл.

Испытуемый раствор. Около 50.0 мг субстанции помещают во флакон, растворяют в 1.0 мл этилацетата Р и добавляют 1 мл метилирующего раствора. Флакон герметично закрывают и нагревают в термостате при температуре 100 °С в течение 20 мин. После охлаждения реактивы испаряют при комнатной температуре под током азота. Полученный остаток растворяют в 5 мл этилацетата Р.

Раствор сравнения (а). 0.5 мг СО ГФ РК примеси F ибупрофена растворяют в этилацетате Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). Около 50.0 мг СО ГФ РК ибупрофена помещают во флакон, растворяют в 1.0 мл раствора сравнения (а) и добавляют 1 мл метилирующего раствора. Флакон герметично закрывают и нагревают в термостате при температуре 100 °С в течение 20 мин. После охлаждения реактивы испаряют при комнатной температуре под током азота. Полученный остаток растворяют в 5 мл этилацетата Р.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 25 м x 0.53 мм, покрытая слоем макрогела 20 000 Р толщиной 2 мкм;
- температура колонки 150 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 200 °С и 250 °С, соответственно;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 5.0 мл/мин.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b) и 1 мкл испытуемого раствора. Время хроматографирования должно в 2 раза превышать время удерживания ибупрофена.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное время удерживания пика примеси F ибупрофена (по отношению к ибупрофену) составляет около 1.5. Время удерживания ибупрофена около 17 мин.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более

10 мл⁻¹). 12 мл раствора S должны вы-
 ытывать испытание на тяжелые металлы. Раствор
 ытания готовят, используя стандартный раствор
 а (1 мл⁻¹ Pb²⁺), полученный разведением стан-
 ытного раствора свинца (100 мл⁻¹ Pb²⁺) P мета-
 ытом P.

Влага в массе при высушивании (2.2.32). Не
 ылее 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме
 ы фосфора(V) оксидом P.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.
 ысследование проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.50 г субстанции растворяют в 50 мл метанола
 P и титруют 0.1 M раствором натрия гидроксида
 ы красного окрашивания, используя в качестве ин-
 ыкатора 0.4 мл раствора фенолфталеина P1.

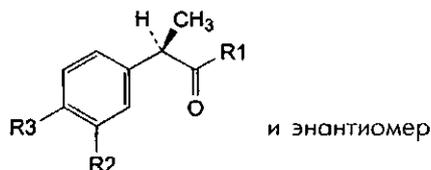
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида соответ-
 ывает 20.63 мг C₁₃H₁₈O₂.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: A, B, C, D, E.

Другие обнаруживаемые примеси: F, G, H, I, J,
 K, L, M, N, O, P, Q, R.

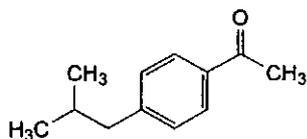


A. R1 = OH, R2 = CH₂-CH(CH₃)₂, R3 = H: (2R,3S)-2-
 [3-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота,

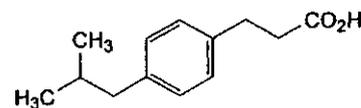
B. R1 = OH, R2 = H, R3 = [CH₂]₃-CH₃: (2R,3S)-2-(4-
 [3-метилфенил]пропановая кислота,

C. R1 = NH₂, R2 = H, R3 = CH₂-CH(CH₃)₂: (2R,3S)-2-[
 3-(2-метилпропил)фенил]пропанамид,

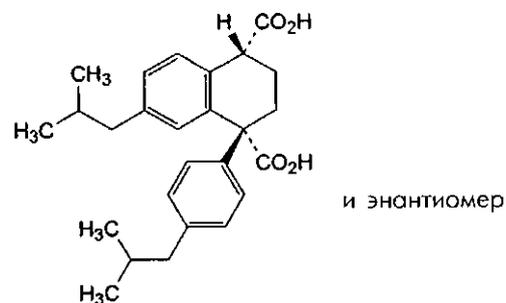
D. R1 = OH, R2 = H, R3 = CH₃: (2R,3S)-2-(4-
 [3-метилфенил]пропановая кислота,



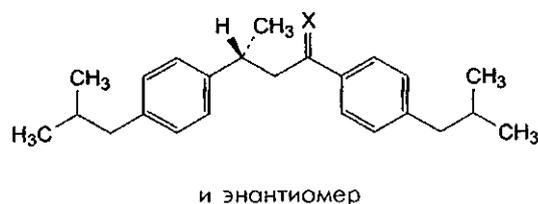
E. 1-[4-(2-метилпропил)фенил]этанон,



F. 3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота,

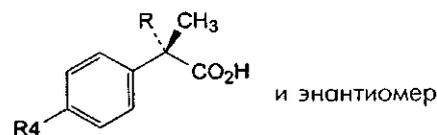


G. цис-7-(2-метилпропил)-1-[4-(2-метилпропил)
 фенил]-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1,4-
 дикарбоновая кислота,



H. X = O: (3R,5S)-1,3-бис[4-(2-метилпропил)фенил]
 бутан-1-он,

I. X = H₂: (3R,5S)-1,3-бис[4-(2-метилпропил)фенил]
 бутан,



J. R = H, R4 = CO-CH(CH₃)₂: (2R,3S)-2-[4-(2-
 метилпропанол)фенил]пропановая кислота,

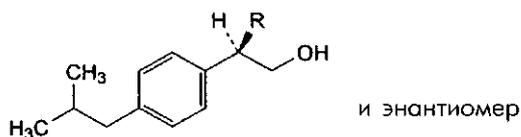
K. R = H, R4 = CHO: (2R,3S)-2-(4-формилфенил)про-
 пановая кислота,

L. R = H, R4 = CHOH-CH(CH₃)₂: 2-[4-(1-гидрокси-2-
 метилпропил)фенил]-пропановая кислота,

M. R = OH, R4 = CH₂-CH(CH₃)₂: (2R,3S)-2-гидрокси-
 2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота,

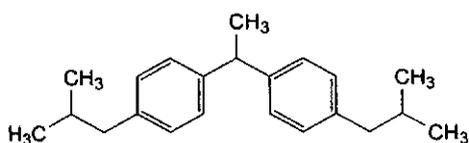
N. R = H, R4 = CH(CH₃)-C₂H₅: (2R,3S)-2-(4-этилфенил)
 пропановая кислота,

O. R = H, R4 = CH(CH₃)-C₂H₅: 2-[4-(1-
 метилпропил)фенил]пропановая кислота,



P. R = CH₃: (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]пропан-1-ол,

Q. R = H: 2-[4-(2-метилпропил)фенил]этанол,

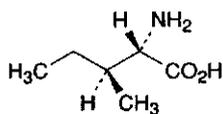


R. 1,1-бис[4-(2-метилпропил)фенил]этан.

ИЗОЛЕЙЦИН

Isoleucinum

ISOLEUCINE



C₆H₁₃NO₂

M_r 131.2

Изолейцин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (2*S*,3*S*)-2-амино-3-метилпентановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или пластинки белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

(Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, C.

Вторая идентификация: A, B, D.

A. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанному в разделе «Испытания».

B. 0.5 г субстанции растворяют в воде P и доводят

объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Полученный раствор вращает плоскость поляризации вправо.

C. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК изолейцина.

D. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в 1 M кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраску раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). α + 40.0 до + 43.0 в пересчете на сухое вещество. 1.0 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной P1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку с слоем силикагеля P.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в 0.1 M кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой P до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК изолейцина растворяют в 0.1 M кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой P до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК изолейцина и 10 мг СО ГФ РК валина растворяют в 0.1 M кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг изолейцина и 2 мкг валина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат

на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения Б (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и извлекают три раза метилизобутилкетонем *P*1, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кисло-

ты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 13.12 мг C₆H₁₃NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.5 до 7.0. 1.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

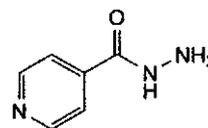
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ИЗОНИАЗИД

Isoniazidum

ISONIAZID



C₆H₇N₃O

M, 137.1

Изониазид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % пиридин-4-карбогидразида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Температура плавления (2.2.14). От 170 °С до 174 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК изониазида.

С. 0.1 г субстанции растворяют в воде Р и прибавляют 10 мл теплого раствора 10 г/л ванилина Р. После отстаивания протирают стеклянной палочкой о стенки пробирки, в которой проводится испытание; образуется желтый осадок. Перекристаллизовывают осадок из 5 мл этанола 70 % (об/об) Р и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученного осадка должна быть от 226 °С до 231 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

pH (2.2.3). От 6.0 до 8.0. Измеряют pH раствора S.

Гидразин и родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в смеси равных объемов ацетона Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг гидразина сульфата Р растворяют в 50 мл воды Р и доводят объем раствора ацетоном Р до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 0.2 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора смесью равных объемов ацетона Р и воды Р до 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0.25 мкг гидразина сульфата и 1 мкг изониазида) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода Р - ацетон Р - метанол Р - этилацетат Р (10:20:20:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.2 %).

Пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида Р1 и просматривают хроматограмму при дневном свете. На хроматограмме раствора сравнения должно появиться дополнительное пятно соответствующее гидразину.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее гидразину, не должно быть интенсивнее пятна гидразина на хроматограмме раствора сравнения (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (10 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %
Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

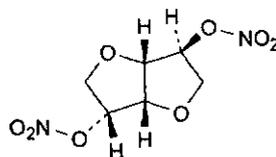
0.250 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 100 мл воды Р, 20 мл кислоты хлороводородной Р, 0.2 г калия бромида Р и 0.05 мл раствора метилового красного Р. Полученный раствор титруют 0.0167 М раствором калия бромата, прибавляя его по каплям и при постоянном перемешивании до исчезновения красной окраски.

1 мл 0.0167 М раствора калия бромата соответствует 3.429 мг С₆Н₇Н₃О₉.

ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ
РАЗБАВЛЕННЫЙ

Isosorbidi dinitras dilutus

ISOSORBIDE DINITRATE, DILUTED

C₆H₈N₂O₉M_r 236.1

Изосорбида динитрат разбавленный является сухой смесью изосорбида динитрата и «Лактозы моногидрата» или «Маннита». Содержит не менее 95.0 % и не более 105.0 % (м/м) от указанного на этикетке содержания 1,4:3,6-диангидро-D-глюкитола 2,5-динитрата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: неразбавленный изосорбида динитрат под воздействием удара или при нагревании может взрываться. Должны быть приняты необходимые меры предосторожности и следует работать только с очень небольшими его количествами.

СВОЙСТВА

Описание. Неразбавленный изосорбида динитрат представляет собой мелкий кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворимость изосорбида динитрата разбавленного зависит от разбавителя и его концентрации.

Неразбавленный изосорбида динитрат очень мало растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, C, D.*

Вторая идентификация: *B, C, D.*

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) остатка, полученного в испытании *D*, в дисках должен соответствовать спектру остатка, полученного аналогично субстанции с использованием *СО ГФ РК изосорбида динитрата*.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G P*.

Испытуемый раствор. Навеску субстанции, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл 96 % спирта *P* в течение 5 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. Навеску *СО ГФ РК изосорбида динитрата*, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл 96 % спирта *P* в течение 5 мин и фильтруют.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (10 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *метанол P - метилхлорид P (5:95)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в токе воздуха и опрыскивают свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом *P*. Выдерживают пла-

стинку в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

C. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G P*.

Испытуемый раствор. Навеску субстанции, соответствующую 0.10 г лактозы или маннита, встряхивают с 10 мл воды *P* и фильтруют при необходимости.

Раствор сравнения (a). 0.10 г лактозы *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 0.10 г маннита *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (c). Смешивают равные объемы растворов сравнения (a) и (b).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 1 мкл (10 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a), 1 мкл (10 мкг) раствора сравнения (b) и 1 мкл (5 мкг лактозы и 5 мкг маннита) раствора сравнения (c) и тщательно сушат. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *вода P - метанол P - кислота уксусная безводная P - этиленхлорид P (10:15:25:50)*. Точно отмеривают объемы компонентов указанной системы растворителей, так как небольшой избыток воды приводит к помутнению. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и тотчас повторно хроматографируют со свежей подвижной фазой. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха, опрыскивают раствором кислоты 4-аминобензойной *P* и сушат в потоке холодного воздуха до исчезновения запаха ацетона. Пластинку выдерживают при температуре 100 °С в течение 15 мин, охлаждают и опрыскивают раствором 2 г/л натрия перйодата *P*. Пластинку сушат в потоке холодного воздуха и снова выдерживают при температуре 100 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), если разбавителем является лактоза, или на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b), если разбавителем является маннит, соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если

на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

D. Навеску субстанции, соответствующую 25 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл ацетона *P* в течение 5 мин, полученный раствор фильтруют, упаривают досуха при температуре не выше 40 °С и остаток сушат над фосфора(V) оксидом *P* при давлении, не превышающем 0.7 кПа, в течение 16 ч. Температура плавления (2.2.14) остатка должна быть от 69 °С до 72 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Неорганические нитраты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *H P*.

Испытуемый раствор. Навеску субстанции, соответствующую 0.10 г изосорбида динитрата, встряхивают с 5 мл 96 % спирта *P* и фильтруют.

Раствор сравнения. 10 мг калия нитрата *P* растворяют в 1 мл воды *P* и доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислоты уксусная ледяная *P* - ацетон *P* - толуол *P* (15:30:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, тщательно сушат в потоке воздуха до полного исчезновения запаха кислоты уксусной и обильно опрыскивают пластинку свежеприготовленным раствором крахмала с калия йодидом *P*. Пластинку выдерживают в УФ-свете при длине волны 254 нм в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующее нитрат-иону, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (0.5 % в пересчете на калия нитрат).

Изосорбида 5-нитрат и изосорбида 2-нитрат. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение», изменяя следующее условие:

- детектирование при длине волны 210-215 нм.

При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков составляют: изосорбида динитрата - около 5 мин; изосорбида 2-нитрата - около 8 мин; изосорбида 5-нитрата - около 11 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (с). Чувствительность системы регулируют таким об-

разом, чтобы высота основного пика составляла не менее 20 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствор сравнения (е). Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (е) коэффициент разделения пиков изосорбида динитрата и изосорбида 2-нитрата составляет не менее 6.0.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора (а), раствора сравнения (с) и раствора сравнения (d). На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика изосорбида 2-нитрата не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); площадь пика изосорбида 5-нитрата не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.5 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). К навеске субстанции, соответствующей 25.0 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл подвижной фазы, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). К навеске СО ГФ РК изосорбида динитрата, соответствующей 25.0 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл подвижной фазы, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл. Полученный раствор фильтруют через подходящий мембранный фильтр.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мг СО ГФ РК изосорбида 2-нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл. 0.1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 10.0 мг СО ГФ РК изосорбида мононитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл. 0.1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (е). 5 мг СО ГФ РК изосорбида 2-нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 0.5 мг

раствора сравнения (а) и доводят объем раствора подвижной фазой до 10 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 250 мм х 4,6 мм, заполненная силикагелем аморфным метилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 10 мкм;
- подвижная фаза: этанол Р - триметилпентан Р (85:15);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствор сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Площади пиков на двух последовательных хроматограммах различаются не более чем на 1,0 %. Хроматографируют раствор сравнения (b) еще четыре раза и рассчитывают относительное стандартное отклонение из шести хроматограмм. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для основного пика не превышает 2,0 %.

Последовательно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора (b) и 20 мкл раствора сравнения (b).

Содержание изосорбида динитрата рассчитывают в процентах от указанного количества.

ХРАНЕНИЕ

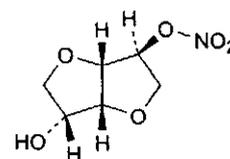
В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают содержание изосорбида динитрата в процентах.

ПРИМЕСИ

А. неорганические нитраты,



В. изосорбида 2-нитрат,

С. изосорбида мононитрат (изосорбида 5-нитрат).



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Й

Йод

Iodum

IODINE

I₂ M, 253.8

Йод содержит не менее 99.5 % и не более 100.5 % I.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллические пластинки или мелкие кристаллы серовато-фиолетового цвета с металлическим блеском.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте, мало растворим в глицерине, очень легко растворим в концентрированных растворах йодидов.

Медленно выветривается при комнатной температуре.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Нагревают несколько пластинок или кристаллов в пробирке; выделяются фиолетовые пары и образуется сине-черный кристаллический сублимат.

В. К насыщенному раствору субстанции добавляют *раствор крахмала Р*; появляется синее окрашивание. Полученный раствор нагревают до обесцвечивания. Окрашивание вновь появляется при охлаждении.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 3.0 г субстанции растирают с 20 мл *воды Р*, фильтруют, фильтр промывают *водой Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 30 мл. К полученному раствору добавляют 1 г *цинка порошка Р*; раствор обесцвечивается. Полученный раствор фильтруют, фильтр промывают *водой Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 40 мл.

Бромиды и хлориды. Не более 0.025 % (250 мл⁻¹). К 10 мл *раствора S* добавляют 3 мл *раствора аммиака Р* и 6 мл *раствора серебра нитрата Р2*. Фильтруют, промывают фильтр *водой Р* и

доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. К 10 мл полученного раствора добавляют 1.5 мл *кислоты азотной Р* и выдерживают в течение 1 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором из 10.75 мл *воды Р*, 0.25 мл 0.01 М *кислоты хлороводородной*, 0.2 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и 0.3 мл *раствора серебра нитрата Р2*.

Нелетучий остаток. 1.00 г субстанции нагревают в фарфоровой чашке на водяной бане до полного испарения йода, затем сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг (0.1 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции помещают в колбу, содержащую 1 г *калия йодида Р* и 2 мл *воды Р*, добавляют 1 мл *кислоты уксусной разбавленной Р*. После растворения к полученному раствору добавляют 50 мл *воды Р* и титруют 0.1 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора *раствор крахмала Р*.

1 мл 0.1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 12.69 мг I.



ЙОД

Прозрачность раствора (2.2.1). 1 г тонко измельченной субстанции растворяют в 25 мл раствора 100 г/л *натрия тиосульфата Р*. Полученный раствор должен быть прозрачным в сравнении с раствором 100 г/л *натрия тиосульфата Р*.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным в сравнении с раствором 100 г/л *натрия тиосульфата Р*.

К

КАЛИЯ АЦЕТАТ

Kalii acetas

POTASSIUM ACETATE

 $C_2H_3KO_2$ M_r 98.1

Калия ацетат содержит не менее 99.0 и не более 101.0 % $C_2H_3KO_2$ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Расплывается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

- а) Субстанция дает реакцию (а) на ацетаты (2.3.1).
- б) Субстанция дает реакцию (а) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 7.5 до 9.0. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Восстанавливающие вещества. 10 мл раствора S доводят водой P до объема 100 мл. К полученному раствору прибавляют 5 мл кислоты серной разбавленной P и 0.5 мл раствора 0.32 г/л калия перманганата P. Раствор перемешивают и осторожно кипятят в течение 5 мин; раствор должен сохранить розовое окрашивание.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 2.5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 7.5 мл раствора S доводят водой дистиллирован-

ной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Если субстанция предназначена для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации, она должна выдерживать испытание на алюминий. Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).

2.0 г субстанции растворяют в 50 мл воды P и прибавляют 5 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 P. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 1 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺) P, 5 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 P и 49 мл воды P. В качестве компенсационного раствора используют смесь 5 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 P и 50 мл воды P.

Железо (2.4.9). Не более 2·10⁻³ (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 4·10⁻⁴ % (4 млн⁻¹). 5.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺).

Натрий. Не более 0.5 %. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии (2.2.22, метод II).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят, используя стандартный раствор натрия (200 млн⁻¹ Na⁺), разбавленный при необходимости водой P.

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 589 нм.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

80.0 мг субстанции растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора нафтолбензеина P.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 9.81 мг $C_2H_3KO_2$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



Кальций (2.4.3). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 2 мл раствора S должны выдерживать испытание на кальций. Раствор сравнения готовят, используя 6 мл стандартного раствора кальция (10 млн⁻¹ Ca^{2+}) P и 9 мл воды дистиллированной P.

КАЛИЯ БРОМИД

Kalii bromidum

POTASSIUM BROMIDE

KBr M, 119.0

Калия бромид содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % KBr в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и глицерине, мало растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция дает реакцию [a] на бромиды (2.3.1).

B. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раство-

ра S прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего P1; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 М кислоты хлороводородной или 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Броматы. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора крахмала P, 0.1 мл раствора 100 г/л калия йодида P и 0.25 мл 0.5 М раствора кислоты серной. Полученный раствор выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте; не должно появляться синее или фиолетовое окрашивание.

Хлориды. Не более 0.6 %. 1.000 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты азотной разбавленной P в конической колбе, добавляют 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного P и нагревают на водяной бане до обесцвечивания раствора. Стенки колбы ополаскивают небольшим количеством воды P и колбу нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Охлаждают и доводят объем раствора водой P до 50 мл. К полученному раствору добавляют 5.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата и 1 мл дибутилфталата P, встряхивают и титруют 0.1 М раствором аммония тиоционата, используя в качестве индикатора 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2. На титрование должно быть затрачено не более 1.7 мл 0.1 М раствора серебра нитрата. Объем израсходованного 0.1 М раствора серебра нитрата используют в расчетах в разделе «Количественное определение». Параллельно проводят контрольный опыт.

Йодиды. К 5 мл раствора S прибавляют 0.15 мл раствора железа(III) хлорида P1, 2 мл метиленхлорида P, встряхивают и оставляют до расслоения; нижний слой должен быть бесцветным (2.2.2, метод I).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочно-земельные металлы (2.4.7). Не более 0.02 (200 млн⁻¹), в пересчете на Ca. 10.0 г субстанции должны выдерживать испытание на магний и щелочно-земельные металлы. Объем 0.01 М раствора натрия эдетата не должен превышать 5.0 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) P.

Ветеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2000 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора добавляют 50 мл воды *P*, 5 мл кислоты азотной разбавленной *P*, 25.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата *P*. Полученный раствор встряхивают и титруют 0.1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P2*, интенсивно встряхивая до конечной точки титрования.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 11.90 мг KBr.

Содержание KBr в процентах рассчитывают по формуле:

$$a - 3.357 b,$$

где

a - содержание KBr и KCl, полученное при количественном определении в процентах, в пересчете на KBr,

b - содержание Cl⁻, полученное в испытании «Хлориды», в процентах.



Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды дистиллированной *P* и 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 5 мл раствора *S* и 6 мл воды дистиллированной *P*.

Испытание «Хлориды» рекомендуется проводить по приведенной ниже методике.

Хлориды. Не более 0.6 %. 1.000 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты азотной разбавленной *P* в конической колбе, прибавляют 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного *P* и колбу нагревают на водяной бане до обесцвечивания раствора. Стенки колбы ополаскивают небольшим количеством воды *P* и нагревают на водя-

ной бане в течение 15 мин. Охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 50 мл. К полученному раствору прибавляют 5.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата и 1 мл дибутилфталата *P*, встряхивают и титруют 0.1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P2*. На титрование должно быть израсходовано не более 1.7 мл 0.1 М раствора серебра нитрата.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 3.545 мг Cl⁻.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание Cl⁻ в процентах, полученное в данном испытании, используют в расчетах в разделе «Количественное определение».

КАЛИЯ ГИДРОКСИД

Kalii hydroxidum

POTASSIUM HYDROXIDE

КОН

M, 56.11

Калия гидроксид содержит не менее 85.0 % и не более 100.5 % смеси щелочей в пересчете на КОН.

СВОЙСТВА

Описание. Твердая кристаллическая масса белого цвета в виде палочек, пластинок или бесформенных кусочков. Расплывается на воздухе. Гигроскопичен. Поглощает углерода диоксид.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и глицерине, легко растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P* (полученный раствор используют также при идентификации **B**). 1 мл раствора доводят водой *P* до объема 100 мл. pH (2.2.3) полученного раствора должен быть не менее 10.5.

B. 1 мл исходного раствора, приготовленного в испытании **A**, дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 2.5 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P*. К полученному раствору осторожно, при охлаждении добавляют 2 мл кислоты азотной *P* и доводят объем раствора кислотой азотной разбавленной *P* до 25 мл.

Раствор S2. 10.0 г субстанции растворяют в

15 мл воды дистиллированной *P*. К полученному раствору осторожно, при охлаждении, добавляют 12 мл кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора кислотой хлороводородной разбавленной *P* до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод III). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Карбонаты. Не более 2.0 % в пересчете на K_2CO_3 . Испытание проводят в соответствии с указаниями в разделе «Количественное определение».

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 10 мл раствора S1 доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Фосфаты (2.4.11). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S1 доводят водой *P* до объема 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

Сульфаты (2.4.13). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 15 мл раствора S2 должны выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Если субстанция предназначена для производства растворов для гемодиализа, она должна выдерживать испытание на алюминий. Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹).

20 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 1 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al^{3+}) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве компенсационного раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} (10 млн⁻¹). 5 мл раствора S2 доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Натрий. Не более 1.0 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P*, прибавляют 5 мл кислоты серной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят, используя стандартный раствор натрия (200 млн⁻¹ Na^+) *P*, разбавленный при необходимости водой *P*.

Величину поглощения полученных растворов измеряют при длине волны 589 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым натриевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S2 доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. К полученному раствору добавляют 25 мл свежеприготовленного раствора бария хлорида *P1* и 0.3 мл раствора фенолфталеина *P*. Добавляют медленно, при перемешивании 25.0 мл 1 М кислоты хлороводородной *P* и продолжают титрование 1 М кислотой хлороводородной *P* до обесцвечивания розового окрашивания.

Затем добавляют 0.3 мл раствора бромфенолового синего *P* и продолжают титрование 1 М кислотой хлороводородной до перехода окрашивания от фиолетово-синего до желтого.

1 мл 1 М кислоты хлороводородной, израсходованной во второй части титрования, соответствует 69.11 мг K_2CO_3 .

1 мл 1 М кислоты хлороводородной, израсходованной от начала до конца титрования, соответствует 56.11 мг смеси щелочей в пересчете на КОН.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом неметаллическом контейнере.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:
- субстанция пригодна для производства растворов для гемодиализа.

КАЛИЯ ДИГИДРОФОСФАТ

Kalii dihydrogenophosphas

POTASSIUM DIHYDROGEN PHOSPHATE

KH_2PO_4

M_r 136.1

Калия дигидрофосфат содержит не менее 98.0 %.

не более 100.5 % K_2HPO_4 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабую реакцию (2.2.4).

B Раствор S дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

C 2.5 мл раствора S дают реакцию (b) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.2 до 4.5. К 5 мл раствора S добавляют 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, P.

Восстанавливающие вещества. К 5 мл раствора S добавляют 5 мл кислоты серной разбавленной P, 0.25 мл 0.02 M раствора калия перманганата P и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен оставаться слабо-розовым.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 2.5 мл раствора S добавляют 15 мл воды P. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). К 5 мл раствора S добавляют 0.5 мл кислоты хлорозодородной P и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо.

Натрий. Не более 0.1 %, если субстанция пред-

назначена для производства лекарственных средств парентерального применения. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (2.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения. 0.5084 г натрия хлорида P, предварительно высушенного при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 3 ч, растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл (200 мкг/мл Na^+). Разводят при необходимости.

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 589 нм.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 125 °C до 130 °C.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и титруют свободным от карбонатов 1 M раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 0.1361 мг K_2HPO_4 .

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

КАЛИЯ ЙОДИД

Kalii iodidum

POTASSIUM IODIDE

KI

M_r 166.0

Калия йодид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % KI в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на йодиды (2.3.1).

В. Раствор *S* дает реакции на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор *S*. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Щелочность. К 12.5 мл раствора *S* добавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной *P*.

Йодаты. К 10 мл раствора *S* добавляют 0.25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, *P*, 0.2 мл кислоты серной разбавленной *P* и выдерживают в течение 2 мин в защищенном от света месте; не должно появляться синее окрашивание.

Сульфаты (2.4.13). Не более $15 \cdot 10^{-3}$ % (150 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тиосульфаты. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора крахмала *P* и 0.1 мл 0.005 *M* раствора йода; появляется синее окрашивание.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.500 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят

объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора добавляют 40 мл кислоты хлороводородной *P* и титруют 0.05 *M* раствором калия йодата до изменения окраски от красной до желтой. Затем добавляют 5 мл хлороформа *P* и продолжают титрование, интенсивно встряхивая, до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0.05 *M* раствора калия йодата соответствует 16.60 мг KI .

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и 1 мл раствора 160 г/л кислоты серной *P*; раствор должен оставаться прозрачным в течение 15 мин.

Цианиды. К 5 мл раствора *S* прибавляют 0.25 мл свежеприготовленного раствора 3 г железа(III) сульфата *P* в смеси 3 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и 3 мл раствора 160 г/л кислоты серной *P*. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл раствора 30 г/л железа(III) хлорида *P*, 1 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, слегка нагревают раствор после подкисления кислотой хлороводородной *P1* не должен окрашиваться в синий цвет.

Нитраты. К 1 г субстанции прибавляют 5 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, 0.5 г цинка *P*, 0.5 г железа *P* и нагревают. Влажная красная лакмусовая бумага *P* в парах жидкости не должна окрашиваться в синий цвет.

КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТ

Kalii permanganas

POTASSIUM PERMANGANATE

$KMnO_4$

M, 158.0

Калия перманганат содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % $KMnO_4$.

СВОЙСТВА

Описание. Гранулированный порошок темно-фиолетового или коричнево-черного цвета или кристаллы темно-фиолетового или почти черного цвета, обычно с металлическим блеском.

Растворимость. Растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде.

Разлагается при взаимодействии с некоторыми органическими веществами.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Около 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды *P*, добавляют 1 мл 96 % спирта *P* и 0.3 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*; наблюдается зеленое окрашивание. Полученный раствор нагревают до кипения; образуется темно-коричневый осадок.

Б. Смесь, полученную в испытании А, фильтруют. Полученный фильтрат дает реакцию (b) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.75 г субстанции растворяют в 25 мл воды дистиллированной *P*, прибавляют 3 мл 96 % спирта *P* и кипятят в течение 2 - 3 мин. Полученный раствор охлаждают, доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 30 мл и фильтруют.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Вещества, нерастворимые в воде. 0.5 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P* и нагревают до кипения. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16). Фильтр промывают водой *P* до бесцветного фильтрата и собирают остаток на фильтре. Масса остатка, высушенного при температуре от 100 °С до 105 °С, не должна превышать 5 мг (1.0 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). 12 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

300 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды *P*, 1 г калия йодида *P* и 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*. Выделившийся йод

титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0.1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3.160 мг KMnO_4 .



При взаимодействии с некоторыми органическими веществами или легко окисляющимися веществами может произойти взрыв.

КАЛИЙ ХЛОРИД

Kalii chloridum

POTASSIUM CHLORIDE

KCl

M, 74.6

Калий хлорид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % KCl в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакции на хлориды (2.3.1).

В. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 50 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *PI*; окрашивание раствора должно измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 М

кислоты хлороводородной *P* или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Бромиды. Не более 0.1 %. 1.0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 50 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 2.0 мл раствора фенолового красного *P2*, 1.0 мл раствора хлорамина *P1* и сразу перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют 0.15 мл 0.1 *M* раствора натрия тиосульфата, перемешивают и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 590 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования 5 мл раствора 3.0 г/л калия бромида *P*. В качестве компенсационного раствора используют воду *P*.

Йодиды. 5 г субстанции увлажняют, добавляя каплями свежеприготовленную смесь 0.15 мл раствора натрия нитрита *P*, 2 мл 0.5 *M* раствора кислоты серной, 25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, *P* и 25 мл воды *P*. Через 5 мин просматривают при дневном свете; не должно появляться синее окрашивание.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Барий. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды дистиллированной *P* и 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 5 мл раствора *S* и 6 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ *Pb*²⁺) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочноземельные металлы (2.4.7). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹) в пересчете на Са. 10.0 г субстанции должны выдерживать испытание на магний и щелочноземельные металлы (используют 0.15 г растертой в порошок индикаторной смеси протравного черного 11 *P*). Объем израсходованного 0.01 *M* раствора натрия эдетата не должен превышать 5.0 мл.

Натрий. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентераль-

ного применения или растворов для гемодиализа она должна выдерживать испытание на натрий. Не более 0.1 %. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии (2.2.22, метод *Л*).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят соответствующими разведениями раствора, приготовленного следующим образом: 0.5084 г натрия хлорида *P*, предварительно высушенного при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч, растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл (200 мкг/мл *Na*⁺).

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 589 нм.

Алюминий (2.4.17). Если субстанция предназначена для производства растворов для гемодиализа она должна выдерживать испытание на алюминий. Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).

4 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ *Al*³⁺) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве компенсационного раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.300 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл воды *P*, 5 мл кислоты азотной разбавленной *P*, 25 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата *P*. Полученный раствор встряхивают и титруют 0.1 *M* раствором аммония тиоционата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P2*, интенсивно встряхивая до конечной точки титрования.

1 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата соответствует 7.46 мг *KCl*.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения;

- субстанция пригодна для производства растворов для гемодиализа.

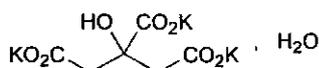


Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10^{-4} % (1 млн^{-1}). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

КАЛИЯ ЦИТРАТ

Kalii citras

POTASSIUM CITRATE



$\text{C}_7\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$

M_r 324.4

Калия цитрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % трикалия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Гранулированный порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичный.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 4 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию на цитраты (2.3.1).

В. 0.5 мл раствора S дают реакцию (b) на калий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P; окрашивание раствора должно измениться при добавлении не более 0.2 мл 0.1 M кислоты хлороводородной или 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Легко обугливающиеся вещества. К 0.20 г растертой в порошок субстанции прибавляют 10 мл кислоты серной P; нагревают на водяной бане при температуре 90 ± 1 °C в течение 60 мин и быстро охлаждают. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₂ или GY₂ (2.2.2, метод II).

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн^{-1}). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Оксалаты. Не более 0.03 % (300 млн^{-1}). 0.50 г субстанции растворяют в 4 мл воды P, добавляют 3 мл кислоты хлороводородной P, 1 г цинка P гранулированного и нагревают на водяной бане в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин, жидкость сливают в пробирку, содержащую 0.25 мл раствора 10 г/л фенолгидразина гидрохлорида P и нагревают до кипения. Быстро охлаждают, помещают в мерный цилиндр, добавляют равный объем кислоты хлороводородной P и 0.25 мл раствора калия феррицианида P, взбалтывают и выдерживают в течение 30 мин. Розовая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования 4 мл раствора 0.05 г/л кислоты щавелевой P.

Сульфаты (2.4.13). Не более $15 \cdot 10^{-3}$ % (150 млн^{-1}). К 10 мл раствора S добавляют 2 мл кислоты хлороводородной P1 и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн^{-1}). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн^{-1} Pb²⁺) P.

Натрий. Не более 0.3 %. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (2.2.22, метод II).

Испытуемый раствор. К 10 мл раствора S добавляют 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 100 мл.

Растворы сравнения. Готовят соответствующими разведениями раствора натрия хлорида P (1 мг/мл Na⁺) водой дистиллированной P.

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 589 нм.

Вода (2.5.12). От 4.0 % до 7.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом. После добавления субстанции перед титрованием смесь перемешивают в течение 15 мин.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной *P*, нагревая до температуры около 50 °С. Полученный раствор охлаждают и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной *P* до зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.25 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 10.21 мг $C_6H_5K_3O_7$.

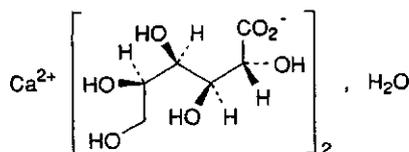
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ

Calcii gluconas

CALCIUM GLUCONATE



$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

M_r 448.4

Кальция глюконат содержит не менее 98.5 % и не более 102.0 % кальция D-глюконата моногидрата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический или гранулированный порошок белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в 1 мл воды *P*, при необходимости нагревая на водяной бане при температуре 60 °С.

Раствор сравнения. 20 мг СО ГФ РК кальция глюконата растворяют в 1 мл воды *P*, при необходи-

мости нагревая на водяной бане при температуре 60 °С.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (100 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный *P* - этилацетат *P* - вода *P* - 96 % спирт *P* (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100 °С в течение 20 мин. Затем пластинку охлаждают и опрыскивают раствором 50 г/л калия дихромата *P* в растворе 40 % (м/м) кислоты серной *P*. Через 5 мин хроматограмму просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения соответствующее ему по величине и окраске.

B. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции с кальций (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор *S*. 1.0 г субстанции растворяют в воде *P*, нагретой до температуры 60 °С, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* при температуре 60 °С не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора *S* после охлаждения не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Органические примеси и кислота борная

0.5 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, предварительно промытую кислотой серной *P*, и охлаждают ее на ледяной бане. Прибавляют 2 мл охлажденной кислоты серной *P* и перемешивают; не должно появляться желтое или коричневое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора хромотропа II В *P*; появляется сине-оливковое окрашивание, которое не должно переходить в темно-синее. Окраска полученной смеси не должна быть интенсивнее окраски смеси 1 мл раствора хромотропа II В *P* и 2 мл охлажденной кислоты серной *P*.

Сахароза и восстанавливающие сахара

0.5 г субстанции растворяют в смеси 2 мл кислоты хлороводородной *P1* и 10 мл воды *P*. Кипятят в течение 5 мин, затем охлаждают, прибавляют 10 мл раствора натрия карбоната *P* и выдерживают. Затем доводят объем раствора водой *P* до 25 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 2 мл раствора медно-тартратного *P* и кипятят в течение

1 мин, полученный раствор выдерживают в течение 2 мин; не должен образовываться красный осадок.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 12.5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 10.0 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 10 мл кислоты уксусной P и 90 мл воды дистиллированной P. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 0.01 % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Субстанцию постепенно и осторожно нагревают до полного преобразования в белую массу и прокаливают. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Магний и щелочные металлы. 1.00 г субстанции растворяют в 100 мл кипящей воды P, добавляют 10 мл раствора аммония хлорида P, 1 мл раствора аммиака P и по каплям 50 мл горячего раствора аммония оксалата P. Полученный раствор выдерживают в течение 4 ч, затем доводят объем раствора водой P до 200 мл и фильтруют. 100 мл фильтрата упаривают досуха и прокаливают. Масса остатка не должна превышать 2 мг (0.4 %).

Микробиологическая чистота (2.6.12). Определение проводят методом прямого посева. В 1 г субстанции допускается наличие не более 10³ микроорганизмов (бактерий и грибов суммарно).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.5000 г субстанции растворяют в 20 мл горячей воды P, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 300 мл. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 M раствора натрия эдетата соответствует 44.84 мг C₁₂H₂₂CaO₁₄·H₂O.

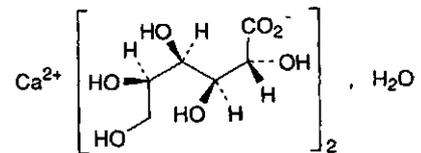


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Calcii gluconas ad iniectionabile

CALCIUM GLUCONATE
FOR INJECTION



C₁₂H₂₂CaO₁₄·H₂O

M, 448.4

Кальция глюконат для инъекций содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % кальция D-глюконата моногидрата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический или гранулированный порошок белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в 1 мл воды P, при необходимости нагревая на водяной бане при температуре 60 °С.

Раствор сравнения. 20 мг СО ГФ РК кальция глюконата растворяют в 1 мл воды P, при необходимости нагревая на водяной бане при температуре 60 °С.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (100 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный P - этилацетат P - вода P - 96 % спирт P (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100 °С в течение 20 мин. Затем пластинку охлаждают и опрыскивают раствором 50 г/л калия дихромата P в 40 % (м/м) растворе кислоты серной P. Через 5 мин хроматограмму просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

В. Около 20 мг субстанции дают реакцию (b) на кальций (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 10.0 г субстанции прибавляют 90 мл кипящей воды дистиллированной Р и кипятят при перемешивании в течение не более 10 с до полного растворения. Затем доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S при температуре 60 °С не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₇.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S после охлаждения не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

pH (2.2.3). От 6.4 до 8.3. 1.0 г субстанции растворяют, нагревая на водяной бане, в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р.

Органические примеси и кислота борная. 0.5 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, предварительно промытую кислотой серной Р, и охлаждают ее на ледяной бане. Прибавляют 2 мл охлажденной кислоты серной Р и перемешивают; не должно появляться желтое или коричневое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора хромотропа II В Р; появляется фиолетовое окрашивание, которое не должно переходить в темно-синее. Окраску полученной смеси сравнивают со смесью 1 мл раствора хромотропа II В Р и 2 мл охлажденной кислоты серной Р.

Оксалаты. Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде для хроматографии Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения. 1.00 г субстанции растворяют в воде для хроматографии Р, прибавляют 0.5 мл раствора 0.152 г/л натрия оксалата Р в воде для хроматографии Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с кондуктометрическим детектором в следующих условиях:

- защитная колонка размером 30 мм х 4 мм, заполненная подходящей сильной анионообменной смолой с размером частиц от 30 мкм до 50 мкм;
- две колонки, каждая размером 0.25 м х 4 мм, заполненные подходящей сильной анионообменной смолой с размером частиц от 30 мкм до 50 мкм;
- микромембранная анион-подавляющая колонка, соединенная последовательно с предколонкой и аналитическими колонками; анион-подавляющая

колонка снабжена устройством, позволяющим пропускать раствор для регенерации подавляющей колонки в направлении, противоположном направлению движения подвижной фазы со скоростью 4 мл/мин;

- подвижная фаза: 0.212 г натрия карбоната безводного Р и 63 мг натрия гидрокарбоната Р растворяют в воде для хроматографии Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл;

- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;

- раствор для регенерации подавляющей колонки: раствор 1.23 г/л кислоты серной Р в воде для хроматографии Р.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения пять раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика оксалата не превышает 2.0 %.

Попеременно хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения, получая не менее трех хроматограмм.

Содержание оксалата (X) в млн⁻¹ вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_T \cdot 50}{S_R - S_T},$$

где

S_T - площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_R - площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

Сахароза и восстанавливающие сахара.

0.5 г субстанции растворяют в смеси 2 мл кислоты хлороводородной Р1 и 10 мл воды Р. Кипятят в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 10 мл раствора натрия карбоната Р и выдерживают в течение 10 мин. Затем доводят объем раствора водой Р до 25 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 2 мл раствора медно-тарtratного Р и кипятят в течение 1 мин, полученный раствор выдерживают в течение 2 мин; не должен образовываться красный осадок.

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). К 10 мл предварительно профильтрованного раствора S прибавляют 5 мл воды Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Фосфаты (2.4.11). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

Сульфаты (2.4.13). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 15 мл предварительно профильтрованного раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят, используя 7.5 мл стандартного раствора сульфата (10 млн⁻¹ SO₄²⁻) Р и 7.5 мл воды дистиллированной Р.

Железо. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. 2.0 г субстанции помещают в колбу из политетрафторэтилена вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл кислоты азотной Р, кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р и опять упаривают почти досуха. Обработку раствором водорода пероксида повторяют до получения прозрачного раствора. Полученный раствор с помощью 2 мл кислоты азотной Р переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора кислотой хлороводородной разбавленной Р до метки. Компенсационный раствор готовят аналогично испытуемому раствору, используя 0.65 г кальция хлорида Р1 вместо субстанции.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора железа (20 млн⁻¹ Fe³⁺) Р кислотой хлороводородной разбавленной Р.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 248.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Учет неселективного поглощения проводят с помощью дейтериевой лампы.

Магний и щелочные металлы. К 0.50 г субстанции прибавляют смесь 1.0 мл кислоты уксусной разбавленной Р и 10.0 мл воды Р и тотчас кипятят при перемешивании до полного растворения. К кипящему раствору прибавляют 5.0 мл раствора аммония оксалата Р и выдерживают в течение 6 ч. Затем фильтруют через стеклянный фильтр (1.6) в сарфаровый тигель, фильтрат осторожно упаривают досуха и прокаливают. Масса остатка не должна превышать 2 мг (0.4 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 167 ЭЕ в 1 г.

Микробиологическая чистота (2.6.12). Определение проводят методом прямого посева. В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^2 микроорганизмов (бактерий и грибов суммарно). Не

допускается наличие *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.350 г субстанции растворяют в 20 мл горячей воды Р, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 300 мл. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11), используя 50 мг индикаторной смеси кислоты кальконкарбоновой Р.

1 мл раствора натрия эдетата соответствует 44.84 мг C₁₂H₂₂CaO₁₄·H₂O.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вместо испытания «Бактериальные эндотоксины» допускается испытание «Пирогены» (2.6.8).

КАЛЬЦИЯ КАРБОНАТ

Calcii carbonas

CALCIUM CARBONATE

CaCO₃

M, 100.1

Кальция карбонат содержит не менее 98.5 % и не более 100.5 % CaCO₃ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

В. 0.2 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дают реакции на кальций (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в 80 мл кислоты уксусной разбавленной Р. После прекра-

щения выделения пузырьков газа раствор кипятят в течение 2 мин, охлаждают, доводят объем кислоты уксусной разбавленной *P* до 100 мл, при необходимости фильтруют через стеклянный фильтр.

Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной. Осадок, полученный при приготовлении раствора *S*, промывают четырьмя порциями, по 5 мл каждая, горячей воды *P* и сушат при температуре 100-105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 10 мг (0.2 %).

Хлориды (2.4.4). Не более $33 \cdot 10^{-3}$ % (330 млн⁻¹). 3 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.25 %. 1.2 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $4 \cdot 10^{-4}$ % (4 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 10 мл раствора *S* добавляют 10 мл раствора кальция сульфата *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора *S* и 10 мл воды дистиллированной *P*.

Железо (2.4.9). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции растворяют в 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочные металлы. Не более 1.5 %. 1.0 г субстанции растворяют в 12 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, кипятят раствор в течение 2 мин и добавляют 20 мл воды *P*, 1 г аммония хлорида *P*, 0.1 мл раствора метилового красного *P*. К полученному раствору добавляют раствор аммиака разбавленного *P1* до изменения окраски индикатора и еще 2 мл дополнительно, нагревают до кипения и в кипящий раствор добавляют 50 мл горячего раствора аммония оксалата *P*. Выдерживают в течение 4 ч, доводят объем раствора водой *P* до 100 мл и фильтруют через подходящий фильтр. К 50 мл фильтрата добавляют 0.25 мл кислоты серной *P*, выпаривают досуха на водяной бане и сжигают до постоянной массы при температуре 600 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 7.5 мг.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 200 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

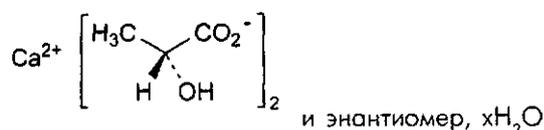
0.150 г субстанции растворяют в смеси 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и 20 мл воды *P*, кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 50 мл. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 10.01 мг CaCO₃.

КАЛЬЦИЯ ЛАКТАТА ПЕНТАГИДРАТ

Calcii lactas pentahydricus

CALCIUM LACTATE PENTAHYDRATE



C₆H₁₀CaO₈·5H₂O

M, 308.3

Кальция лактата пентагидрат содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % кальция бис(2-гидроксипропаноата) или смесь кальция (2*R*)-, (2*S*)- (2*RS*)-2-гидроксипропаноатов пентагидратов в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический или гранулированный порошок белого или почти белого цвета. Слегка впитывающийся.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна выдерживать требование испытания «Потеря в массе при высушивании».

В. Субстанция дает реакцию на лактаты (2.3.1).

С. Субстанция дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 7.1 г (5.0 г в пересчете на сухое вещество) субстанции растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, охлаж-

и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора *S* не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P* и 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной; раствор бесцветный. Розовое окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 2.0 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.04 % (400 млн⁻¹). 7.5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Барий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора *S* и 1 мл воды дистиллированной *P*.

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 4 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний и соли щелочных металлов. Не более 1 %. К 20 мл раствора *S* прибавляют 20 мл воды *P*, 2 г аммония хлорида *P*, 2 мл раствора аммиака разбавленного *P1*. Полученный раствор нагревают до кипения и в кипящий раствор добавляют 40 мл горячего раствора аммония оксалата *P*. Выдерживают в течение 4 ч, доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл и фильтруют. К 50.0 мл фильтрата добавляют 0.5 мл кислоты серной *P*. Выпаривают досуха и сжигают до постоянной массы при температуре 600 ± 50 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 5 мг.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). Количество субстанции, эквивалентное 2.0 г сухого вещества, растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не менее 22.0 % и не более 27.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 125 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количество субстанции, эквивалентное 0.200 г сухой субстанции, растворяют в воде *P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 300 мл. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 21.82 мг C₈H₁₀CaO₆.



Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). 1 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

КАЛЬЦИЯ СТЕАРАТ

Calcii stearas

CALCIUM STEARATE

Кальция стеарат представляет собой смесь кальциевых солей различных жирных кислот, состоящих в основном из кислоты стеариновой [(C₁₇H₃₅COO)₂Ca; *M*, 607] и кислоты пальмитиновой [(C₁₅H₃₁COO)₂Ca; *M*, 550.9] с незначительной частью других жирных кислот. Субстанция содержит не менее 6.4 % и не более 7.4 % Ca (*A*, 40.08) в пересчете на сухое вещество. Жирнокислотная часть субстанции содержит не менее 40.0 % кислоты стеариновой и не менее 90 % в сумме кислот стеариновой и пальмитиновой.

СВОЙСТВА

Описание. Тонкий кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде и 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *C, D*.

Вторая идентификация: *A, B, D*.

A. Температура затвердевания (2.2.18) остатка, полученного при приготовлении раствора *S* в соответ-

ствии с указаниями в разделе «Испытания», должна быть не ниже 53 °С.

В. Кислотное число жирных кислот (2.5.1) должно быть от 195 до 210. Определение проводят из 0.200 г остатка, полученного при приготовлении раствора S, растворением в 25 мл предписанной смеси растворителей.

С. Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении состава жирных кислот, должны приблизительно совпадать с временами удерживания основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

Д. 5 мл раствора S нейтрализуют раствором натрия гидроксида концентрированным P по красной лакмусовой бумаге P. Полученный раствор дает реакцию (b) на кальций (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 5.0 г субстанции прибавляют 50 мл эфира, свободного от пероксидов, P, 20 мл кислоты азотной разбавленной P и 20 мл воды дистиллированной P. Кипятят с обратным холодильником до полного растворения, охлаждают. Отделяют водный слой в делительной воронке, эфирный слой встряхивают с двумя порциями, по 5 мл каждая, воды дистиллированной P. Объединенные водные слои промывают 15 мл эфира, свободного от пероксидов, P. Объем водного слоя доводят водой дистиллированной P до 50 мл (раствор S). Эфирный слой упаривают досуха, остаток сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и сохраняют для проведения идентификации А и В.

Кислотность или щелочность. К 1.0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углекислого диоксида, P и кипятят, непрерывно помешивая, в течение 1 мин, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0.05 мл раствора бромтиолового синего P1. Окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.5 мл 0.01 M кислоты хлороводородной или 0.01 M раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.1 %. 0.5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.3 %. 0.5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Кадмий. Не более $3 \cdot 10^{-4}$ % (3 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции помещают в политетрафторэтиленовую ампулу, прибавляют 0.5 мл смеси кислоты хлороводородной P и кислоты азотной, свободной от свинца и кадмия P (1:5), запаивают и выдерживают при температуре 170 °С в течение 5 ч, охлаждают. Остаток растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят, используя стандартный раствор кадмия (10 млн⁻¹ Cd²⁺) P, при необходимости разбавляя его 1 % (об/об) кислотой хлороводородной P.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь.

Свинец. Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для испытания «Кадмий».

Растворы сравнения. Готовят, используя стандартный раствор свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P, при необходимости разбавляя его водой P.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 283.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь. Можно использовать длину волны 217.0 нм в зависимости от аппаратуры.

Никель. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для испытания «Кадмий».

Растворы сравнения. Готовят, используя стандартный раствор никеля (10 млн⁻¹ Ni²⁺) P, при необходимости разбавляя его водой P.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 232.0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым никелевым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 6.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

Микробиологическая чистота. Определение проводят методом посева на чашки (2.6.12). В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^3 аэробных микроорганизмов. Субстанция должна выдерживать испытание на *Escherichia coli* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод. 0.500 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл смеси равных объемов бутанола *P* и этанола *P*, 5 мл раствора аммиака концентрированного *P*, 5 мл буферного раствора аммония хлорида с pH 7.0, 30.0 мл 0.1 М раствора натрия эдетата и 10 мг индикаторной смеси протравного черной *P*. Нагревают при температуре 45-50 °С до образования прозрачного раствора. Охлаждают и титруют 0.1 М раствором цинка сульфата до изменения голубой окраски раствора на фиолетовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 100.8 мг Са.

Состав жирных кислот. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции помещают в коническую колбу, снабженную обратным холодильником, растворяют в 5 мл раствора бора в метаноле *P*, кипятят в течение 10 мин. Прибавляют 4 мл гептана *P* через холодильник и снова кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают. Добавляют 20 мл раствора натрия хлорида насыщенного *P*, встряхивают и оставляют до разделения слоев. Около 2 мл органического слоя сушат над 0.2 г натрия сульфата безводного *P*. 1.0 мл полученного раствора доводят этанол *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо субстанции 50.0 мг СО ГФ РК кислоты пальмитиновой и 50.0 мг СО ГФ РК кислоты стеариновой.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогала 20 000 *P* толщиной 1.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 2.4 мл/мин;
- температура колонки:

Время (мин)	Температура (°С)	Скорость повышения температуры (°С/мин)	Примечание
0 - 2	70	-	изотермический режим
2 - 36	70 → 240	5	линейный градиент
36 - 41	240	-	изотермический режим

- температура блока ввода проб 220 °С;
- температура детектора 260 °С.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения. При хроматографировании в указанных условиях относительное время удерживания пика метилпальмитата к пику метилстеарата должно быть около 0.88. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков метилстеарата и метилпальмитата составляет не менее 5.0.

Хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора. Рассчитывают процентное содержание кислоты стеариновой и кислоты пальмитиновой от суммы площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора, исключая пики растворителей.

КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА ГЕКСАГИДРАТ

Calcii chloridum hexahydricum

CALCIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

CaCl₂·6H₂O

M, 219.1

Кальция хлорида гексагидрат содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % CaCl₂·6H₂O.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллическая масса белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Затвердевает при температуре около 29 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

B. Субстанция дает реакции на кальций (2.3.1).

C. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 15.0 г субстанции растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска

раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Кислотность или щелочность. К 10 мл свежеприготовленного раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P*. Если раствор окрашивается в красный цвет, то должен обесцвечиваться при добавлении не более 0.2 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной *P*. Если раствор бесцветный, то красное окрашивание должно появляться при добавлении не более 0.2 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 2 мл раствора аммония хлорида *P*, 1 мл раствора аммиака разбавленного *P1* и нагревают до кипения; раствор не должен мутнеть и не должен образовываться осадок.

Если субстанция предназначена для производства растворов для диализа, она должна выдерживать испытание на алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).

6 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн Al^{3+}) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве компенсационного раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.

Барий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора *S* и 1 мл воды дистиллированной *P*.

Железо (2.4.9). Не более 7·10⁻⁴ % (7 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочные металлы. Не более 0.3 %. К смеси 20 мл раствора *S* и 80 мл воды *P* прибавляют 2 г аммония хлорида *P* и 2 мл раствора аммиака разбавленного *P1*, нагревают до кипения и в кипящий раствор добавляют горячий раствор 5 г аммония оксалата *P* в 75 мл воды *P*. Выдерживают в течение 4 ч, доводят объем раствора водой *P* до 200 мл и фильтруют через подходящий фильтр. К 100 мл фильтрата прибавляют 0.5 мл кислоты серной *P*. Выпаривают досуха и сжигают до постоянной массы при температуре 600 °С. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 15·10⁻⁴ % (15 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P*. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 21.91 мг $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.



Мышьяк (2.4.2, метод *A*). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). 1 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

Цинк (2.4.29). Не более 5·10⁻³ % (50 млн⁻¹). 1 субстанции растворяют в 10 мл воды *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на цинк.

КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА ДИГИДРАТ

Calcii chloridum dihydricum

CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$

M_r 147.1

Кальция хлорида дигидрат содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакцию на хлориды (2.3.1).

З. Субстанция дает реакции на кальций (2.3.1).

С. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют при нагревании в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Кислотность или щелочность. К 10 мл свежеприготовленного раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P*. Если раствор окрашивается в красный цвет, он должен обесцвечиваться при добавлении не более 0.2 мл 0.01 М кислоты хлороводородной *P*. Если раствор бесцветный, красное окрашивание должно появляться при добавлении не более 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий. К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл раствора аммония хлорида *P*, 1 мл раствора аммиака разбавленного *P1* и кипятят; раствор не должен мутнеть и не должен образовываться осадок.

Если субстанция предназначена для производства растворов для диализа, она должна выдерживать испытание на алюминий (2.4.17). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).

4 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн Al³⁺) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве компенсационного раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.

Барий. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора кальция сульфата *P*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора S и 1 мл воды дистиллированной *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочные металлы. Не более 0.5 %. К смеси 20 мл раствора S и 80 мл воды *P* прибавляют 2 г аммония хлорида *P* и 2 мл раствора аммиака разбавленного *P1*, нагревают до кипения и в кипящий раствор добавляют горячий раствор 5 г аммония оксалата *P* в 75 мл воды *P*. Выдерживают в течение 4 ч, доводят объем раствора водой *P* до 200 мл и фильтруют через подходящий фильтр. К 100 мл фильтрата прибавляют 0.5 мл кислоты серной *P*. Выпаривают досуха и сжигают до постоянной массы при температуре 600 °С. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.280 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P*. Определение кальция проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 14.70 мг CaCl₂·2H₂O.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.

ХРАНЕНИЕ

В воздушнонепроницаемом контейнере.



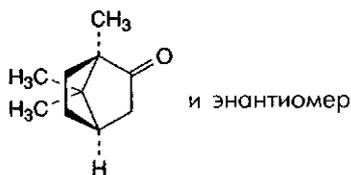
Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 15·10⁻⁵ % (1.5 млн⁻¹). 0.67 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

Цинк (2.4.30). Не более 7·10⁻³ % (70 млн⁻¹). 0.67 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на цинк.

КАМФОРА РАЦЕМИЧЕСКАЯ

Camphora racemica

CAMPHOR, RACEMIC

 $C_{10}H_{16}O$

M, 152.2

Камфора рацемическая представляет собой (1*RS*,4*RS*)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-он.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или рыхлая кристаллическая масса белого цвета. Легко летучая даже при комнатной температуре.

Растворимость. Мало растворима в воде, очень легко растворима в 96 % спирте и петролейном эфире. Легко растворима в жирных маслах, очень мало растворима в глицерине.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Оптическое вращение».

В. Температура плавления (2.2.14). От 172 °С до 180 °С.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в суспензии с вазелиновым маслом Р, должен соответствовать спектру СО ГК РК камфоры рацемической.

Д. 1.0 г субстанции растворяют в 30 мл метанола Р, прибавляют 1.0 г гидроксиламина гидрохлорида Р и 1.0 г натрия ацетата безводного Р. Кипятят смесь с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают и прибавляют 100 мл воды Р; образуется осадок. Полученную смесь фильтруют, промывают 10 мл воды Р и перекристаллизовывают из 10 мл смеси 96 % спирт Р - вода Р (4:6). Температура плавления (2.2.14) высушенных в вакууме кристаллов должна быть от 118 °С до 121 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Взвешивания проводят быстро.

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в 10 мл

96 % спирта Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

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. 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл 96 % спирта Р и прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р1; раствор бесцветный. Окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Оптическое вращение (2.2.7). От + 0.15° до - 0.15°. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в гексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 50 мг субстанции и 50 мг борнилацетата Р растворяют в гексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят гексаном Р до объема 200.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 2 м x 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии Р с нанесенным слоем 10 % (м/м) макрогела 20 000 Р;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 30 мл/мин;
- температура колонки 130 °С;
- температура детектора и блока ввода проб 200 °С.

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора, 1 мкл раствора сравнения (а) и 1 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика, полученного на хроматограмме испытуемого раствора, составляла не менее 80 % шкалы регистрирующего устройства. Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания камфоры.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков камфоры и борнилацетата на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 1.5;
- отношение сигнал/шум, рассчитанное для основ-

-ого пика на хроматограмме раствора сравнения α), составляет не менее 5.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4 % площади основного пика; площадь ни одного пика, кроме основного, не должна превышать 2 % площади основного пика. Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Галогены. Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 1.0 г субстанции помещают в колбу для перегонки и растворяют в 10 мл 2-пропанола *P*, прибавляют 1.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P* и 50 мг никель-алюминиевого сплава *P*, нагревают на водяной бане до упаривания 2-пропанола *P*. Охлаждают и прибавляют 5 мл воды *P*, перемешивают и фильтруют через влажный фильтр, предварительно промытый водой *P* до отсутствия реакции на хлориды. Объем фильтрата доводят водой *P* до 10.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора по каплям прибавляют кислоту азотную *P* до растворения образующегося осадка, затем доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (2.4.4).

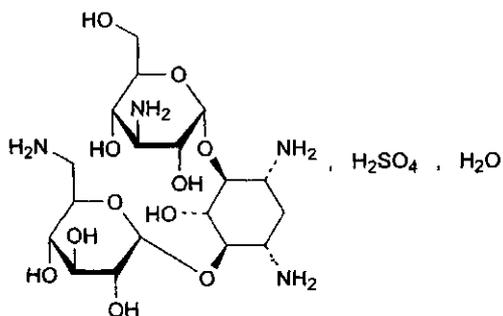
Вода. 1 г субстанции растворяют в 10 мл петролейного эфира *P*. Полученный раствор должен быть прозрачным (2.2.1).

Остаток после сублимации. Не более 0.05 %. 2.0 г субстанции упаривают на водяной бане и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса статка не должна превышать 1 мг.

КАНАМИЦИНА МОНОСУЛЬФАТ

Kanamycini monosulfas

KANAMYCIN MONOSULPHATE



$C_{28}H_{39}N_4O_{15}S_2 \cdot H_2O$

M_r 601

Канамицина моносульфат 6-О-[3-амино-3-деокси- α -D-глюкопиранозил]-4-О-[6-амино-6-деокси- α -D-

глюкопиранозил]-2-деокси-D-стрептамина сульфат - антибиотик, продуцируемый определенными штаммами *Streptomyces kanamyceticus*. Антимикробная активность должна быть не менее 750 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество.

ПРОИЗВОДСТВО

Способы производства субстанции должны исключать или свести к минимуму содержание веществ, понижающих кровяное давление. Способ производства продукта считается валидированным, если субстанция выдерживает следующее испытание:

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши 0.5 мл раствора, содержащего 2 мг/мл субстанции.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим примерно в восьми частях воды, практически не растворим в ацетоне, 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя пластинку, покрытую смесью с толщиной слоя 0.75 мм. Смесь получают следующим образом: 0.3 г карбомера *P* смешивают с 240 мл воды *P*, выдерживают, умеренно перемешивая в течение 1 ч, доводят pH полученной смеси до 7.0, прибавляя порциями раствор натрия гидроксида разбавленного *P*, постоянно перемешивая, затем прибавляют 30 г силикагеля *H P*.

Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 1 ч, охлаждают и немедленно используют.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК канамицина моносульфата растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК канамицина моносульфата, 10 мг СО ГФ РК неомицина сульфата и 10 мг СО ГФ РК стрептомицина сульфата растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (10 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a) и 10 мкл (10 мкг канамицина моносульфата, 10 мкг неомицина сульфата и 10 мкг стрептомицина сульфата) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с раствором 70 г/л калия дигидрофосфата *P*.

Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и опрыскивают смесью равных объемов раствора 2 г/л *дигидроксинафталина Р* в 96 % спирте *Р* и раствора 460 г/л *кислоты серной Р*. Пластинку нагревают при температуре 150 °С в течение от 5 мин до 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются три четко разделенных пятна.

В. 0.5 г субстанции растворяют в 10 мл *воды Р* и прибавляют 10 мл *раствора кислоты пикриновой Р*. При необходимости, ускоряют кристаллизацию потиранием стеклянной палочкой о стенки пробирки и выдерживают до образования кристаллов. Кристаллы собирают, промывают 20 мл *воды Р*, фильтруют и высушивают при температуре 100 °С. Температура плавления (2.2.14) кристаллов должна быть около 235 °С с разложением.

С. Около 50 мг субстанции растворяют в 2 мл *воды Р*, прибавляют 1 мл раствора 10 г/л *нингидрина Р* и нагревают в течение нескольких минут на водяной бане; постепенно появляется фиолетовое окрашивание.

Д. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.20 г субстанции растворяют в *воде*, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

рН (2.2.3). От 6.5 до 8.5. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 112 до + 123 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Канамицин В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя пластинки, приготовленные как указано в разделе «Идентификация А». Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 1 ч, охлаждают и тотчас используют.

Испытуемый раствор. 0.1 г субстанции растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Раствор сравнения. 4 мг *СО ГФ РК канамицина В сульфата* растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

На линию старта хроматографической пластин-

ки наносят 4 мкл (20 мкг) испытуемого раствора и 4 мкл (0.8 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с раствором 70 г/л *колия дигидрофосфата Р*. Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и опрыскивают реактивом *нингидрина* и *олова(II) хлорида Р*. Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее канамицину В, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.5 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 670 Па, в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Сульфаты. От 15.0 % до 17.0 % сульфата (SO_4^{2-}) в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в 100 мл *воды Р* и доводят рН раствора до 11 *раствором аммиака концентрированным Р*. К полученному раствору прибавляют 10.0 мл 0.1 М *раствора бария хлорида*, около 0.5 мг *фталеинового пурпурного Р* и титруют 0.1 М *раствором натрия эдетата*, прибавляя 50 мл 96 % *спирта Р*, когда окраска раствора начнет изменяться, и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания.

1 мл 0.1 М *раствора бария хлорида* соответствует 9.606 мг сульфата (SO_4^{2-}).

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 1 мл раствора, содержащего 10 мг канамицина в 1 мл *воды для инъекций Р*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят микробиологическим методом (2.7.2).

ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция апирогенна.



Вводная часть. 1 МЕ соответствует 1 мкг канамицина.

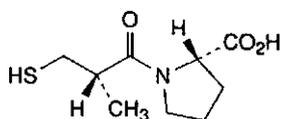
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества. Вводят на 1 кг массы кошки 1 мл раствора, содержащего 4 мг канамицина в 1 мл воды для инъекций *P*.

КАПТОПРИЛ

Captoprilum

CAPTOPRIL



$C_9H_{15}NO_3S$

M_r 217.3

Каптоприл содержит не менее 98.0 % и не более 101.5 % (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанилпропаноил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, метилхлориде и метаноле. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК каптоприла*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 2.0 до 2.6. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -127 до -132 в пересчете на сухое вещество. Растворяют 0.250 г субстанции в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (a). 2.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг субстанции растворяют в подвижной фазе, прибавляют 1 мл 0.05 М раствора йода и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.125 м x 4 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота фосфорная *P* - метанол *P* - вода *P* (0.05:50:50);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на хроматограмме присутствуют три пика;
- коэффициент разделения последних двух пиков составляет не менее 2.0.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (a). Время хроматографирования должно в 3 раза превышать время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (1.0 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (2.0 %). Не учитывают пики со временем удерживания менее 1.4 мин и пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3} \%$ (20 млн^{-1}). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.0 мл стандартного раствора свинца ($10 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат под высоким вакуумом в течение 3 ч при температуре 60°C .

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

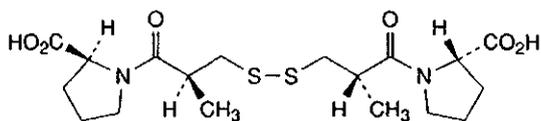
0.150 г субстанции растворяют в 30 мл воды Р и титруют 0.05 М раствором йода Р потенциометрически (2.2.20), используя комбинированный платиновый электрод.

1 мл 0.05 М раствора йода Р соответствует 21.73 мг $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$.

ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ



А. (2S,2'S)-1,1'-[дисульфаноидилбис(2S)-2-метил-1-оксoproпан-3,1-диил]-бис[пирролидин-2-карбоновая] кислота (каптоприл-дисульфид).



ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G Р.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК каптоприла растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластин-

ки наносят 2 мкл (10 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (10 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - толуол Р (1:3). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и опрыскивают раствором 20 г/л 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) Р в метаноле Р, рН которого доведено до 8 раствором аммиака разбавленным Р.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

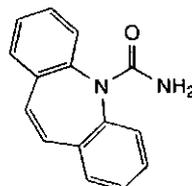
В. Около 20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 0.5 мл 0.05 М раствора йода; раствор тотчас обесцвечивается.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КАРБАМАЗЕПИН

Carbamazepinum

CARBAMAZEPINE



$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

М, 236.3

Карбамазепин содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % 5H-дibenзо[*b,f*]азепин-5-карбоксамидо в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, умеренно растворим в ацетоне и 96 % спирте.

Проявляет полиморфизм; порошок СО ГФ РК карбамазепина имеет кристаллическую форму.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Температура плавления (2.2.14). От 189°C до 193°C .

Э Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках без предварительной обработки, должен соответствовать спектру СО ГФ РК карбамазепина.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 1.0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углекислого диоксида, *P*, полученный раствор встряхивают в течение 15 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0.05 мл раствора фенолфталеина *P1* и 0.5 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; наблюдается красное окрашивание, которое должно обесцветиться при прибавлении 1.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной *P*; должно появиться красное окрашивание при прибавлении 0.15 мл раствора метилового красного *P*.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 0.150 г субстанции растворяют в метаноле *P2* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают на ультразвуковой бане. 10.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 20.0 мл.

Испытуемый раствор (б). 10.0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью метанол *P2* - вода *P* (1:1) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 7.5 мг СО ГФ РК карбамазепина, 7.5 мг СО ГФ РК примеси А карбамазепина и 7.5 мг иминодобензила *P* (примесь Е) растворяют в метаноле *P2* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят смесью метанол *P2* - вода *P* (1:1) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 0.150 г СО ГФ РК карбамазепина растворяют в метаноле *P2* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью метанол *P2* - вода *P* (1:1) до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии *P1* с размером частиц 10 мкм;
- подвижная фаза: тетрагидрофуран *P* - метанол *P2* - вода *P* (3:12:85). К 1.0 л полученного раствора прибавляют 0.2 мл кислоты муравьиной безводной *P* и 0.5 мл триэтиламина *P*;
- скорость подвижной фазы 2.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора (а), 20 мкл раствора сравнения (а).

Время хроматографирования должно в 6 раз превышать время удерживания карбамазепина. Время удерживания пика карбамазепина составляет около 10 мин; относительные времена удерживания пиков: примеси В - около 0.7, примеси А - около 0.9, примеси С - около 1.6, примеси D - около 3.5, примеси Е - около 5.1.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков карбамазепина и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 1.7.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); площадь пика примеси Е не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5 площадей пика карбамазепина на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади пика карбамазепина на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %).

Хлориды (2.4.4). Не более $14 \cdot 10^{-3}$ % (140 млн⁻¹). 0.715 г субстанции суспендируют с 20 мл воды *P*, кипятят в течение 10 мин и охлаждают. Полученную суспензию растворяют в 20 мл воды *P* и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.8 мкм. К 10 мл фильтрата прибавляют воду *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Для проверки пригодности хроматографической системы на воспроизводимость используют раствор сравнения (б).

Хроматографируют испытуемый раствор (b), раствор сравнения (b). Рассчитывают содержание карбамазепина в процентах (*m/m*) в пересчете на сухое вещество.

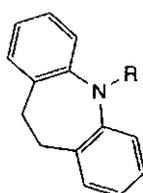
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

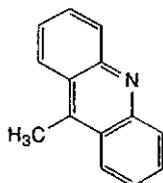
Идентифицированные примеси: A, B, C, D, E.

Другие обнаруживаемые примеси: F.

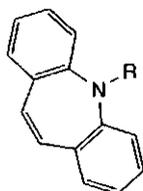


A. R = CO-NH₂: 10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид (10,11-дигидрокарбамазепин),

E. R = H: 10,11-дигидро-5H-добензо[b,f]азепин (иминодобензил),



B. 9-метилакридин,



C. R = CO-NH-CO-NH₂: (5H-добензо[b,f]азепин-5-илкарбонил)мочевина (N-карбамоилкарбамазепин),

D. R = H: 5H-добензо[b,f]азепин (иминостилбен),

F. R = CO-Cl: 5H-добензо[b,f]азепин-5-карбонил хлорид (5-хлоркарбонилиминостилбен).

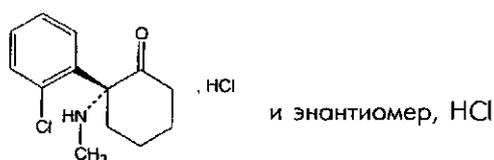


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КЕТАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Ketamini hydrochloridum

KETAMINE HYDROCHLORIDE



C₁₃H₁₇Cl₂NO

M_r 274.2

Кетамина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (RS)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанола гидрохлорида.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в 96 % спирте.

Плавится при температуре около 260 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Оптическое вращение».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кетамина гидрохлорида.

C. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.1. 10 мл раствора S дово-

зят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 20 мл.

Оптическое вращение (2.2.7). От -0.2° до $+0.2^\circ$. 2.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг *СО* *ГФ РК* примеси *А* кетамина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл (при необходимости используют ультразвук). К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.125 м x 4.0 мм и предколонка размером 4 мм x 4.0 мм, заполненные силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 0.95 г натрия гексансульфоната *P* растворяют в 1 л смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (25:75), затем прибавляют 4 мл кислоты уксусной *P*;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 215 нм.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно в 10 раз превышать время удерживания кетамина.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (а) время удерживания кетамина составляет от 3 мин до 4.5 мин и коэффициент разделения пиков примеси *A* кетамина и кетамина составляет не менее 1.5.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 мл⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

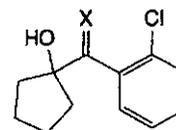
0.200 г субстанции растворяют в 50 мл метанола *P*, прибавляют 1.0 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида *P* потенциометрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида *P* соответствует 27.42 мг $C_{13}H_{17}Cl_2NO$.

ХРАНЕНИЕ

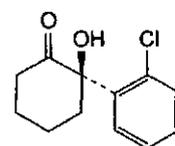
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. $X = N - CH_3$: 1-[(2-хлорфенил)(метилимино)метил]циклопентанол,

C. $X = O$: (2-хлорфенил)[1-гидроксициклопентил]метанол.



и энантиомер

B. (2*RS*)-2-(2-хлорфенил)-2-гидроксициклогексанон.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

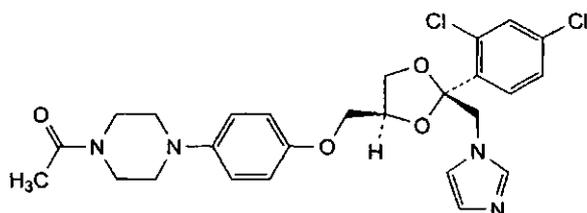
0.200 г субстанции растворяют в 1 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 20 мл кислоты уксусной безводной Р, 5 мл раствора ртути(II) ацетата Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до сине-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 27.42 мг $C_{13}H_{17}Cl_2NO$.

КЕТОКОНАЗОЛ

Ketoconazolum

KETOKONAZOLE



и энантиомер

 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

M, 531.4

Кетоконазол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-ацетил-4-[4-[[[(2R,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазина в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, растворим в метаноле, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 148 °С до 152 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК кетоконазола.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тон-

кого слоя подходящий силикагель октадецилсилильный.

Испытуемый раствор. 30 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 30 мг СО ГФ РК кетоконазола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 30 мг СО ГФ РК кетоконазола и 30 мг СО ГФ РК эконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят отдельно 5 мкл (30 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (30 мкг) раствора сравнения (а) и 5 мкл (30 мкг кетоконазола и 30 мкг эконазола нитрата) раствора сравнения (б).

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммония ацетата Р - диоксан Р - метанол Р (20:40:40), когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта пластинку вынимают из камеры, высушивают в потоке теплого воздуха в течение 15 мин и проявляют в парах йода до появления пятен. Пластинку просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске. Результаты испытаний считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) видны два четко разделенных пятна.

Д. К 30 мг субстанции в фарфоровом тигле прибавляют 0.3 г натрия карбоната безводного Р, нагревают на открытом пламени в течение 10 мин и охлаждают. Остаток обрабатывают 5 мл кислоты азотной разбавленной Р и фильтруют. К 1 мл фильтрата добавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в метилхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₄.

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10° до + 0.10°. Определение проводят используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2.5 мг СО ГФ РК кетоназола и 2.5 мг СО ГФ РК лоперамида гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. 10 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 210 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
 - подвижная фаза А: ацетонитрил *P* - раствор 3.4 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P* (5:95);
 - подвижная фаза В: ацетонитрил *P* - раствор 3.4 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P* (50:50);
- Программа градиентного элюирования:

Время, мин	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0-10	100 → 0	0 → 100
10-15	0	100

- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

Колонку уравнивают в течение 30 мин ацетонитрилом *P* и затем подвижной фазой А в течение 5 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков кетоназола и лоперамида гидрохлорида составляет не менее 15. При необходимости регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе или время программирования для подвижной фазы линейного градиента.

При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков составляют: кетоназола - около 6 мин, лоперамида гидрохлорида - около 8 мин.

Хроматографируют 10 мкл метанола *P*, 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения

(б). На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8 метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

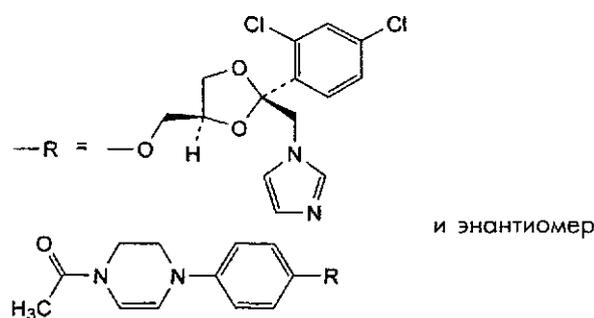
0.200 г субстанции растворяют в 70 мл смеси кислоты уксусной безводной *P* и метилэтилкетона *P* (1:7). Титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 26.57 мг C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₄.

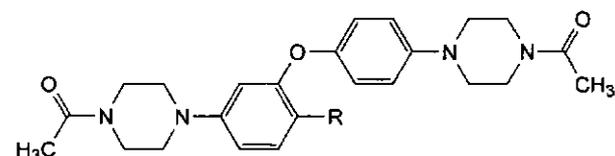
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

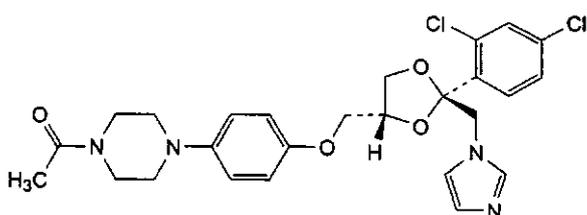


А. 1-ацетил-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]1,2,3,4-тетрагидропирозин,



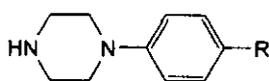
В. 1-ацетил-4-[4-[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]-

метокси]-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенокси]-
фенил]пиперазин,

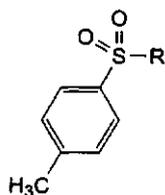


и энантиомер

C. 1-ацетил-4-[4-[[[(2R,4R)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-
имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-
фенил]пиперазин,



D. 1-[4-[[[(2R,4S)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-
имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-
фенил]пиперазин,

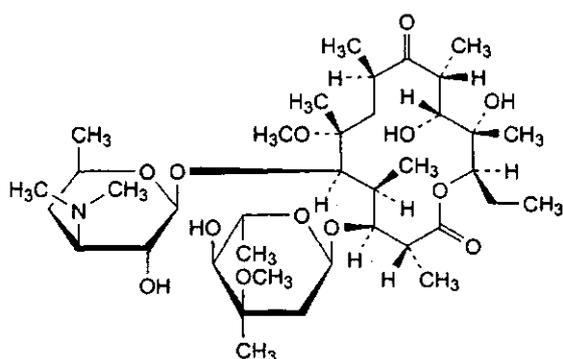


E. [[(2R,4S)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-
имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метил-4-
метилбензолсульфонат.

КЛАРИТРОМИЦИН

Clarithromycinum

CLARITHROMYCIN



$C_{38}H_{69}NO_{13}$

M_r 748

Кларитромицин содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[[[2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- α -L-рибо-гексопиранозил)окси]-14-этил-12,13-дигидрокси-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)- β -D-ксило-гексопиранозил)окси]оксациклотетрадекан-2,10-диона (6-О-метилэритромицин А) в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне и метилхлориде, малорастворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кларитромицина.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,500 г субстанции растворяют в метилхлориде *P* и доводят тем же растворителем до объема 50,0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.7). Раствор S должен быть прозрачным или его опалесценция не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 .

Удельное оптическое вращение (2.2.7). $[\alpha]_D^{25}$ - 94 до - 102 в пересчете на безводную субстанцию. Для определения используют раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 75,0 мг субстанции растворяют в 25 мл ацетонитрила *P1* и доводят объем раствора водой *P* до 50,0 мл.

Раствор сравнения (a). 75,0 мг СО ГФ РК кларитромицина растворяют в 25 мл ацетонитрила *P1* и доводят объем раствора водой *P* до 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мл раствора сравнения (a) доводят смесью равных объемов ацетонитрила *P1* и воды *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (c). 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят смесью равных объемов ацетонитрила *P1* и воды *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (d). 15,0 мг СО ГФ РК клари-

Кларитромицина для идентификации пиков растворяют в 50 мл ацетонитрила Р1 и доводят объем раствора водой Р до 10.0 мл.

Для сравнения готовят раствор. 25.0 мл ацетонитрила Р1 доводят водой Р до объема 50.0 мл и перемешивают.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3.5 мкм,
- температура колонки 40 °С.
- подвижная фаза А: раствор 4.76 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенный до рН 4.4 кислотой фосфорной разбавленной Р или раствором 45 г/л калия гидроксида Р, профильтрованный через фильтрационную установку С₁₈;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- программа градиентного элюирования:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

- скорость подвижной фазы 1.1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм.

Полупериодически хроматографируют по 10 мкл холодного раствора, испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d).

Относительные времена удерживания составляют время удерживания кларитромицина около 11 мин; примесь I - около 0.38; примесь А - около 0.42; примесь J - около 0.63; примесь L - около 0.74; примесь В - около 0.79; примесь М - около 0.81; примесь С - около 0.89; примесь D - около 0.96; примесь N - около 1.15; примесь E - около 1.27; примесь O - около 1.31; примесь F - около 1.33; примесь Р - около 1.35; примесь K - около 1.59; примесь G - около 1.72; примесь H - около 1.82.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент симметрии пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не более 1.7;
- отношение максимум (H_p) - минимум (H_v) - составляет не менее 3.0, где H_p - высота пика примеси D, расположенного выше базовой линии и H_v - высота нижней точки кривой, расположенной выше базовой линии, отделяющей этот пик от пика

кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (d).

При расчете содержания примесей G и H площади пиков умножают на корректирующие факторы: 0.27 для примеси G и 0.15 для примеси H. Для идентификации пиков используют хроматограмму раствора сравнения (d).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %); при этом площадь не более чем 4 таких пиков может превышать 0.8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.4 %).

Сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 7 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (3.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %) и пики, выходящие перед примесью I и после примеси H.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод B). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в смеси вода Р - диоксан Р (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл. 12 мл полученного раствора выдерживают испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺), полученный разведением стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Рb²⁺) Р смесью вода Р - диоксан Р (15:85).

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 0.5 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

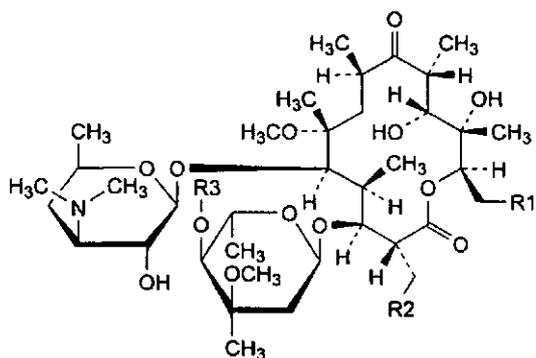
Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси» со следующей модификацией.

Полупериодически хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения (a).

Содержание C₃₈H₆₉NO₁₃ рассчитывают в процентах.

ПРИМЕСИ

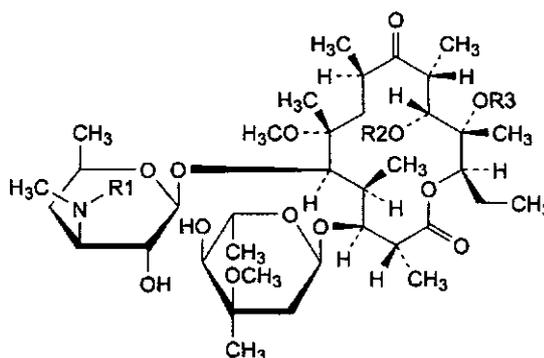
Идентифицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P.



A. R1 = CH₃, R2 = OH, R3 = H: 2-деметил-2-(гидроксиметил)-6-О-метилэритромицин А (кларитромицин F),

B. R1 = R2 = R3 = H: 6-О-метил-15-норэритромицин А,

P. R1 = R3 = CH₃, R2 = H: 4',6'-ди-О-метилэритромицин А,

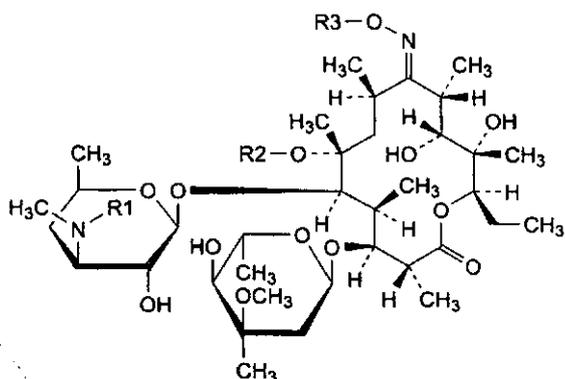


D. R1 = R2 = R3 = H: 3''-N-деметил-6-О-метилэритромицин А,

E. R1 = R2 = CH₃, R3 = H: 6,11-ди-О-метилэритромицин А,

F. R1 = R3 = CH₃, R2 = H: 6,12-ди-О-метилэритромицин А,

H. R1 = CHO, R2 = R3 = H: 3''-N-деметил-3'-N-формил-6-О-метилэритромицин А,

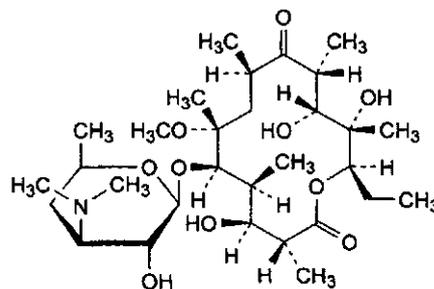


C. R1 = R2 = CH₃, R3 = H: 6-О-метилэритромицин А (E)-9-оксим,

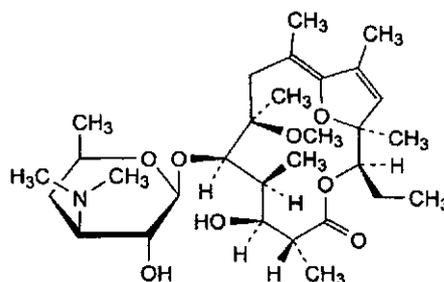
G. R1 = R2 = R3 = CH₃: 6-О-метилэритромицин А (E)-9-(О-метилоксим),

J. R1 = CH₃, R2 = R3 = H: эритромицин А (E)-9-оксим,

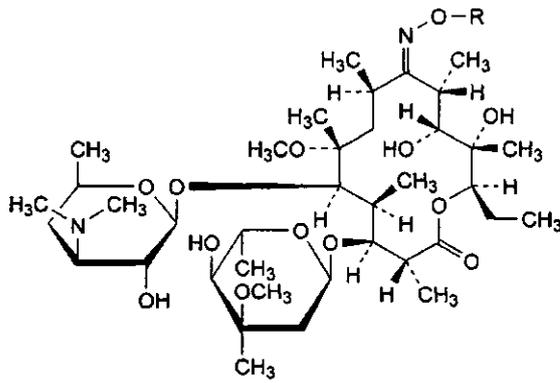
M. R1 = R3 = H, R2 = CH₃: 3''-N-деметил-6-О-метилэритромицин А (E)-9-оксим,



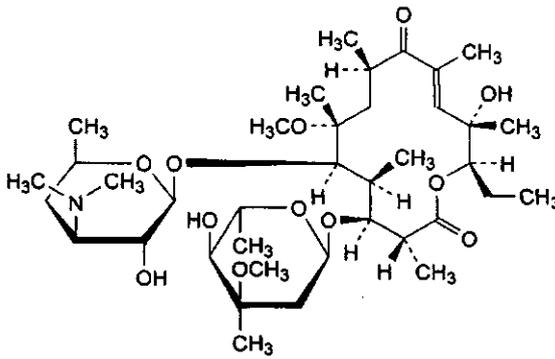
I. 3-О-декладинозил-6-О-метилэритромицин А,



K. (1S,2R,5R,6S,7S,8R,9R,11Z)-2-этил-6-гидрокси-9-метокси-1,5,7,9,11,13-гексаметил-8-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]окси]-3,15-диоксабицикло[10.2.1]-пентадека-11,13-диен-4-он (3-О-декладинозил-8,9:10,11-диангидро-6-О-метилэритромицин А-9,12-гемикеталь),



– R = H: 6-*O*-метилэритромицин А (Z)-9-оксим,
 С. R = CH₃: 6-*O*-метилэритромицин А (Z)-9-(*O*-
 этилоксим),



– N. (10*E*)-10,11-дидегидро-11-деокси-6-*O*- метилэри-
 тромицин А.

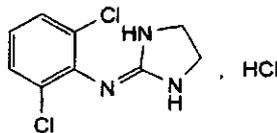


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соот-
 ветствии с требованиями.

КЛОНИДИНА ГИДРОХЛОРИД

Clonidini hydrochloridum

CLONIDINE HYDROCHLORIDE



C₉H₁₀Cl₃N₃

M, 266.6

Клонидина гидрохлорид содержит не менее 98.5 %

и не более 101.0 % 2,6-дихлор-*N*-(имидазолидин-2-илиден)анилина в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде и 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 30.0 мг субстанции растворяют в 0.01 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 245 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн 272 нм и 279 нм и плечо при длине волны около 265 нм. Удельный показатель поглощения в максимумах должен быть около 18 и около 16, соответственно.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК клонидина гидрохлорида.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.25 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

pH (2.2.3). От 4.0 до 5.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор (a). 0.1 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК клонидина гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом Р до объема 10 мл. 5 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (а), 10 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (б), 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения (а) и 10 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (б). Встряхивают в делительной воронке смесь растворителей кислота уксусная ледяная Р - бутанол Р - вода Р (10:40:50) и выдерживают до расслоения. Верхний слой фильтруют и используют фильтрат в качестве подвижной фазы.

Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором калия йодовисмутата Р2. Пластинку сушат на воздухе в течение 1 ч и снова опрыскивают сначала раствором калия йодовисмутата Р2, а затем тотчас - раствором 50 г/л натрия нитрита Р.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 70 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксидом этанольным потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксидом этанольного соответствует 26.66 мг $C_9H_{10}Cl_3N_3$.



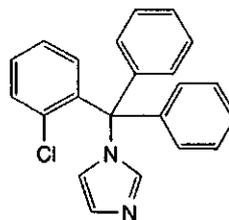
КЛОФЕЛИН Clophelinum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КЛОТРИМАЗОЛ

Clotrimazolum

CLOTRIMAZOLE



$C_{22}H_{17}ClN_2$

M_r 344.8

Клотримазол содержит не менее 98.5 % и не более 100.5 % 1-[[2-(2-хлорфенил)дифенилметил]-1H-имидазола в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или слабо желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 141 °С до 145 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) должен соответствовать спектру СО ГФ РК клотримазола.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (б), полученной при испытании «(2-Хлорфенил)дифенилметанол», при просмотре перед опрыскиванием реактивом в УФ-свете при длине волны 254 нм должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 3 мл кислоты серной Р; раствор слабо желтого цвета. К полученному раствору прибавляют 10 мг ртути(II) оксида Р, 20 мг натрия нитрита Р и выдерживают некоторое время при периодическом встряхивании; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-коричневое.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.25 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем

раствора тем же растворителем до 25 мл. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

(2-Хлорфенил)дифенилметанол. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF₂₅₄ P*.

Испытуемый раствор (а). 0.50 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят 96 % спиртом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 50 мг СО ГФ РК *клотриазола* растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК *2-хлорфенил)дифенилметанола* растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. 1 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (1000 мкг) испытуемого раствора (а), 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (б), 10 мкл (100 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р1 - пропанол Р - толуол Р (0.5:10:90)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Затем опрыскивают 10 % (об/об) раствором *кислоты серной Р в 96 % спирте Р* и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 30 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно, соответствующее (2-хлорфенил)дифенилметанолу, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %).

Имидазол. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G P*.

Испытуемый раствор. 0.50 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг *имидазола Р* растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и

10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р1 - пропанол Р - толуол Р (0.5:10:90)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. На дно другой хроматографической камеры помещают сосуд, содержащий смесь *кислота хлороводородная Р1 - вода Р - раствор 15 г/л калия перманганата Р (1:1:2)*, камеру закрывают и оставляют на 15 мин. Затем пластинку помещают в насыщенную камеру, закрывают и выдерживают в течение 5 мин. Пластинку вынимают из камеры и сушат в потоке холодного воздуха для удаления избытка хлора до тех пор, пока поверхность пластинки ниже стартовой линии не перестанет окрашиваться в голубой цвет от капли *раствора крахмала с калия йодидом Р*. Опрыскивают пластинку *раствором крахмала с калия йодидом Р*. На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее имидазолу, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.2 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 80 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0.1 М *раствором кислоты хлорной* до перехода окраски от коричневатой-желтой к зеленой (индикатор - 0.3 мл *раствора нафтолбензеина Р*).

1 мл 0.1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 34.48 мг C₂₂H₁₇ClN₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

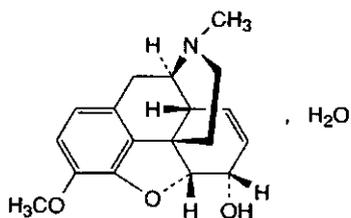


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОДЕИН

Codeinum

CODEINE

 $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ M_r 317.4

Кодеин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ола в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в кипящей воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Температура плавления (2.2.14). От 155 °С до 159 °С.

В. К 2.0 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», добавляют 50 мл воды P, затем 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой P до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 250 нм до 350 нм должен иметь только один максимум при длине волны 284 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть около 50 в пересчете на сухое вещество.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, предварительно высушенной, полученный в дисках с калия бромида P, должен соответствовать стандартному спектру СО ГФ РК кодеина.

Д. К 10 мг субстанции прибавляют 1 мл кислоты серной P, 0.05 мл раствора железа(III) хлорида P2 и нагревают на водяной бане; появляется голубое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл кислоты азотной P; раствор окрашивается в красный цвет.

Е. Субстанция дает реакции на алкалоиды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 50 мг субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 142 до - 146 в пересчете на сухое вещество. 0.50 г субстанции растворяют в 96 % спирте P и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции и 0.100 г натрия октансульфоната P растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А кодеина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 5.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). К 0.25 мл испытуемого раствора прибавляют 2.5 мл раствора сравнения (а).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 1.08 г натрия октансульфоната P растворяют в смеси кислота укусусная ледяная P- ацетонитрил P (20:250), доводят объем до 1000 мл водой P;
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 245 нм.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора, 10 мкл раствора сравнения (d), 10 мкл раствора сравнения (b), 10 мкл раствора сравнения (с).

Время хроматографирования должно в 10 раз превышать время удерживания кодеина.

Относительные времена удерживания (относительно кодеина, время удерживания которого около

5 мин) составляют: примеси В - около 0.6; примеси Е - около 0.7; примеси А - около 2.0; примеси С - около 2.3; примеси D - около 3.6.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (d) коэффициент разделения пиков примеси А и кодеина составляет не менее 3.

Для определения содержания примеси С площадь пика С умножают на корректирующий фактор равный 0.25.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой примеси В, С, D, Е не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %).

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна превышать 10 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 4.0 % до 6.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 105 °С в сушильном шкафу.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты хлусной безводной Р, добавляют 20 мл диоксана Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0.05 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29.94 мг $C_{18}H_{21}NO_3$.

ХРАНЕНИЕ

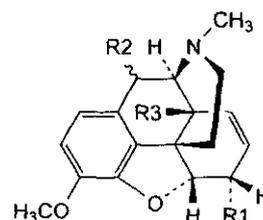
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, Е.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из

указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным, необходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»: F, G.

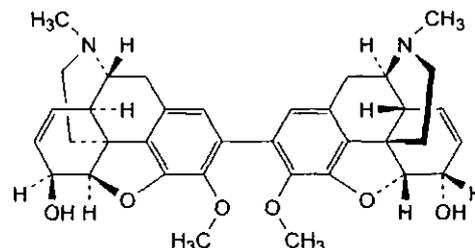


А. R1 = OCH₃, R2 = R3 = H: 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диметокси-17-метилморфинан (метилкодеин),

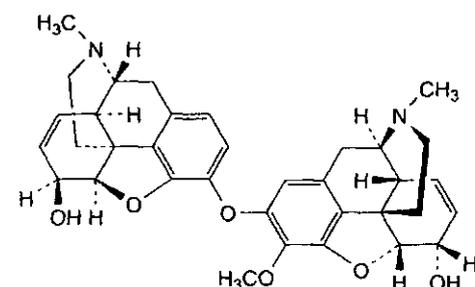
Е. R1 = R2 = OH, R3 = H: 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,10-диол,

F. R1 = R3 = OH, R2 = H: 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α,14-диол,

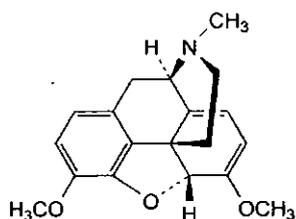
В. морфин,



С. 7,7',8,8'-тетрадегидро-4,5α:4'5'α-диэпокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинанил-6α,6'α-диол (кодеина димер),



D. 7,8-дидегидро-2-[[7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-6α-гидрокси-17-метилморфинан-3-ил)окси]-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ол(3-О-(кодеин-2-ил)морфин),

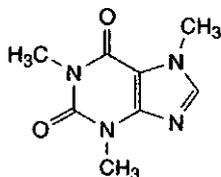


Г. 6,7,8,14-тетрагидро-4,5α-эпокси-3,6-диметокси-17-метилморфинан (тебаин).

КОФЕИН

Coffeinum

CAFFEINE



$C_8H_{10}N_4O_2$

M_r 194.2

Кофеин содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона, в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или шелковистые кристаллы белого цвета. Легко сублимируется.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, мало растворим в этаноле.

Растворяется в концентрированных растворах щелочных бензоатов или салицилатов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, E, F.

А. Температура плавления (2.2.14). От 234 °С до 239 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кофеина.

С. К 2 мл насыщенного раствора субстанции прибавляют 0.05 мл раствора калия йодида йодированного Р; раствор остается прозрачным. К по-

лученному раствору прибавляют 0.1 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р; образуется коричневатый осадок, который растворяется при нейтрализации раствором натрия гидроксида разбавленным Р.

Д. Около 10 мг субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 0.25 мл смеси ацетилацетон Р - раствор натрия гидроксида разбавленный Р (0.5:5). Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 0.5 мл раствора диметиламинобензальдегида Р2. Еще раз нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 10 мл воды Р; появляется интенсивное синее окрашивание.

Е. Субстанция должна выдерживать требование испытания «Потеря в массе при высушивании».

F. Субстанция дает реакцию на ксантины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют при нагревании в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность. К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора бромтимолового синего Р1; появляется зеленое или желтое окрашивание, которое переходит в синее при прибавлении не более 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (4:6) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения. 0.5 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (4:6) до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный Р - ацетон Р - метиленхлорид Р - бутанол Р (10:30:30:40). Ког-

да фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят, используя смесь 7.5 мл стандартного раствора сульфата (10 млн⁻¹ SO₄²⁻) P и 7.5 мл воды дистиллированной P.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 210⁻³ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 1 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3.170 г субстанции растворяют при нагревании в 5 мл кислоты уксусной безводной P. Охлаждают, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида P, 20 мл толуола P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

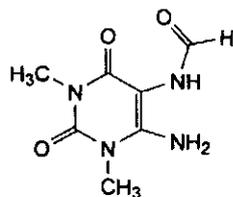
1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 19.42 мг C₈H₁₀N₄O₂.

ПРИМЕСИ

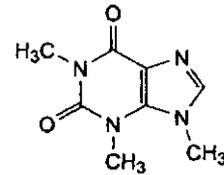
Идентифицированные примеси: А.

Другие обнаруживаемые примеси: В, С.

А. теофиллин,



В. N-[6-амино-1,3-диметил-2,4(1H,3H)диоксопиримидин-5-ил]формамид,



С. 1,3,9-триметил-3,9-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (изокофеин).



Легкообугливающиеся вещества. 0.5 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты серной P. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным (2.2.2, метод Л).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

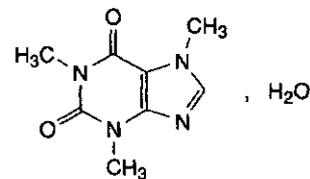
ХРАНИЕНИЕ

В сухом, защищенном от света месте.

КОФЕИНА МОНОГИДРАТ

Coffeinum monohydricum

CAFFEINE MONOHYDRATE



C₈H₁₀N₄O₂·H₂O

M, 212.2

Кофеина моногидрат содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый, кристаллический порошок или шелковистые кристаллы белого цвета. Легко сублимируется.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, мало растворим в этаноле.

Растворяется в концентрированных растворах щелочных бензоатов или салицилатов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, E, F.

А. Температура плавления (2.2.14). От 234 °С до 239 °С. Определяют после высушивания субстанции при температуре 100-105 °С.

В. Перед проведением испытания субстанцию сушат при температуре 100-105 °С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кофеина.

С. К 2 мл насыщенного раствора субстанции прибавляют 0.05 мл раствора калия йодида йодированного Р; раствор остается прозрачным. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р; образуется коричневый осадок, который растворяется при нейтрализации раствором натрия гидроксида разбавленным Р.

Д. Около 10 мг субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 0.25 мл смеси ацетилацетон Р - раствор натрия гидроксида разбавленный Р (0.5:5). Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 0.5 мл раствора диметиламинобензальдегида Р2. Еще раз нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 7 мин, охлаждают и прибавляют 10 мл воды Р; появляется интенсивное синее окрашивание.

Е. Субстанция должна выдерживать требование испытания «Потеря в массе при высушивании».

Ф. Субстанция дает реакцию на ксантины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют при нагревании в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность. К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора бромтимолового синего Р1; появляется зеленое или желтое окрашивание, которое переходит в синее при прибавлении не более 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель

GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в смеси растворителей метанол Р - метилхлорид Р (4:6) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения. 0.5 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей метанол Р - метилхлорид Р (4:6) до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный Р - ацетон Р - метилхлорид Р - бутанол Р (10:30:30:40). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.05 % (500 мл⁻¹) 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят, используя смесь 7.5 мл стандартного раствора сульфатс (10 мл⁻¹ SO₄²⁻) Р и 7.5 мл воды дистиллированной Р.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0.002 % (20 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 5.0 % до 9.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 1 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.170 г субстанции, предварительно высушенной при температуре 100-105 °С, растворяют при нагревании в 5 мл кислоты уксусной безводной Р. Охлаждают, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида Р, 20 мл толуола Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

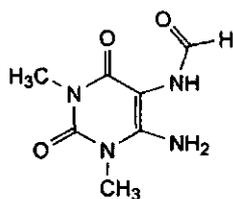
1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 19.42 мг C₈H₁₀N₄O₂.

ПРИМЕСИ

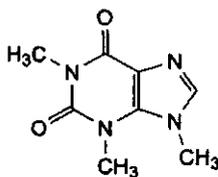
Идентифицированные примеси: А.

Другие обнаруживаемые примеси: В, С.

А. теofilлин,



Б. γ -[6-амино-1,3-диметил-2,4(1*H*,3*H*)-диоксопиримидин-5-ил]формамид,



В. 1,3,9-триметил-3,9-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион (изокофеин).



ОПИСАНИЕ

В сухом, защищенном от света месте.

КРАХМАЛ КАРТОФЕЛЬНЫЙ

Solani amyllum

POTATO STARCH

Крахмал картофельный получают из корня *Solanum tuberosum* L.

СВОЙСТВА

Описание. Очень тонкий белый порошок, с крепитацией при растирании между пальцами.

Растворимость. Практически не растворим в холодной воде и 96 % спирте.

Крахмал картофельный не содержит зерна крахмала любого другого происхождения. Он может содержать небольшое количество фрагментов тканевого растения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят под микроскопом, используя смесь равных объемов глицерина *P* и воды *P*. Зерна картофельного крахмала - неправильной формы, овальные или грушевидные, обычно размером от 30 мкм до 100 мкм, иногда более 100 мкм, или круглые от 10 мкм до 35 мкм. Иногда встречаются сложные зерна, состоящие из 2-4 составляющих. Овальные и грушевидные зерна имеют образовательные центры, круглые зерна - без центра или со слабо выраженным центром нарастания. Все зерна имеют хорошо видимую слоистость. Зерна с ясно выраженными черными точками имеют пересекающуюся слоистость.

В. 1 г субстанции суспендируют с 50 мл воды *P*, кипятят в течение 1 мин и охлаждают; образуется однородный крахмальный клейстер.

С. К 1 мл крахмального клейстера, полученного при идентификации В, прибавляют 0.05 мл раствора йода *P1*; появляется темно-синее окрошивание, исчезающее при нагревании.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5.0 до 8.0. 5.0 г субстанции встряхивают с 25.0 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* в течение 60 с, затем оставляют на 15 мин.

Посторонние примеси. Определение проводят под микроскопом, используя смесь равных объемов глицерина *P* и воды *P*. Не должны обнаруживаться следы зерен крахмала любого другого происхождения, кроме зерен крахмала картофельного.

Окисляющие вещества (2.5.30). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹) в пересчете на H₂O₂.

Серый диоксид (2.2.29). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.5 г субстанции растворяют в 15 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и фильтруют. Фильтрат должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 20.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130 °С в течение 90 мин.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.6 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Микробиологическая чистота (2.6.12). В 1 г субстанции допускается наличие не более 10³ аэробных бактерий и 10² грибов. Не допускается наличие *Escherichia coli* (2.6.13).



Запах. Свойственный крахмалу, без постороннего запаха.

КРАХМАЛ КУКУРУЗНЫЙ

Maydis amyllum

MAIZE STARCH

Крахмал кукурузный получен из зерен *Zea mays L.*

СВОЙСТВА

Описание. Матовый порошок, очень тонкий, от белого до слегка желтоватого цвета, с крепитацией при растирании между пальцами.

Растворимость. Практически не растворим в холодной воде и 96 % спирте. Не должен содержать гранулы с трещинами или неровными краями. Не имеет вкуса.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят под микроскопом в смеси равных объемов *глицерина Р* и *воды Р* при увеличении не менее чем в 20 раз. Зерна кукурузного крахмала - многоугольные, многогранные, беспорядочные, неравномерных размеров в цепочке или круге от 2 мкм до 23 мкм или округлые, или сфероидальные неравномерных размеров диаметром от 25 мкм до 35 мкм. Центральное ядро состоит из полости с двумя-пятью лучами расщелин и без концентрической сложности. Крестообразная трещина четко обнаруживается в каждом крахмальном зерне в виде темной точки в центре ядра.

В. 1 г вещества суспендируют с 50 мл *воды Р*, кипятят в течение 1 мин и охлаждают; образуется однородный непрозрачный крахмальный клейстер.

С. К 10 мл крахмального клейстера, полученного при идентификации В, прибавляют 0.04 мл *раствора йода Р1*; появляется темно-синее окрашивание, исчезающее при нагревании.

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 4.0 до 7.0. 5.0 г субстанции встряхивают с 25.0 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* в течение 60 с, затем оставляют на 15 мин.

Посторонние примеси. Определение проводят под микроскопом, используя смесь равных объемов

глицерина Р и *воды Р*. Не должны обнаруживаться следы зерен крахмала любого другого происхождения, кроме зерен крахмала кукурузного.

Окисляющие вещества (2.5.30). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹) в пересчете на H_2O_2 .

Серы диоксид (2.5.29). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹).

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1.5 г вещества встряхивают с 15 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и фильтруют. Фильтрат должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130 °С в течение 90 мин.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.6 %. Определение проводят из 1.0 г вещества.

Микробиологическая чистота (2.6.12). В 1 г вещества допускается наличие не более 10^3 аэробных бактерий и 10^2 грибов. Не допускается наличие *Escherichia coli* (2.6.13).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



Запах. Свойственный крахмалу, без постороннего запаха.

КРАХМАЛ

ПРЕЖЕЛАТИНИЗИРОВАННЫЙ

Amylum pregelificatum

STARCH PREGELATINISED

Крахмал прежелатинизированный получают из *Крахмала кукурузного* (0344), *Крахмала картофельного* (0355) или *Крахмала рисового* (0349) путем механической их обработки водой с или без нагревания и последующей сушки. Он не содержит добавок, но иногда может содержать вещества для улучшения характеристик.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Разбухает в холодной воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят под микроскопом, используя смесь равных объемов *глицерина Р* и *воды Р*. Крахмал прежелатинизированный представляет собой беспорядочные, полупрозрачные белые или желтовато-белые хлопья или кусочки с шероховатой поверхностью. В поляризованном свете (при прохождении через призму Николя) можно видеть сахармальные зерна с черным крестом в центре ядра.

В. 0.5 г субстанции растворяют в 2 мл *воды Р* без нагревания, прибавляют 0.05 мл *раствора йода Р1*; получается красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в синее.

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 4.5 до 7.0. 3.0 г субстанции растворяют в *воде*, свободной от углерода диоксида, *Р*, интенсивно размешивая, и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. Измеряют рН гомогенного раствора.

Окисляющие вещества (2.5.30). Субстанция должна выдерживать испытание на окисляющие вещества. В качестве растворителя используют смесь равных объемов *воды Р* и *метанола Р*.

Серы диоксид (2.2.29). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹).

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). Остаток, полученный при испытании «Сульфатная зола», растворяют в 20 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на железо.

Посторонние примеси. Определение проводят под микроскопом, используя смесь равных объемов *глицерина Р* и *воды Р*. Не должны обнаруживаться следы зерен крахмала любого другого происхождения, кроме зерен крахмала кукурузного, крахмала картофеля или крахмала рисового.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130 °С в течение 90 мин.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.6 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Микробиологическая чистота (2.6.12). В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^3 аэробных бактерий и 10^2 грибов. Не допускается наличие *Escherichia coli* (2.6.13).

МАРКИРОВКА

Указывают тип крахмала, используемого в качестве исходного материала.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КРЕМНИЯ ДИОКСИД КОЛЛОИДНЫЙ БЕЗВОДНЫЙ

Silica colloidalis anhydrica

SILICA, COLLOIDAL ANHYDROUS

SiO₂

М, 60.1

Кремния диоксид коллоидный безводный содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % SiO₂ в пересчете на прокаленное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Легкий, тонкий, белый аморфный порошок с размером частиц около 15 нм.

Растворимость. Практически не растворим в воде и минеральных кислотах, кроме кислоты фтороводородной. Растворяется в горячих растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Около 20 мг субстанции дают реакцию на силикаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. 1.0 г субстанции встряхивают с 30 мл *воды*, свободной от углерода диоксида, *Р* и измеряют рН суспензии.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.025 % (250 млн⁻¹). К 1.0 г субстанции прибавляют смесь, состоящую из 20 мл *азотной кислоты разбавленной Р* и 30 мл *воды Р*, нагревают на водяной бане в течение 15 мин, доводят *водой Р* до объема 50 мл, часто встряхивая, при необходимости фильтруют и охлаждают. 10 мл фильтрата доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $25 \cdot 10^{-4}$ % (25 млн⁻¹). 2.5 г субстанции суспендируют в достаточном количестве *воды Р* до получения полужидкой суспензии, затем высушивают, перемешивая стеклянной палочкой при температуре 140 °С

до получения белой массы. Добавляют 25 мл 1 М кислоты хлороводородной, осторожно кипятят в течение 5 мин, часто перемешивая стеклянной палочкой. Центрифугируют в течение 20 мин и фильтруют надосадочную жидкость через мембранный фильтр. К остатку добавляют 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, 9 мл воды Р и кипятят. Центрифугируют в течение 20 мин и фильтруют надосадочную жидкость через тот же мембранный фильтр. Остаток промывают небольшими порциями воды Р. Все фильтраты и промывные воды объединяют и доводят водой Р до объема 50 мл. К 20 мл полученного раствора добавляют 50 мг кислоты аскорбиновой Р, 1 мл раствора аммиака концентрированного Р, нейтрализуют раствором аммиака разбавленным Р2 и доводят водой Р до объема 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при сжигании. Не более 5.0 %. 0.200 г субстанции сжигают в платиновом тигле при температуре 900 °С в течение 2 ч. Перед взвешиванием охлаждают в эксикаторе.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К остатку, полученному при испытании «Потеря в массе при сжигании», прибавляют 0.2 мл кислоты серной Р и достаточное количество 96 % спирта Р до полного увлажнения остатка. Добавляют 6 мл кислоты фтороводородной Р и упаривают досуха на горячей плите при температуре от 95 °С до 105 °С, избегая потерь от разбрызгивания. Внутреннюю поверхность чашки промывают 6 мл кислоты фтороводородной Р и снова выпаривают досуха. Остаток сжигают при температуре 900 °С, охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Разность между массой полученного остатка и массой остатка, полученного при испытании «Потеря в массе при сжигании» соответствует содержанию SiO₂ в испытуемом образце.



Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КРЕМНИЯ ДИОКСИД КОЛЛОИДНЫЙ ГИДРАТИРОВАННЫЙ

Silica colloidalis hydrata

SILICA, COLLOIDAL HYDRATED

Кремния диоксид коллоидный гидратированный содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % SiO₂ (М, 60.1) в пересчете на прокаленное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый, легкий, тонкий аморфный порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде и минеральных кислотах, кроме кислоты фтороводородной. Растворим в горячих растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Около 20 мг субстанции дают реакцию на силикаты (2.3.1).

В. Потеря в массе при высушивании должна быть не более 3 %. Вещество сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 2.5 г субстанции прибавляют 50 мг кислоты хлороводородной Р и перемешивают. Полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 30 мин, перемешивая время от времени. Первоначальный объем поддерживают добавлением кислоты хлороводородной разбавленной Р и выпаривают досуха. К остатку добавляют смесь, состоящую из 8 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и 24 мл воды Р, нагревают до кипения и фильтруют под уменьшенным давлением через пористый стеклянный фильтр (16). Остаток на фильтре промывают горячей смесью, состоящей из 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и 9 мл воды Р, затем небольшими порциями воды Р. Фильтраты и промывные воды объединяют и доводят водой Р до объема 50 мл.

pH (2.2.3). От 4.0 до 7.0. 1.0 г субстанции суспендируют с 30 мл раствора 75 г/л калия хлорида Р.

Водопоглощающая способность. В ступке 5 г субстанции растирают с 5 мл воды Р, добавленной по каплям. Смесь должна оставаться порошкообразной.

Вещества, растворимые в кислоте хлороводородной. В платиновом тигле 10 мл раствор S выпаривают досуха при температуре от 100 °С

до 105 °С до постоянной массы. Масса остатка должна составлять не более чем 10 мг (2.0 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.1 %. 0.5 г субстанции нагревают на водяной бане с 50 мл воды Р течение 15 мин, доводят водой Р до объема 100 мл и центрифугируют с ускорением 1500 g в течение 5 мин. 10 мл надосадочной жидкости доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 1 %. 2 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 100 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). К 2 мл раствора S прибавляют 28 мл воды Р. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 25·10⁻⁴ % (25 млн⁻¹).

К 20 мл раствора S прибавляют 50 мг гидроксиламина гидрохлорида Р и 1 мл раствора аммиака концентрированного Р, значение рН доводят до 3.5 раствором аммиака разбавленным Р2, контролируя рН потенциометрически. Полученный раствор доводят водой Р до объема 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при сжигании. Не более 20.0 %. 0.200 г вещества нагревают в платиновом тигле при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч, затем при температуре 900 °С в течение 2 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К остатку, полученному при испытании «Потеря в массе при сжигании» прибавляют 0.2 мл кислоты серной Р и количество 96 % спирта Р, достаточное для полного увлажнения остатка. Добавляют 6 мл кислоты фтороводородной Р и выпаривают досуха при температуре от 95 °С до 105 °С, избегая потерь от разбрызгивания. Внутреннюю поверхность чашки промывают 6 мл кислоты фтороводородной Р и снова выпаривают досуха. Остаток сжигают при температуре 900 °С, охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Разность между массой полученного остатка и массой полученного остатка при испытании «Потеря в массе при сжигании» соответствует содержанию SiO₂ в испытуемом образце.



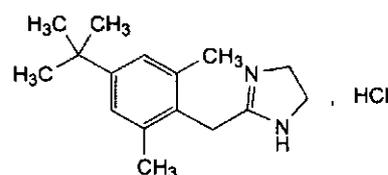
Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Xylometazolini hydrochloridum

XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE



C₁₆H₂₅ClN₂

M, 280.8

Ксилометазолина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилбензил]-4,5-дигидро-1H-имидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, 96 % спирте и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, Е.

Вторая идентификация: В, С, D, Е.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК ксилометазолина гидрохлорида.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

С. Около 0.5 мг субстанции растворяют в 1 мл метанола Р, прибавляют 0.5 мл свежеприготовленного

раствора 50 г/л натрия нитропруссиды Р и 0.5 мл раствора 20 г/л натрия гидроксида Р. Оставляют на 10 мин, прибавляют 1 мл раствора 80 г/л натрия гидрокарбоната Р; появляется фиолетовое окрашивание.

D. 0.2 г субстанции растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 2.5 мл 96 % спирта Р и 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Тщательно перемешивают и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм. Не должна обнаруживаться флуоресценция раствора или его флуоресценция не должна превышать флуоресценцию холостого раствора, приготовленного таким же способом без добавления субстанции. Идентификация считается достоверной, если раствор СО ГФ РК нафазолина гидрохлорида, приготовленный таким же способом, как и раствор субстанции, при просмотре в УФ-свете не дает ясной голубоватой флуоресценции.

E. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Кислотность или щелочность. 0.25 г субстанции растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл раствора метилового красного Р и 0.1 мл 0.01 М кислоты хлороводородной; появляется красное окрашивание, переходящее в желтое при добавлении к раствору не более 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G Р.

Испытуемый раствор (а). 0.20 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК ксилометазолина гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 4 мг СО ГФ РК примеси А ксилометазолина растворяют в метаноле Р и

доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (с). 1 мл испытуемого раствора (б) доводят метанолом Р до объема 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят отдельно 5 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (б), 5 мкл (20 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.4 мкг примеси А ксилометазолина) раствора сравнения (с) и 5 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р1 - метанол* = (5:100). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. На дно другой хроматографической камеры помещают сосуд, содержащий смесь *кислота хлороводородная Р1 - вода Р* - раствор: 15 г/л калия перманганата Р (1:1:2), камеру закрывают и оставляют на 15 мин. Затем в насыщенную камеру помещают пластинку и выдерживают в течение 5 мин. Пластинку вынимают из камеры и потоком холодного воздуха удаляют избыток хлора до тех пор, пока поверхность пластинки ниже стартовой линии не перестанет окрашиваться в голубой цвет от капли *раствора крахмала с калия йодида Р*. Пластинку опрыскивают *раствором крахмала с калия йодидом Р*.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно соответствующее примеси А ксилометазолино, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) главное пятно, кроме основного пятна и пятна примеси А ксилометазолина, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

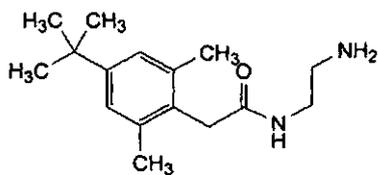
0.200 г субстанции растворяют в 25 мл кислоты уксусной безводной Р, прибавляют 10 мл кислоты ангидрида Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 28.08 мг $C_{15}H_{25}ClN_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



Микробиологическая чистота (5.1.4) В соответствии с требованиями.

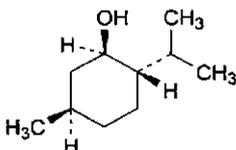
А. *N*-(2-аминоэтил)-2-[4-(1,1-диметилэтил)-2,6-диметилфенил]ацетамид.

Л

ЛЕВОМЕНТОЛ

Levomentholum

LEVOMENTHOL

 $C_{10}H_{20}O$ M_r 156.3

Левоментол представляет собой (1*R*,2*S*,5*R*)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанол.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллы призматические или игольчатые, бесцветные, блестящие.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

Температура плавления. Около 43 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 25 мг СО ГФ РК ментола растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора и 2 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат Р - толуол Р (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до испарения растворителей и

опрыскивают раствором анисового альдегида Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 5-10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», время удерживания и площадь основного пика должны соответствовать времени удерживания и приблизительно площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

D. 0.20 г субстанции растворяют в 0.5 мл пиридина безводного Р, добавляют 3 мл раствора 150 г/л динитробензоил хлорида Р в пиридине безводном Р и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. К полученному раствору добавляют 7.0 мл воды Р небольшими порциями при постоянном перемешивании, выдерживают на ледяной бане в течение 30 мин; образуется осадок. После отстаивания надосадочную жидкость декантируют, осадок промывают ледяной водой Р двумя порциями по 5 мл. Перекристаллизовывают из 10 мл ацетона Р, промывают ледяным ацетоном Р и сушат при температуре 75 °С и давлении не более 2.7 кПа в течение 30 мин. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов должна быть от 154 °С до 157 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в 10 мл 96 % спирта Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

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. 1.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; раствор бесцветный. Розовое окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 48 до - 51. Определение проводят, используя раствор S.



Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии [2.2.28].

Испытуемый раствор (а). 0.20 г субстанции растворяют в метиленхлориде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (а) доводят метиленхлоридом *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 40.0 мг субстанции и 40.0 мг изоментола *P* растворяют в метиленхлориде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 0.10 мл испытуемого раствора (а) доводят метиленхлоридом *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 40.0 мг СО ГФ РК ментола растворяют в метиленхлориде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 2.0 м x 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии *P* с нанесенным слоем 15 % (м/м) макрогала 1500 *P*;
- газ-носитель азот для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 30 мл/мин;
- температура колонки 120 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 150 °С и 200 °С соответственно.

Экспериментально хроматографируют по 1 мкл каждого раствора. Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания ментола.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков ментола и изоментола на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 1.4;
- отношение сигнал/шум, рассчитанное для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b), составляет не менее 5.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1 % площади основного пика. Не учитывают пики растворителей и пики, площадь которых составляет менее 0.05 % площади основного пика.

Сухой остаток. Не более 0.05 %. 2.00 г субстанции выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 1.0 мг.

ЛЕВОМЕНТОЛ

Вместо приведенной выше методики испытания «Родственные примеси» можно использовать описанную ниже методику.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии [2.2.28].

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в циклогексане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.10 г СО ГФ РК ментола растворяют в циклогексане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг тимолола *P* и 10.0 мг деканола *P* растворяют в циклогексане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл. К 0.2 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора циклогексаном *P* до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 60 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогала 20 000 *P* толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 0.8 мл/мин;
- деление потока 1:80;
- температура колонки 170 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 230 °С.

Время хроматографирования должно быть в 1.1 раза больше времени удерживания тимолола (около 24 мин).

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков тимолола и деканола составляет не менее 5;
- эффективность хроматографической колонки составляет не менее 30 000 теоретических тарелок;
- высота пика ментола составляет не менее 25 % шкалы регистрирующего устройства.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1 % площади основного пика. Не учитывают пики растворителей и пики, площадь кото-

рых составляют менее 0.05 % площади основного пика.

Бор. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 мл⁻¹).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции помещают в платиновый тигель и растворяют в 2.5 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 1 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, перемешивают и упаривают досуха при температуре 120 °С. К охлажденному до комнатной температуры остатку прибавляют 0.5 мл воды *P*, 3.0 мл раствора 1.25 г/л куркумина *P* в кислоте уксусной безводной *P* и нагревают при постоянном перемешивании на водяной бане при температуре около 40 °С до полного растворения осадка. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 3.0 мл смеси равных объемов кислоты серной *P* и кислоты уксусной безводной *P* и перемешивают. Тигель накрывают крышкой и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем содержимое тигля количественно при помощи 50 мл 96 % спирта *P* переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя полоска», отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

Раствор сравнения. 0.572 г кислоты борной *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100.0 мл. 2.5 мл полученного раствора готовят аналогично испытуемому раствору, начиная со слов «..прибавляют 1 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, перемешивают и сушат...».

Компенсационный раствор. Смесь 0.5 мл воды *P*, 3.0 мл раствора 1.25 г/л куркумина *P* в кислоте уксусной безводной *P*, 3.0 мл смеси равных объемов кислоты серной *P* и кислоты уксусной безводной *P*, объем которой доводят до 100.0 мл 96 % спиртом *P*.

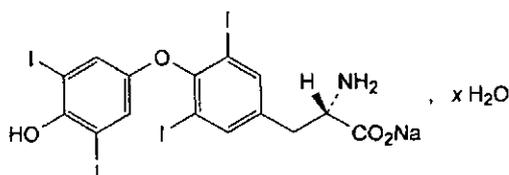
Оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 550 нм, используя компенсационный раствор.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Levothyroxinum natricum

LEVOTHYROXINE SODIUM



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$
(безводное вещество)

M_r 799

Левотироксин натрия содержит не менее 97.0 % и не более 102.0 % натрия (2*S*)-2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфенил]пропаноата в пересчете на сухое вещество. Содержит изменяющееся количество воды.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок или мелкокристаллический порошок почти белого или слегка коричневатожелтого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК левотироксина натрия.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 5 мг субстанции растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный *P* - метанол *P* (5:70) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг СО ГФ РК левотироксина натрия растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный *P* - метанол *P* (5:70) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК лиотирс-

раствора натрия растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р (5:70) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл. Смешивают 1 мл полученного раствора и 1 мл испытуемого раствора.

По линии старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный Р - этилацетат Р - 2-пропанол Р (20:55:35). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С до появления пятен. Пластинку просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Д. Около 50 мг субстанции помещают в фарфоровый тигель, добавляют несколько капель кислоты серной Р и нагревают; образуются пары фиолетового цвета.

Е. К 200 мг субстанции добавляют 2 мл кислоты серной разбавленной Р. Нагревают на водяной бане, затем осторожно на открытом пламени, повышая температуру приблизительно до 600 °С. Сжигание продолжают до исчезновения черных частиц. Остаток растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.500 г субстанции осторожно растворяют в 23 мл кипящей смеси 1 М кислоты хлорозодородной - 96 % спирта Р (1:4). Охлаждают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска свежеприготовленного раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₃.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 16 до + 20 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Лиотиронин и другие родственные препараты. На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной в разделе «Количественное определение», площадь пика лиотиронина не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1.0 %); сумма площадей

всех пиков, кроме основного и пика лиотиронина, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (д).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 6.0 % до 12.0 %. 0.100 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы должны быть защищены от света.

Испытуемый раствор (а). 20.0 мг субстанции растворяют в растворе натрия гидроксида метанольном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Испытуемый раствор (б). 2.0 мл испытуемого раствора (а) доводят раствором натрия гидроксида метанольным Р до объема 200 мл.

Раствор сравнения (а). 20.0 мг СО ГФ РК лево-тироксина натрия растворяют в растворе натрия гидроксида метанольном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидроксида метанольным Р до объема 200 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК лиотиронина натрия растворяют в растворе натрия гидроксида метанольном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидроксида метанольным Р до объема 50 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидроксида метанольным Р до объема 100 мл.

Раствор сравнения (с). Смешивают равные объемы раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

Раствор сравнения (д). 1 мл раствора сравнения (а) доводят раствором натрия гидроксида метанольным Р до объема 10 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии Р с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм;
- подвижная фаза: кислота фосфорная Р - ацетонитрил Р - вода Р (1:300:700);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 225 нм.

Хроматографируют по 50 мкл каждого раствора. Время хроматографирования должно быть в

3.5 раза больше времени удерживания основного пика.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков левотироксина и лиотиронина на хроматограмме раствора сравнения (с) составляет не менее 4;
- отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) составляет не менее 5.

Содержание $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_v}{0.972 \cdot S_r} \cdot C_r$$

где:

S_v - площадь пика левотироксина на хроматограмме испытуемого раствора (b),

S_r - площадь пика левотироксина на хроматограмме раствора сравнения (a),

C_r - содержание $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ в СО ГФ РК левотироксина натрия.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

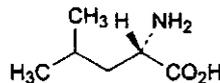


Хлориды (2.4.4). Не более 0.2 %. 0.250 г субстанции встряхивают с 15 мл воды дистиллированной Р в течение 3 мин, добавляют 0.5 мл кислоты азотной Р и фильтруют. 1 мл полученного раствора доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

ЛЕЙЦИН

Leucinum

LEUCINE



$C_6H_{13}NO_2$

M_r 131.2

Лейцин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-4-метилпентановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Блестящие пластинки или кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде практически не растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Удельное оптическое вращение».

В. 0.50 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Полученный раствор вращает плоскость поляризации влево.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК лейцина.

Д. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в 1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -14.5 до $+16.5$ в пересчете на сухое вещество. 100 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной *P* и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК лейцина растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг СО ГФ РК лейцина и 10 мг СО ГФ РК валина растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг лейцина и 2 мкг валина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная P - вода P - бутанол P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 15 мл. По-

лученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод *B*). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и извлекают три раза метилизобутилкетонем *P* порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *D*). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 13.12 мг C₆H₁₃NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.5 до 7.0. 1 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

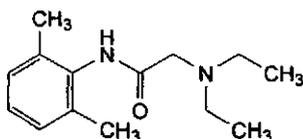
Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производ-

ства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ЛИДОКАИН

Lidocainum

LIDOCAINE



$C_{14}H_{22}N_2O$

M_r 234.3

Лидокаин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(диэтиламино)-*N*-(2,6-диметилфенил)ацетамида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D, E.

А. Температура плавления (2.2.14). От 66 °С до 70 °С, определяют без предварительного высушивания субстанции.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК лидокаина.

С. 0.20 г субстанции растворяют в смеси 0.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и 10 мл воды Р при нагревании и прибавляют 10 мл раствора кислоты пикриновой Р. Полученный осадок промывают водой Р и высушивают. Температура плавления (2.2.14) должна быть около 230 °С (с разложением).

Д. Около 5 мг субстанции растворяют в 0.5 мл кислоты азотной дымящей Р, упаривают досуха на водяной бане, охлаждают. Остаток растворяют в 5 мл ацетона Р и прибавляют 0.2 мл раствора калия гидроксида спиртового Р; появляется зеленое окрашивание.

Е. Около 0.1 г субстанции растворяют в 1 мл 96 % спирта Р и прибавляют 0.5 мл раствора 100 г/л кобальта нитрата Р; образуется осадок голубовато-зеленого цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

2,6-Диметиланилин. Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л диметиламинобензальдегида Р в метаноле Р, 2 мл кислоты уксусной ледяной Р и оставляют на 10 мин. Желтая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно и аналогичным образом с использованием 2 мл раствора 2.5 мг/л 2,6-диметиланилина Р в метаноле Р.

Хлориды (2.4.4). Не более 35·10⁻⁴ % (35 мл⁻¹). 1.4 г субстанции растворяют в смеси 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и 12 мл воды Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.1 %. 0.2 г субстанции растворяют в 5 мл 96 % спирта Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 20 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 2·10⁻³ % (20 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Р_б²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.000 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

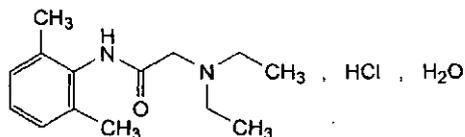
0.200 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р при перемешивании. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 23.43 мг $C_{14}H_{22}N_2O$.

ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД

Lidocaini hydrochloridum

LIDOCAINE HYDROCHLORIDE

 $C_{14}H_{23}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ M_r 288.8

Лидокаина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамида гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, F.

Вторая идентификация: A, C, D, E, F.

A. Температура плавления (2.2.14). От 74 °С до 79 °С, определяют без предварительного высушивания субстанции.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ Лидокаина гидрохлорида.

C. 0.2 г субстанции растворяют в 10 мл воды P и прибавляют 10 мл раствора кислоты пикриновой F. Полученный осадок промывают водой P и высушивают. Температура плавления (2.2.14) должна быть около 230 °С (с разложением).

D. Около 5 мг субстанции растворяют в 0.5 мл кислоты азотной дымящей P, упаривают досуха на водяной бане, охлаждают. Остаток растворяют в 5 мл ацетона P и прибавляют 0.2 мл раствора калия гидроксида спиртового P; появляется зеленое окрашивание.

E. К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды P, щелачивают раствором натрия гидроксида разбавленным P и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой P. Половину осадка растворяют в 1 мл 96 % спирта P и прибавляют 0.5 мл раствора 100 г/л кобальта нитрата P; образуется осадок голубовато-зеленого цвета.

F. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод III). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.0 до 5.5. 1 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода, P до объема 10 мл.

Примесь А.

Раствор (a). 0.25 г субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор используют для приготовления испытуемого раствора.

Раствор (b). 50 мг 2,6-диметиланилина P растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом P до объема 100 мл. Раствор используют для приготовления раствора сравнения.

Испытание проводят, используя три плоскодонные пробирки. В первую пробирку помещают 2 мл раствора (a), во вторую - 1 мл раствора (b) и 1 мл метанола P, в третью - 2 мл метанола P (контрольный раствор). В каждую пробирку прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л диметиламинобензальдегида P в метаноле P, 2 мл кислоты уксусной ледяной P и оставляют при комнатной температуре на 10 мин. Желтая окраска испытуемого раствора по интенсивности должна быть между контрольным раствором и раствором сравнения (100 млн⁻¹).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод E). Не более 5·10⁻⁴ % (5 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в воде P, доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Вода (2.5.12). От 5.5 % до 7.0 %. Определение проводят из 0.25 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.220 г субстанции растворяют в 50 мл 96 % спирта P, прибавляют 5 мл 0.01 M кислоты хлороводородной и титруют 0.1 M раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). В расчет

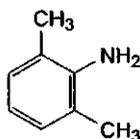
принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 27.08 мг $C_{14}H_{23}ClN_2O$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

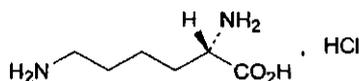


А. 2,6-диметиланилин.

ЛИЗИНА ГИДРОХЛОРИД

Lysini hydrochloridum

LYSINE HYDROCHLORIDE



$C_6H_{15}ClN_2O_2$

М, 182.7

Лизина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2,6-диаминогексановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК лизина гидрохлорида. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК лизина гидрохлорида в минимальном объеме воды Р, упа-

ривают досуха при температуре 60 °С и повторно записывают спектры полученных остатков.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. К 0.1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл воды Р и 1 мл раствора 50 г/л кислоты фосфорномолибденовой Р; образуется желтовато-белый осадок.

Е. К 0.1 мл раствора S прибавляют 2 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения В₇ или GY₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). $\alpha_D^{20} + 21.0$ до $+ 22.5$ в пересчете на сухое вещество 2.00 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной Р1 и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК лизина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК лизина гидрохлорида и 10 мг СО ГФ РК аргинина растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластин-

в) — вносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора
 г) 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл
 (0.25 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) рас-
 твора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг лизина гидро-
 хлорида и 2 мкг аргинина) раствора сравнения (c).
 Пластинку помещают в камеру с системой рас-
 тавителей *раствор аммиака концентрированный*
 и *2-пропанол P* (30:70). Когда фронт растворите-
 лей пройдет 15 см от линии старта, пластинку
 вынимают из камеры, сушат при температуре от
 100 °С до 105 °С до исчезновения запаха аммиака
 и обезжиривают *раствором нингидрина P*. Пластинку
 сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в
 течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое
 пятно, кроме основного, не должно быть интенсифи-
 цировано пятнами на хроматограмме раствора сравнения
 в 5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если
 на хроматограмме раствора сравнения (c) обнару-
 жаются два четко разделенных пятна.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹).
 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной
 до объема 15 мл. Полученный раствор должен
 выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. (2.4.1, метод B). Не более 0.02 %
 (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать
 испытание на аммоний. Раствор сравнения готовят,
 используя 0.1 мл стандартного раствора аммония
 (100 млн⁻¹ NH₄⁺) P.

Железо (2.4.9). Не более 3·10⁻³ % (30 млн⁻¹).
 0.33 г субстанции в делительной воронке растворя-
 ют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавлен-
 ной P и извлекают три раза метилизобутилкетаном
 по порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в
 течение 3 мин. К объединенным органическим из-
 влечениям прибавляют 10 мл воды P и встряхивают
 в течение 3 мин. Полученный водный раствор дол-
 жен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более
 10⁻⁵ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны вы-
 держивать испытание на тяжелые металлы. Раствор
 сравнения готовят, используя стандартный раствор
 свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32).

Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при
 температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.
 Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты му-

равьиной безводной P, прибавляют 50 мл кислоты
 уксусной безводной P и титруют 0.1 M раствором
 кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответ-
 ствует 18.27 мг C₆H₁₅ClN₂O₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.0 до 6.0. 10 мл раствора S дово-
 дят водой, свободной от углерода диоксида, P до
 объема 20 мл.

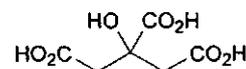
Остаточные растворители (5.4). В соответ-
 ствии с требованиями.

**Пирогены или бактериальные эндотокси-
 ны.** Если субстанция предназначена для производ-
 ства лекарственных средств для парентерального
 применения без последующей процедуры удаления
 пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пи-
 рогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины»
 (2.6.14).

ЛИМОННАЯ КИСЛОТА БЕЗВОДНАЯ

Acidum citricum anhydricum

CITRIC ACID, ANHYDROUS



C₆H₈O₇

M, 192.1

Кислота лимонная безводная содержит не менее
 99.5 % и не более 100.5 % 2-гидроксипропан-
 1,2,3-трикарбоновой кислоты в пересчете на без-
 водное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цве-
 та или бесцветные кристаллы, или гранулы.

Растворимость. Очень легко растворима в воде,
 легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 153 °С с раз-
 ложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор должен иметь сильнокислую реакцию (2.2.4).

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, высушенной при температуре 100-105 °С в течение 2 ч, должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты лимонной безводной, высушенной в тех же условиях.

С. Около 5 мг субстанции прибавляют к смеси 1 мл уксусного ангидрида Р и 3 мл пиридина Р; получается красное окрашивание.

Д. 0.5 г субстанции растворяют в 5 мл воды Р, нейтрализуют 1 М раствором натрия гидроксида (около 7 мл), прибавляют 10 мл раствора кальция хлорида Р и нагревают до кипения; образуется белый осадок.

Е. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Вода», указанным в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного, для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения Y₇, BY₇ или GY₇.

Легкообугливающиеся вещества (2.2.2, метод I). 1.0 г субстанции помещают в чистую пробирку, прибавляют 10 мл кислоты серной Р и полученную смесь тотчас нагревают в водяной бане при температуре (90±1) °С в течение 60 мин. Затем быстро охлаждают. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски смеси 1 мл красного основного раствора и 9 мл желтого основного раствора

Кислота щавелевая. Не более 36·10⁻³ % (360 млн⁻¹ в пересчете на безводную кислоту щавелевую). 0.80 г субстанции растворяют в 4 мл воды Р, прибавляют 3 мл кислоты хлороводородной Р и 1 г цинка Р в гранулах. Кипятят в течение 1 мин и оставляют на 2 мин. Надосадочную жидкость переносят в пробирку, содержащую 0.25 мл раствора 10 г/л фенилгидразина гидрохлорида Р, и нагревают до кипения. Полученный раствор быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр и прибавляют равный объем кислоты хлороводородной Р и

0.25 мл раствора 50 г/л калия феррицианида Р. Встряхивают и выдерживают в течение 30 мин; розовая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно и аналогичным образом с использованием 4 мл раствора 0.1 г/л кислоты щавелевой Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 15·10⁻³ % (150 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 30 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Не более 2·10⁻⁵ % (0.2 млн⁻¹). Если субстанция предназначена для производства растворов для диализа, она должна выдерживать испытание на алюминий. 20 г субстанции растворяют в 100 мл воды Р и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р. Полученный раствор должен выдерживать требования испытания на алюминий. Раствор сравнения готовят, смешивая 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ АР³⁺) Р, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р и 98 мл воды Р. Компенсационный раствор готовят, смешивая 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6.0 Р и 100 мл воды Р.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). К 5.0 г субстанции несколькими порциями прибавляют 39 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р до растворения и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 50 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 2.000 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.5 ЭЕ в 1 мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.550 г субстанции растворяют в 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 64.03 мг С₆Н₈О₇.

МАРКИРОВКА

Таблица - в необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов;
- субстанция предназначена для производства растворов для диализа.



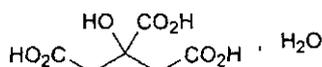
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 0.005% (1 мл⁻¹). 1 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ МОНОГИДРАТ

Acidum citricum monohydricum

CITRIC ACID MONOHYDRATE



$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$

M_r 210.1

Кислоты лимонной моногидрат содержит не менее 99.5% и не более 100.5% 2-гидроксипропан-2,3-трикарбоновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы, или гранулы. Выветривается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Твердая идентификация: В, Е.

Жидкая идентификация: А, С, D, Е.

А. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор должен иметь сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, высушенной при температуре 100-105 °С

в течение 2 ч, должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты лимонной моногидрата, высушенной при тех же условиях.

С. Около 5 мг субстанции прибавляют к смеси 1 мл уксусного ангидрида Р и 3 мл пиридина Р; появляется красное окрашивание.

Д. 0.5 г субстанции растворяют в 5 мл воды Р, нейтрализуют 1 М раствором натрия гидроксида Р (около 7 мл), добавляют 10 мл раствора кальция хлорида Р и нагревают до кипения; образуется белый осадок.

Е. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Вода».

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного в соответствии с указаниями в испытании «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения Y₇, BY₇ или GY₇.

Легко обугливающиеся вещества (2.2.2, метод I). 1.0 г субстанции помещают в чистую пробирку, прибавляют 10 мл кислоты серной Р. Полученную смесь тотчас нагревают на водяной бане при температуре (90±1) °С в течение 60 мин и быстро охлаждают. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски смеси 1 мл исходного красного раствора и 9 мл исходного желтого раствора.

Кислота щавелевая. Не более 36·10⁻³% (360 мл⁻¹), в пересчете на кислоту щавелевую безводную. 0.80 г субстанции растворяют в 4 мл воды Р, добавляют 3 мл кислоты хлороводородной Р и 1 г цинка Р в гранулах. Кипятят в течение 1 мин и оставляют на 2 мин. Надосадочную жидкость переносят в пробирку, содержащую 0.25 мл раствора 10 г/л фенолгидразина гидрохлорида Р, и нагревают до кипения. Полученный раствор быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр, добавляют равный объем кислоты хлороводородной Р и 0.25 мл раствора 50 г/л калия феррицианида Р. Встряхивают и выдерживают в течение 30 мин; розовая окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно и аналогичным образом из 4 мл раствора 0.1 г/л кислоты щавелевой Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 15·10⁻³% (150 мл⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же рас-

творителем до 30 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). Если субстанция предназначена для производства растворов для диализа, она должна выдерживать испытания на алюминий.

20 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора *pH* 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытания на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн Al^{3+}) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве компенсационного раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с *pH* 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). К 5.0 г субстанции несколькими порциями прибавляют 39 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P* до растворения и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 50 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Вода (2.5.12). От 7.5 % до 9.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.5 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшего удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.550 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида *P*, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина *P*.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 64.03 мг $C_{18}H_{35}N_2O_6S$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов;
- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.

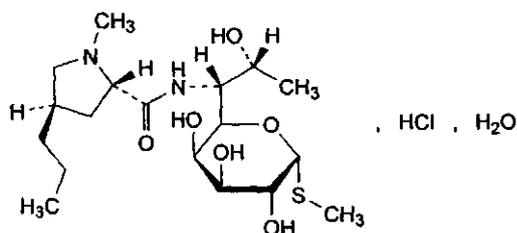


Мышьяк (2.4.2, метод *A*). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

ЛИНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

Lincomycini hydrochloridum

LINCOMYCIN HYDROCHLORIDE



$C_{18}H_{35}ClN_2O_6S \cdot H_2O$

M_r 461.0

Линкомицина гидрохлорид состоит в основном из метил-6,8-дидеокси-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-метил-4-пропилпирролидин-2-ил]карбонил]амино]-1-тио-*D*-эритро- α -*D*-галакто-октапиранозида гидрохлорида - антибиотика, продуцируемого *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* или полученного любыми другими способами. Субстанция содержит не менее 82.5 % и не более 93.0 % линкомицина ($C_{18}H_{34}N_2O_6S$) в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, D*.

Вторая идентификация: *B, C, D*.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО* *ГФ РК* линкомицина гидрохлорида.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК линкомицина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК линкомицина гидрохлорида и 10 мг СО ГФ РК клиндамицина гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

По линии старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а) и 5 мкл раствора сравнения b. Пластинку помещают в камеру с подвижной фазой и хроматографируют. В качестве подвижной фазы используют верхний слой смеси растворителей 2-пропанол *P* - раствор 150 г/л аммония ацетата *P*, рН которого предварительно доводят до 9,6 раствором аммиака *P*, - этилацетат *P* (20:40:45). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором 1 г/л калия перманганата *P*.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения с соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

С Около 10 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и нагревают в водяной бане в течение 3 мин, прибавляют 3 мл раствора натрия карбоната *P* и 1 мл раствора 20 г/л натрия нитропруссиды *P*; постепенно появляется фиолетово-красное окрашивание.

С 3.1 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.5. Измеряют рН раствора S

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +135 до +150 в пересчете на безводное вещество. 1.000 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Линкомицин В. На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной при количественном определении, площадь пика линкомицина В, который выходит перед пиком линкомицина, должна составлять не более 5 % площади пика линкомицина.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1.0 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Вода (2.5.12). От 3.1 % до 4.6 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.50 ЭЕ в 1 мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя в качестве внутреннего стандарта дотриаконтан *P*.

Раствор внутреннего стандарта. 0.200 г дотриаконтана *P* растворяют в хлороформе *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Испытуемый раствор (а). 0.100 г субстанции растворяют в растворе 20 г/л имидазола *P* в хлороформе *P* и доводят объем тем же раствором до 100.0 мл. Встряхивают до полного растворения. 4.0 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 1.0 мл смеси хлортриметилсилан *P* - *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамид *P* (1:99) и осторожно перемешивают вращательными движениями. Пробирку неплотно закрывают пробкой и выдерживают при температуре 65 °С в течение 30 мин.

Испытуемый раствор (b). Раствор готовят аналогично испытуемому раствору (а), прибавляя перед растворением субстанции 10.0 мл раствора внутреннего стандарта.

Раствор сравнения. Раствор готовят аналогично испытуемому раствору (а), используя вместо субстанции 0.100 г СО ГФ РК линкомицина гидрохлорида и прибавляя перед его растворением 10.0 мл раствора внутреннего стандарта.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- стеклянная колонка размером 1.5 м x 3 мм, заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р, с нанесенным 3 % (м/м) полиметилфенилсилоксаном Р;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 45 мл/мин;
- температура колонки 260 °С;
- температура блока ввода проб и детектора от 260 °С до 290 °С.

Попеременно хроматографируют подходящие объемы испытуемых растворов и раствора сравнения.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30 °С. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция стерильна;
- субстанция не содержит бактериальных эндотоксинов.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вместо испытания «Бактериальные эндотоксины» допускается применение испытания «Пирогены» (2.6.8).

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши в течение 30 с 2 мг линкомицина в 0.5 мл воды для инъекций Р. Срок наблюдения 24 ч.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества.

Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, она должна выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

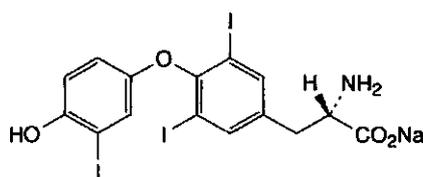
При проведении испытания «Пирогены» вместе «субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают:

- субстанция апиrogenна.

ЛИОТИРОНИН НАТРИЯ

Liothyroninum natricum

LIOTHYRONINE SODIUM



$C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$

M_r 673

Лиотиронин натрия содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % натрия (2S)-2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3-йодфенокси)-3,5-дйодфенил]пропаноата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или слегка окрашенный порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С, Е.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Удельное оптическое вращение».

В. 10.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 319 нм. Удельный коэффициент поглощения в максимуме должен быть от 63 до 69 в пересчете на сухое вещество.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО $\bar{\nu}$ РК лиотиронина натрия.

D. Около 50 мг субстанции помещают в фар-

титель, добавляют несколько капель кислоты P и нагревают; образуются пары фиолетового цвета.

Восстановление. Сосудок, полученный в испытании «Сульфатная зола» растворяют в 2 мл воды P . Полученный раствор дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.250 г субстанции растворяют в смеси 1 мл кислоты хлороводородная - 96 % спирт P (2.4.4) доводят объем раствора той же смесью растворителем до 25.0 мл.

Цветность раствора (2.2.2., метод II). Окраска приготовленного раствора S не должна быть темнее окраски раствора сравнения 5 шкалы наиболее подходящего цвета.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -18.0 до $+22.0$ в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Левотироксин и другие родственные препараты. На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной в разделе «Количественное определение» площадь пика левотирокина не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (5.0 %); сумма площадей пиков, кроме основного и пика левотирокина, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (2.5 %). Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (е).

Хлориды. Не более 2.0 % в пересчете на NaCl в сухое вещество. 0.500 г субстанции растворяют в растворе 2 г/л натрия гидроксида P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. К полученному раствору прибавляют 15 мл кислоты азотной разбавленной P и титруют 0.05 M раствором серебра нитрата потенциометрически (2.2.29).

1 мл 0.05 M раствора серебра нитрата соответствует 2.93 мг NaCl.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 4.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 105 °C в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). От 9.0 % до 12.2 %, в пересчете на сухое вещество. Определение проводят из 0.200 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 20.0 мг субстанции рас-

творяют в растворе натрия гидроксида метанольном P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5.0 мл испытуемого раствора (а) доводят раствором натрия гидроксида метанольным P до объема 200 мл.

Раствор сравнения (a). 20.0 мг СО ГФ РК лиотиронина натрия растворяют в растворе натрия гидроксида метанольном P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят раствором натрия гидроксида метанольным P до объема 200 мл.

Раствор сравнения (c). 5 мг СО ГФ РК левотирокина натрия растворяют в растворе натрия гидроксида метанольном P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидроксида метанольным P до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). Смешивают равные объемы раствора сравнения (b) и раствора сравнения (c).

Раствор сравнения (e). 1 мл раствора сравнения (b) доводят раствором натрия гидроксида метанольным P до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии P с размером частиц 5-10 мкм;
- подвижная фаза: кислота фосфорная P - ацетонитрил P - вода P (5:300:700);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 225 нм.

Полеременно хроматографируют по 50 мкл каждого раствора. Время хроматографирования испытуемого раствора (а) должно быть в 5 раз больше времени удерживания основного пика.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков лиотиронина и левотирокина на хроматограмме раствора сравнения (d) составляет не менее 4;
- отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (e) составляет не менее 5.

Содержание $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ вычисляют из площади пиков на хроматограмме испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b), с учетом содержания $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ в СО ГФ РК лиотиронина натрия.

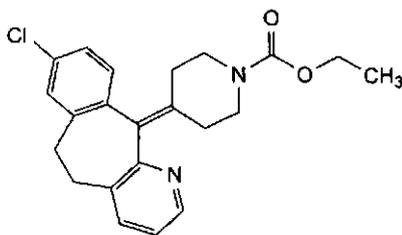
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

ЛОРАТАДИН

Loratadinum

LORATADINE

C₂₂H₂₃ClN₂O₂

M, 382.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лоратадин содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % этил 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11H-бенз[5,6]циклогепта-[1,2-b]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне и метаноле. Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК лоратадина.

В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК лоратадина в ацетоне Р, упаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 мг субстанции растворяют в метаноле Р и объем раствора доводят до 20.0 мл тем же растворителем. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

Примесь Н. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 25 мг изоамилбензоата Р растворяют в метиленхлориде Р и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50 мл.

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в метиленхлориде Р, добавляют 1.0 мл раствора сравнения (а), 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора метиленхлоридом Р до 5.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК примеси Н лоратадина растворяют в метиленхлориде Р и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (б). К 1.0 мл раствора сравнения (а) добавляют 1.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора метиленхлоридом Р до 5.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 25 м x 0.32 мм, заполненная поли(диметил)силоксаном Р с толщиной слоя 0.52 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 1.0 мл/мин;
- деление потока 1:30.

Температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0-1	80
	1-23	80 → 300
	23-33	300
Блок ввода проб		260
Детектор		300

Относительное время удерживания (время удерживания лоратадина около 32 мин) примеси Н составляет около 0.33, изоамилбензоата - около 0.37.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси Н и изоамилбензоата составляет не менее 2.0;
- отношение сигнал-шум для пика примеси Н не менее 10.

Хроматографируют испытуемый раствор и раство

сравнения (b). Определяют отношение площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата на хроматограмме раствора сравнения (b); из хроматограммы испытуемого раствора определяют отношение площади пика примеси Н к площади пика изоамилбензоата; это соотношение не должно быть более 2.0 (0.1 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора до 25.0 мл тем же растворителем.

Раствор сравнения (a). 5.0 мг СО ГФ РК примеси F лоратадина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора до 25.0 мл тем же растворителем. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы Р (содержащего примеси А и Е) растворяют в подвижной фазе, добавляют 0.5 мл раствора сравнения (a) и доводят подвижной фазой до объема 5.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндсигурованным для хроматографии Р с размером пористости 5 мкм и очень низкой силанольной активностью;
- подвижная фаза: метанол Р - раствор 6.8 г/л кальция дигидрофосфата Р с значением рН 2.80 ± 0.05 стандартизированной кислотой фосфорной Р - ацетонитрил Р (30:35:40);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм;
- температура 40 °С.

Время хроматографирования должно в 5 раз превышать время удерживания пика лоратадина.

Для идентификация примесей используют хроматограмму, приложенную к СО ГФ РК лоратадина для проверки пригодности хроматографической системы Р и хроматограмму, полученную при хроматографировании раствора сравнения (b) для идентификации пиков примесей А и Е.

Относительные времена удерживания пиков примесей (время удерживания пика лоратадина около 12 мин) составляют: примеси D - около 0.2, при-

меси В - около 0.4, примеси F - около 0.9, примеси Е - около 1.1, примеси А - около 2.4, примеси С - около 2.7.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если отношение сигнал/шум составляет не менее 2.5, где H_p - высота пика Е над базовой линией и H_v - высота над базовой линией из самой нижней точки кривой, отделяющей этот пик от пика лоратадина.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (c). Для определения содержания примесей используют коэффициент пересчета, который составляет для примеси А-1.7, примеси Е - 3.4, примеси F - 1.6.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.2 %); площадь каждой примеси А, В, С, D, Е не должны превышать площадь основного пика в хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); площадь любой другой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.10 %); сумма площадей всех пиков не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора (c) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора (c) (0.05 %).

Сульфаты (2.4.13). Не более $15 \cdot 10^{-3}$ % (150 млн^{-1}). 1.33 г субстанции сжигают при 800 ± 25 °С и переносят остаток 20 мл дистиллированной воды Р. При необходимости фильтруют через бумажный фильтр, свободный от сульфатов. Фильтрацию повторяют, используя новые бумажные фильтры, до тех пор, пока фильтрат станет прозрачным.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной ледяной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

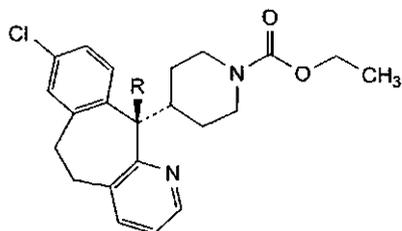
1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 38.29 мг $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, Е, F, Н.

Другие обнаруживаемые примеси: (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из

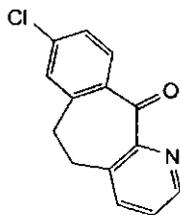
указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным необходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»: G.



и энантиомер

A. R = OH: этил 4-[(1*RS*)-8-хлор-11-гидрокси-6,11-дигидро-5*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*] пиридин-11-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

F. R = F: этил 4-[(1*RS*)-8-хлор-11-фтор-6,11-дигидро-5*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил] пиперидин-1-карбоксилат,



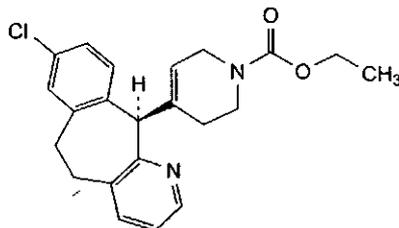
B. 8-хлор-5,6-дигидро-11*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-он,



C. R = Cl, R' = CO-OC₂H₅: этил 4-(4,8-дихлор-5,6-дигидро-11*H*-бенз[5,6] циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-карбоксилат,

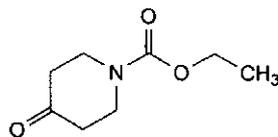
D. R = R' = H: 8-хлор-11-(пиперидин-4-илиден)-6,11-дигидро-5*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин.

G. R = H, R' = CH₃: 8-хлор-11-(1-метилпиперидин-4-илиден)-6,11-дигидро-5*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин,



и энантиомер

E. этил 4-[(1*RS*)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бенз[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат,



H. этил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

М

МАГНИЯ КАРБОНАТ ЛЕГКИЙ

Magnesii subcarbonas levis

MAGNESIUM CARBONATE, LIGHT

Магния карбонат легкий представляет собой гидратированный магния карбонат основной, содержание которого эквивалентно не менее 40.0 % и не более 45.0 % MgO (M, 40.30).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде.

Растворяется в разведенных кислотах с обильным выделением пузырьков газа.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Насыпной объем (2.9.15) 15 г субстанции должен быть около 100 мл.

B. Субстанция дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

Около 15 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты азотной разбавленной Р и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленного Р. Раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в 100 мл кислоты уксусной разбавленной Р.

После прекращения выделения пузырьков газа кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл. Полученный раствор, при необходимости, фильтруют через предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый или кварцевый фильтр-тигель необходимой пористости до получения прозрачного фильтрата.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₄.

Растворимые вещества. Не более 1.0 %. 2.00 г субстанции смешивают со 100 мл воды Р и кипятят в течение 5 мин. Горячую смесь фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. 50 мл полученного фильтрата упаривают досуха и сжигают

при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 10 мг.

Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной. Не более 0.05 %. Масса сухого остатка, полученного при приготовлении раствора S, промытого, высушенного и прокаленного при температуре 600 ± 50 °С, не должна превышать 2.5 мг.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.07 %. 1.5 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.3 %. 1 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 2·10⁻⁴ % (2 мл⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытания на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 0.75 %. 2.6 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 150 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на кальций.

Железо (2.4.9). Не более 0.04 % (400 мл⁻¹). 0.1 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл. 2.5 мл раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более 2·10⁻³ % (20 мл⁻¹). К 20 мл раствора S прибавляют 15 мл кислоты хлороводородной Р1, 25 мл метил-изобутилкетона Р и взбалтывают в течение 2 мин. После разделения фаз водный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 1 мл кислоты уксусной Р и доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят путем использования стандартного раствора свинца (1 мл⁻¹ Pb²⁺) Р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в смеси 20 мл воды Р и 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р. Определение магния проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 4.030 мг MgO.



МАГНИЯ КАРБОНАТ ОСНОВНОЙ

Magnesii subcarbonas

Барий. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты уксусной *P* при длительном встряхивании, затем прибавляют 1 мл насыщенного раствора кальция сульфата *P*; раствор должен оставаться прозрачным.

МАГНИЯ КАРБОНАТ ТЯЖЕЛЫЙ

Magnesii subcarbonas ponderosus

MAGNESIUM CARBONATE, HEAVY

Магния карбонат тяжелый представляет собой гидратированный магния карбонат основной, содержание которого эквивалентно не менее 40.0 % и не более 45.0 % MgO (*M*, 40.30).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде. Растворяется в разбавленных кислотах с обильным выделением пузырьков газа.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Насыпной объем (2.9.15) 15 г субстанции должен быть около 60 мл.

B. Субстанция дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

C. Около 15 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты азотной разбавленной *P* и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленного *P*. Раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в 100 мл кислоты уксусной разбавленной *P*. После прекращения выделения пузырьков газа кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл. Полученный раствор, при необходимости, фильтруют через предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый или кварцевый фильтр-тигель необходимой пористости до получения прозрачного фильтрата.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения *B*₄.

Растворимые вещества. Не более 1.0 %. 2.00 г субстанции смешивают со 100 мл воды *P* и кипятят в течение 5 мин. Горячую смесь фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 100 мл. 50 мл полученного фильтрата упаривают досуха и сушат при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 10 мг.

Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной. Не более 0.05 %. Масса сухого остатка, полученного при приготовлении раствора *S*, промытого, высушенного и прокаленного при температуре 600 °С, не должна превышать 2.5 мг.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.07 %. 1.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.6 %. 0.5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 0.75 %. 2.6 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 150 мл. 15 мл раствора должны выдерживать испытания на кальций.

Железо (2.4.9). Не более 0.04 % (400 млн⁻¹). 0.1 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 10 мл. 2.5 мл раствора доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). К 20 мл раствора *S* прибавляют 15 мл кислоты хлороводородной *P*1, 25 мл метилизобутилкетона *P* и взбалтывают в течение 2 мин. После разделения фаз водный слой выпаривают досуха остаток растворяют в 1 мл кислоты уксусной *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят путем использования стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в смеси 20 мл воды *P* и 2 мл кислоты хлороводородной разбавлен-

ной *P*. Определение магния проводят методом комплексанометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 4.030 мг MgO.



МАГНИЯ КАРБОНАТ ОСНОВНОЙ

Magnesii subcarbonas

Барий. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты уксусной *P* при длительном встряхивании, затем прибавляют 1 мл насыщенного раствора кальция сульфата *P*; раствор должен оставаться прозрачным.

МАГНИЯ ОКСИД ЛЕГКИЙ

Magnesii oxydum leve

MAGNESIUM OXIDE, LIGHT

MgO M, 40.30

Магния оксид легкий содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % MgO в пересчете на прокаленное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Мелкий аморфный порошок белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде. Растворяется в разбавленных кислотах в большинстве случаев со слабым выделением пузырьков газа.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 15 г субстанции занимает объем (2.9.15) около 150 мл.

B. Около 15 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты азотной разбавленной *P* и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленным *P*. Полученный раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

C. Субстанция должна соответствовать требованиям по показателю «Потеря в массе при прокаливании», указанным в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в смеси 70 мл кислоты уксусной *P* и 30 мл воды дистиллированной *P*, кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора кислотой уксусной разбавленной *P* до 100 мл. Полученный раствор, если необходимо, фильтруют через предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый или кварцевый фильтр-тигель необходимой пористости для получения прозрачного раствора.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения B_2 .

Растворимые вещества. К 2.00 г субстанции прибавляют 100 мл воды *P*, перемешивают и кипятят в течение 5 мин. Горячую смесь фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 100 мл. 50 мл полученного раствора упаривают досуха и высушивают при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 20 мг (2.0 %).

Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной. Масса сухого остатка, полученного при приготовлении раствора S, промытого, высушенного и прокаленного при температуре 600 °С, не должна превышать 5 мг (0.1 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.15 %. 0.7 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 1.0 %. 0.3 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $4 \cdot 10^{-4}$ % (4 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 1.5 %. 1.3 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 150 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на кальций.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 млн⁻¹). К 20 мл раствора S прибавляют 15 мл кислоты хлороводородной *P1*, 25 мл метилизобутилкетона *P* и взбалтывают в течение 2 мин. После разделения фаз водный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 1.5 мл кислоты уксусной *P* и доводят водой *P* до объема 30 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ *Pb*) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 0.1 %. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл. 2 мл раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 8.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции при температуре 900 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.320 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. Определение магния в 20.0 мл полученного раствора проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 4.030 мг MgO.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закупоренном контейнере.

МАГНИЯ ОКСИД ТЯЖЕЛЫЙ

Magnesii oxydum ponderosum

MAGNESIUM OXIDE, HEAVY

MgO M, 40.30

Магния оксид тяжелый содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % MgO в пересчете на прокаленное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Мелкий порошок белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде. Растворяется в разбавленных кислотах в большинстве случаев со слабым выделением пузырьков газа.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Насыпной объем (2.9.15) 15 г субстанции должен быть около 30 мл.

В. Около 15 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты азотной разбавленной Р и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленным Р. Полученный раствор дает реакцию на магний (2.3.1).

С. Субстанция должна соответствовать требованиям

по показателю «Потеря в массе при прокаливании», указанным в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в смеси 70 мл кислоты уксусной Р и 30 мл воды дистиллированной Р, кипятят в течение 2 мин, охлаждают и доводят объем раствора кислотой уксусной разбавленной Р до 100 мл. Полученный раствор, если необходимо, фильтруют через предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый или кварцевый фильтр-тигель необходимой пористости для получения прозрачного раствора.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₃.

Растворимые вещества. Не более 2.0 %. К 2.00 г субстанции прибавляют 100 мл воды Р и кипятят в течение 5 мин. Горячую смесь фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. 50 мл полученного раствора упаривают досуха и высушивают при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 20 мг.

Вещества, нерастворимые в кислоте уксусной. Не более 0.1 %. Масса сухого остатка полученного при приготовлении раствора S, промытого, высушенного и прокаленного при температуре 600 °С не должна превышать 5 мг.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.1 %. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 1.0 %. 0.3 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 4·10⁻⁴ % (4 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 1.5 %. 1.3 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 150 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на кальций.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 3·10⁻³ % (30 млн⁻¹). К 20 мл раствора S прибавляют 15 мл кислоты хлороводородной Р₁, 25 мл метилизобутилкетона Р и взбалтывают в течение 2 мин. После разделения фаз водный слой упаривают досуха, остаток растворяют в 1 мл кислоты уксусной Р и доводят водой Р до объема 30 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы.

Раствор сравнения готовят с использованием стандартного раствора свинца ($1 \text{ мл}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 0.07 %. 0.15 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 10 мл. 1 мл раствора доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 3.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции при температуре 900 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.320 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. Определение магния в 20.0 мл полученного раствора проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 4.030 мг MgO.

МАГНИЯ СТЕАРАТ

Magnesii stearas

MAGNESIUM STEARATE

Магния стеарат представляет собой смесь магниевых солей различных жирных кислот, состоящих в основном из кислоты стеариновой $[(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2\text{Mg}; M_r 591.3]$ и кислоты пальмитиновой $[(\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO})_2\text{Mg}; M_r 535.1]$ с незначительной частью других жирных кислот. Субстанция содержит не менее 4.0 % и не более 5.0 % Mg ($A_r 24.30$) в пересчете на сухое вещество. Жирнокислотная часть субстанции содержит не менее 40.0 % кислоты стеариновой и не менее 90 % суммы кислот стеариновой и пальмитиновой.

СВОЙСТВА

Описание. Очень тонкий легкий порошок белого цвета, жирный на ощупь.

Растворимость. Практически не растворим в воде и этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *C, D*.

Вторая идентификация: *A, B, D*.

A. Температура затвердевания (2.2.18) остатка, полученного при приготовлении раствора *S* в соответствии с указаниями раздела «Испытания», должна быть не ниже 53 °С.

B. Кислотное число жирных кислот (2.5.1) должно быть от 195 до 210. Определение проводят из 0.200 г остатка, полученного при приготовлении раствора *S*, растворенного в 25 мл предписанной смеси растворителей.

C. Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении состава жирных кислот, должны приблизительно совпадать с временами удерживания основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

D. 1 мл раствора *S* дает реакцию на магний (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 5.0 г субстанции прибавляют 50 мл эфира, свободного от пероксидов, *P*, 20 мл кислоты азотной разбавленной *P* и 20 мл воды дистиллированной *P*. Нагревают с обратным холодильником до полного растворения, затем охлаждают. В делительной воронке отделяют водный слой и встряхивают эфирный слой с двумя порциями, по 4 мл каждая, воды дистиллированной *P*. Объединенные водные слои промывают 15 мл эфира, свободного от пероксидов, *P*. Объем водного слоя доводят водой дистиллированной *P* до 50 мл (раствор *S*). Эфирный слой упаривают досуха, остаток сушат при температуре 100-105 °С и сохраняют для проведения идентификации *A* и *B*.

Кислотность или щелочность. К 1.0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и кипятят, непрерывно помешивая, в течение 1 мин, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтра прибавляют 0.05 мл раствора бромтимолового синего *P1*. Окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксидов.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.1 %. 0.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.5 %. 0.3 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Кадмий. Не более $3 \cdot 10^{-4}$ % (3 мл^{-1}). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции помещают в политетрафторэтиленовую ампулу, прибавляют 0.5 мл смеси кислоты хлороводородной *P* и кислоты азотной, свободной от свинца и кадмия, *P* (1:5),

запаивают и выдерживают при температуре 170 °С в течение 5 ч, охлаждают. Остаток растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят, используя стандартный раствор кадмия (10 млн Cd^{2+}) *P*, при необходимости разбавляя его 1 % (об/об) кислотой хлороводородной *P*.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь.

Свинец. Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, описанный в испытании «Кадмий».

Раствор сравнения. Готовят, используя стандартный раствор свинца (10 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*, при необходимости разбавляя его водой *P*.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 283.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь. Допускается использование длины волны 217.0 нм в зависимости от аппаратуры.

Никель. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, описанный в испытании «Кадмий».

Раствор сравнения. Готовят, используя стандартный раствор никеля (10 млн⁻¹ Ni^{2+}) *P*, при необходимости разбавляя его водой *P*.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 232 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым никелевым катодом и в качестве атомного генератора графитовую печь.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 6.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

Микробиологическая чистота. Определение проводят методом посева на чашки (2.6.12). В 1 г субстанции допускается наличие не более 10^3 аэробных микроорганизмов. Субстанция должна выдерживать испытание на *Escherichia coli* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Магний. 0.500 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл смеси равных объемов бутанола *P* и этанола *P*,

5 мл раствора аммиака концентрированного *P*, 3 мл буферного раствора аммония хлорида с рН 10.0 *P*, 30.0 мл 0.1 М раствора натрия эдетата и 15 мг индикаторной смеси протравного черного ПР. Нагревают при температуре 45-50 °С до образования прозрачного раствора. Охлаждают и титруют 0.1 М раствором цинка сульфата до изменения голубой окраски раствора на фиолетовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 2.431 мг Mg.

Состав жирных кислот. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции помещают в коническую колбу, снабженную обратным холодильником, растворяют в 5 мл раствора бора фторида в метаноле *P*, кипятят в течение 10 мин. Прибавляют 4 мл гептана *P* через холодильник и снова кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. Затем охлаждают, добавляют 20 мл раствора натрия хлорида насыщенного *P*, встряхивают и оставляют до разделения слоев. Около 2 мл органического слоя сушат над 0.2 г натрия сульфата безводного *P*. 1.0 мл полученного раствора доводят гептаном *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо субстанции 50.0 мг СО ГФ РК кислоты пальмитиновой и 50.0 мг СО ГФ РК кислоты стеариновой.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макроглола 20 000 *P* толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 2.4 мл/мин;
- температура колонки:

Время (мин)	Температура (°С)	Скорость повышения температуры (°С/мин)	Примечания
0-2	70	-	Изотермический режим
2-36	70 → 240	5	Линейный градиент
36-41	240	-	Изотермический режим

- температура блока ввода проб 220 °С;
- температура детектора 260 °С.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения. При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика метилпальмитата относительно пика метилстеарата должно быть около 0.88. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков метилстеарата и метилпальмитата на полученной хроматограмме составляет не менее 5.0.

Хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора. Вычисляют процентное содержание кислоты стеариновой и кислоты пальмитиновой от площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора, исключая пики растворителей.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-СВЯЗАННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Требования настоящего раздела не являются обязательными, однако для обеспечения постоянства в производстве и качестве медицинских продуктов, поставщикам рекомендуется проверять эту характеристику и предоставлять потребителям информацию о результатах и методах испытаний. Описанный метод является наиболее подходящим. Допускается использование других методов.

Следующая характеристика относится к магнию стеарату, используемому в качестве смазывающего вещества в твердых дозированных формах (прессованных и порошках).

Удельная площадь поверхности (2.9.26, метод 1). От 0.05 до 0.15 (P/P₀). Дегазирование пробы: 2 ч при 40 °С.

МАГНИЯ СУЛЬФАТА ГЕПТАГИДРАТ

Magnesii sulfas heptahydricus

MAGNESIUM SULPHATE HEPTAHYDRATE

MgSO₄·7H₂O

M_r 246.5

Магния сульфата гептагидрат содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % MgSO₄ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или блестящие бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

В. Субстанция дает реакцию на магний (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора фенолового красного P; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.2 мл 0.01 М кислоты хлороводородной или 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 1.7 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Мышьяк (2.4.2). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытания на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более 0.001 % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят путем использования стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 48.0 до 52.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 110-120 °С в течение 1 ч, затем при температуре 400 °С - до постоянной массы.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.450 г субстанции растворяют в 100 мл воды P. Определение магния проводят методом комплексонометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 12.04 мг MgSO₄.

МАГНИЯ ХЛОРИДА ГЕКСАГИДРАТ

Magnesii chloridum hexahydricum

MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ M_r 203.3Магния хлорида гексагидрат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные кристаллы. Гигроскопичный.**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна выдерживать испытания «Вода» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

В. Субстанция дает реакцию на (а)хлориды (2.3.1).

С. Субстанция дает реакцию на магний (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.**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 5 мл раствора *S* прибавляют 0.05 мл раствора фенолового красного *P*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.3 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксид.**Бромиды.** Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). 2.0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 4.0 мл воды *P*, 2.0 мл раствора фенолового красного *P3*, 1.0 мл раствора хлорамина *P2* и сразу перемешивают. Точно через 2 мин добавляют 0.30 мл 0.1 *M* раствора натрия тиосульфата, перемешивают и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 590 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования 5.0 мл раствора 3 мг/л калия бромида *P*. В качестве компенсационного раствора используют воду *P*.**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 15 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на сульфаты.**Алюминий** (2.4.17). Если субстанция предназначена для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации, она должна выдерживать испытания на алюминий. Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).4.0 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытания на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. В качестве холостого раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6.0 *P* и 100 мл воды *P*.**Мышьяк** (2.4.2). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытания на мышьяк.**Кальций** (2.4.3). Не более 0.1 %. 1 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на кальций.**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.**Железо** (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на железо.**Калий.** Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытания на калий. Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии (2.2.22, метод I).**Испытуемый раствор.** 1.00 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.**Раствор сравнения.** Готовят соответствующими разведениями раствора, приготовленного следующим образом: 1.144 г калия хлорида *P*, предварительно высушенного при температуре 100-105 °С в течение 3 ч, растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л (600 мкг/мл К⁺).

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 766.5 нм.

Вода (2.5.12). От 51.0 % до 55.0 %. Определение проводят из 50.0 мг субстанции полумикрометодом.

СВОЙСТВА

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P*. Определение магния проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 20.33 мг $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации;
- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.



Барий. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 1 мл 1 М раствора кислоты серной; раствор должен оставаться прозрачным в течение 2 ч.

МАКРОГОЛЫ

Macrogola

MACROGOLS

Макроголы представляют собой смесь полимеров с общей формулой: $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, где n - среднее количество оксиэтиленовых групп. Тип макрогола обозначается числом, указывающим среднюю относительную молекулярную массу. Может быть добавлен подходящий стабилизатор.

Тип макрогола	Описание	Растворимость
300 400 600	прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость	смешивается с водой, очень легко растворим в ацетоне, 96 % спирте и метилхлориде, практически не растворим в жирных и минеральных маслах
1000	белая или почти белая, гигроскопичная, воскоподобная или парафиноподобная масса	очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метилхлориде, практически не растворим в жирных и минеральных маслах
1500	белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса	очень легко растворим в воде и метилхлориде, легко растворим в 96 % спирте, практически не растворим в жирных и минеральных маслах
3000 3350	белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса	очень легко растворим в воде и метилхлориде, легко растворим в 96 % спирте, практически не растворим в жирных и минеральных маслах
4000 6000 8000	белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса	очень легко растворим в воде метилхлориде, практически не растворим в 96% спирте, жирных и минеральных маслах
20 000 35 000	белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса	очень легко растворим в воде <i>P</i> , растворим в метилхлориде, практически не растворим в 96 % спирте, в жирных и минеральных маслах

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованиям к вязкости, указанным в разделе «Испытания».

В. 1 г субстанции помещают в пробирку, прибавляют 0.5 мл кислоты серной Р, закрывают пробирку притертой пробкой, снабженной загнутой отводной трубкой, и нагревают до прекращения выделения белых паров. Пары собирают, пропуская их через отводную трубку, погруженную в 1 мл раствора ртути(III) хлорида Р; образуется обильный белый кристаллический осадок.

С. К 0.1 г субстанции прибавляют 0.1 г калия тиоционата Р и 0.1 г кобальта нитрата Р, тщательно перемешивают стеклянной палочкой. К полученной смеси добавляют 5 мл метилхлорида Р и встряхивают; жидкая фаза окрашивается в синий цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 12.5 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Кислотность или щелочность. 5 г субстанции растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, прибавляют 0.15 мл раствора бромтимолового синего Р1; появляется желтое или зеленое окрашивание, переходящее в синее при добавлении не более 0.1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Вязкость (2.2.9). Значения вязкости должны соответствовать значениям, приведенным в Табл. 1444.-1. При расчетах используют соответствующие значения плотности, приведенные в той же таблице.

Таблица 1444.-1

Тип макрогола	Кинематическая вязкость (мм ² · с ⁻¹)	Динамическая вязкость (мПа · с)	Плотность* (г/мл)
300	71 - 94	80 - 105	1.120
400	94 - 116	105 - 130	1.120
600	13.9 - 18.5	15 - 20	1.080
1000	20.4 - 27.7	22 - 30	1.080
1500	31 - 46	34 - 50	1.080
3000	69 - 93	75 - 100	1.080

3350	76 - 110	83 - 120	1.080
4000	102 - 158	110 - 170	1.080
6000	185 - 250	200 - 270	1.080
8000	240 - 472	260 - 510	1.080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1.080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1.080

* Плотность макроголов 300 и 400. Плотность 50 % (м/м) растворов субстанции для других макроголов.

Для макроголов с относительной молекулярной массой превышающей 400, определение вязкости проводят, используя 50 % (м/м) раствор субстанции.

Температура затвердевания (2.2.18). Значения температур затвердевания должны соответствовать значениям, приведенным в Табл. 1444.-2.

Таблица 1444.-2

Тип макрогола	Температура затвердевания (°С)
600	15 - 25
1000	35 - 40
1500	42 - 48
3000	50 - 56
3350	53 - 57
4000	53 - 59
6000	55 - 61
8000	55 - 62
20 000	не менее 57
35 000	не менее 57

Гидроксильное число. Значения гидроксильного числа должны соответствовать значениям, приведенным в Табл. 1444.-3. Указанную в таблице навеску субстанции помещают в сухую коническую колбу снабженную обратным холодильником, добавляют 25.0 мл раствора фталевого ангидрида Р и перемешивают жидкость вращательными движениями до полного растворения субстанции. Колбу помещают на горячую плитку, кипятят с обратным холодильником в течение 60 мин и охлаждают. Холодильник промывают 25 мл пиридина Р, затем 25 мл воды Р. К полученному раствору добавляют 1.5 мл раствора фенолфталеина Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до слабо-розового окрашивания.

Таблица 1444.-3

Тип макрогола	Гидроксильное число	m (г)
300	340 - 394	1.5
400	264 - 300	1.9
600	178 - 197	3.5
1000	107 - 118	5.0
1500	70 - 80	7.0
3000	34 - 42	12.0
3350	30 - 38	12.0
4000	25 - 32	14.0
6000	16 - 22	18.0
8000	12 - 16	24.0
20 000	-	-
35 000	-	-

Параллельно проводят контрольный опыт.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$\frac{56.1 \cdot (n_2 - n_1)}{m},$$

где:

n_1 - объем 1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

n_2 - объем 1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование контрольного раствора, в миллилитрах;

m - масса навески субстанции, в граммах.

Для макроголов с относительной молекулярной массой более 1000, если содержание воды превышает 0.5 %, соответствующую навеску субстанции предварительно сушат при температуре 100–105 °С в течение 2 ч и затем проводят определение.

Восстанавливающие вещества. 1 г субстанции растворяют в 1 мл раствора 10 г/л резорцина Р, при необходимости осторожно нагревая. К полученному раствору прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной Р; через 5 мин окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения R_3 (2.2.2, метод 1).

Формальдегид. Не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 млн⁻¹).

Испытуемый раствор. К 1.00 г субстанции добавляют 0.25 мл раствора хромотроповой кислоты натриевой соли Р, охлаждают в ледяной бане и добавляют 5.0 мл кислоты серной Р. Полученный раствор выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят водой Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения. 0.860 г раствора формальдегида Р доводят водой Р до объема 100 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100 мл. 1.00 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 10 мл, смешивают с 0.25 мл раствора хромотроповой кислоты натриевой соли Р, охлаждают в ледяной бане и добавляют 5.0 мл кислоты серной Р. Полученный раствор выдерживают в течение 15 мин и медленно доводят водой Р до объема 10 мл.

Компенсационный раствор. 1.00 мл воды Р помещают в колбу вместимостью 10 мл, смешивают с 0.25 мл раствора хромотроповой кислоты натриевой соли Р, охлаждают в ледяной бане и добавляют 5.0 мл кислоты серной Р. Полученный раствор медленно доводят водой Р до объема 10 мл.

Оптическая плотность (2.2.25) испытуемого раствора, измеренная по отношению к компенсационному раствору при длине волны 567 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Если использование макроголов с более высоким содержанием формальдегида оказывает неблагоприятное воздействие, компетентный уполномоченный орган может установить предел содержания не более $15 \cdot 10^{-4}$ % (15 млн⁻¹).

Этиленгликоль и диэтиленгликоль. Определение проводят для макроголов с относительной молекулярной массой менее 1000.

Не более 0.4 % (м/м) смеси этиленгликоля и диэтиленгликоля. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 5.00 г субстанции растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения. 0.10 г этиленгликоля Р и 0.50 г диэтиленгликоля Р растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 1.8 м x 2 мм, заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р, с нанесенным 5 % (м/м) макроголом 20 000 Р;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 30 мл/мин;
- температура блока ввода проб и детектора 250 °С.

При необходимости, колонку предварительно

нагревают при температуре 200 °С в течение около 15 ч. Начальная температура колонки должна соответствовать времени удерживания пика диэтиленгликоля от 14 до 16 мин.

Попеременно хроматографируют 2 мкл испытуемого раствора и 2 мкл раствора сравнения, повышая температуру колонки приблизительно на 30 °С со скоростью 2 °С/мин, но не выше 170 °С. Получают по пять хроматограмм каждого раствора для проверки воспроизводимости.

Этиленоксид и диоксан (2.4.25). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹) этиленоксида и 10⁻³ % (10 млн⁻¹) диоксана.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 2 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) P*.

Вода (2.5.12). Не более 2 % для субстанции с относительной молекулярной массой, не превышающей 1000, и не более 1.0 % для субстанции с относительной молекулярной массой, превышающей 1000. Определение проводят из 2.00 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- тип макрогола;
- название и содержание добавленного стабилизатора;
- содержание формальдегида.



ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

Polyethylenglycolum

ПОЛИЭТИЛЕНОКСИД

Polyethylenoxidum

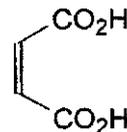
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, сухом прохладном месте. Лучше использовать контейнер из алюминия, стекла, нержавеющей стали.

МАЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum maleicum

MALEIC ACID



C₄H₄O₄

M_r 116.1

Кислота малеиновая содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (Z)-бутендионовой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Легко растворима в воде и спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 5 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», доводят *водой P* до объема 10 мл. pH полученного раствора должен быть меньше 2.

B. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной в испытании «Кислота фумаровая», должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по размеру.

C. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл *воды F* (раствор (a)). К 0.3 мл раствора (a) прибавляют раствор 10 мг *резорцина P* в 3 мл *кислоты серной P* и нагревают на водяной бане в течение 15 мин; раствор бесцветный. К 3 мл раствора (a) добавляют 1 мл *бромной воды P*, нагревают на водяной бане для удаления брома (15 мин), нагревают до кипения и охлаждают. К 0.2 мл полученного раствора добавляют раствор 10 мг *резорцина P* в 3 мл *кислоты серной P* и нагревают на водяной бане в течение 15 мин; появляется фиолетово-розовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 .

Кислота фумаровая. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254} *P*.

Испытуемый раствор (а). 0.5 г субстанции растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг CO ГФ РК кислоты малеиновой растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 15 мг CO ГФ РК кислоты фумаровой растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (с). Смешивают 5 мл раствора сравнения (а) с 5 мл раствора сравнения (б).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (б), 5 мкл (10 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (7.5 мкг) раствора сравнения (б) и 10 мкл (10 мкг кислоты малеиновой и 7.5 мкг кислоты фумаровой) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в ненасыщенную камеру со смесью растворителей кислота муравьиная безводная *P* - хлороформ *P* - бутанол *P* - гептан *P* (12:16:32:44). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100 °С в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно, соответствующее кислоте фумаровой, должно быть не интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (1.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Железо. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). К 10 мл раствора *S* прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и 0.05 мл бромной воды *P*. Через 5 мин избыток брома удаляют потоком воз-

духа, добавляют 3 мл раствора калия тиоционата *P* и встряхивают. Раствор сравнения готовят параллельно с испытуемым раствором путем использования смеси 5 мл стандартного раствора железа (1 млн⁻¹ Fe^{+3}) *P*, 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, 6 мл воды *P* и 0.05 мл бромной воды *P*. Оба раствора выдерживают в течение 5 мин; красное окрашивание испытуемого раствора не должно быть интенсивнее раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *D*). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb^{+2}) *P*.

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида *P*, используя в качестве индикатора 0.5 мл раствора фенолфталеина *P*.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 58.04 мг $C_4H_4O_4$.

ХРАНЕНИЕ

В стеклянном контейнере, в защищенном от света месте.

МЕДИ СУЛЬФАТ БЕЗВОДНЫЙ

Cupri sulfas anhydricus

COPPER SULPHATE, ANHYDROUS

$CuSO_4$

M, 159.6

Меди сульфат безводный содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % $CuSO_4$, в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок зеленовато-серого цвета. Очень гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически не растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 1 мл раствора *S*, приготовленного как указа-

но в разделе «Испытания», прибавляют несколько капель раствора аммиака разбавленного Р2; образуется синий осадок, который при дальнейшем добавлении раствора аммиака разбавленного Р2 растворяется; появляется темно-синее окрашивание.

В. Субстанция должна выдерживать испытания «Потеря в массе при высушивании» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

С. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.6 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Хлориды (2.4.4). Не более $15 \cdot 10^{-3} \%$ (150 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды. Пробирки просматривают горизонтально на черном фоне.

Железо. Не более $15 \cdot 10^{-3} \%$ (150 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 0.32 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р, прибавляя 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, Р и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят путем использования стандартного раствора железа ($20 \text{ млн}^{-1} \text{ Fe}^{2+}$) Р, прибавляют к каждому раствору 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, Р и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 248.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с железным полым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Медь может с ацетиленом образовывать взрывчатые ацетилиты. Поэтому необходимо очищать форсунку прежде, чем остаток станет сухим.

Свинец. Не более $8 \cdot 10^{-3} \%$ (80 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 1.6 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, Р и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят путем использования стандартного раствора свинца ($100 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р, прибавляя к каждому раствору 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, Р и доводят объемы растворов водой Р до 25.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 217.0 нм, используя в качестве источника излучения лампу со свинцовым полым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Медь может с ацетиленом образовывать взрывчатые ацетилиты. Поэтому необходимо очищать форсунку прежде, чем остаток станет сухим.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре $250 \pm 10 \text{ }^\circ\text{C}$.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.125 г субстанции растворяют в 50 мл воды Р прибавляют 2 мл кислоты серной Р, 3 г калия йодида Р и титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мг раствора крахмала Р, который добавляют перед концом титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 15.96 мг CuSO_4 .

ХРАНЕНИЕ

В воздушнонепроницаемом контейнере.

МЕДИ СУЛЬФАТА ПЕНТАГИДРАТ

Cupri sulfas pentahydricus

COPPER SULPHATE PENTAHYDRATE

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

M, 249.7

Меди сульфата пентагидрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок синего цвета или прозрачные синие кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, практически не растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют несколько капель раствора аммиака разбавленного Р2; образуется синий осадок, который при дальнейшем

добавлении раствора аммиака разбавленного P_2 застывает; появляется темно-синее окрашивание.

В. Субстанция должна выдерживать испытания «Потеря в массе при высушивании» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

С. 1 мл раствора S доводят водой P до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S . 5 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды. Пробирку просматривают горизонтально на черном фоне.

Железо. Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 0.5 г субстанции растворяют в 10 мл воды P , прибавляют 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, P и доводят объем раствора водой P до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят путем использования стандартного раствора железа (20 мл⁻¹ Fe^{3+}) P , добавляя к каждому раствору 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, P и доводят объемы растворов водой P до 25.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 248.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с железным полым катодом и воздушно-бутановое пламя.

Свинец. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 мл⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 2.5 г субстанции растворяют в 10 мл воды P , прибавляют 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, P и доводят объем раствора водой P до 25.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят путем использования стандартного раствора свинца (100 мл⁻¹ Pb^{2+}) P , прибавляя к каждому раствору 2.5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, P и доводят объемы растворов водой P до 25.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 217.0 нм, используя в качестве источ-

ника излучения лампу со свинцовым полым катодом и воздушно-бутановое пламя.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 35.0 % до 36.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 250 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

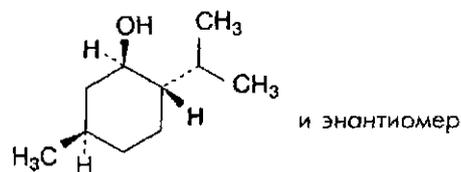
0.200 г субстанции растворяют в 50 мл воды P , прибавляют 2 мл кислоты серной P , 3 г калия йодида P и титруют 0.1 M раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала P , который добавляют перед концом титрования.

1 мл 0.1 M раствора натрия тиосульфата соответствует 24.97 мг $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.

МЕНТОЛ РАЦЕМИЧЕСКИЙ

Mentholum racemicum

MENTHOL, RACEMIC



$C_{10}H_{20}O$

M_r 156.3

Ментол рацемический представляет собой смесь равных частей (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанола.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок сыпучий или в виде агломератов или призматические или игольчатые, бесцветные блестящие кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

Плавится при температуре около 34 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, C*.

Вторая идентификация: *B, D*.

A. Субстанция должна соответствовать требованиям к удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G P*.

Испытуемый раствор. 25 мг субстанции растворяют в *метаноле P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 25 мг *СО ГФ РК ментола* растворяют в *метаноле P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей *этилацетат P - толуол P (5:95)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до испарения растворителей и опрыскивают *раствором анисового альдегида P*. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение от 5 до 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной в испытании «Родственные примеси», время удерживания и площадь основного пика должны соответствовать времени удерживания и приблизительно площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

Д. 0.20 г субстанции растворяют в 0.5 мл *пиридина безводного P*, прибавляют 3 мл раствора 150 г/л *динитробензоил хлорида P* в *пиридине безводном P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. К полученному раствору добавляют 7.0 мл *воды P* небольшими порциями при перемешивании, выдерживают в ледяной бане в течение 30 мин; образуется осадок. После отстаивания надосадочную жидкость сливают, осадок промывают двумя порциями, по 5 мл каждая, *ледяной воды P*. Перекристаллизовывают из 10 мл *ацетона P*, промывают ледяным *ацетоном P* и сушат при температуре 75 °С и давлении не более 2.7 кПа в течение 30 мин. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов должна быть от 130° С до 131 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в 10 мл *спирта P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

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. 1.0 г субстанции растворяют в 96 % *спирте P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл *раствора фенолфталеина P*; раствор бесцветный. Розовое окрашивание должно появиться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 М *раствора натрия гидроксида*.

Оптическое вращение (2.2.7). От + 0.2 до - 0.2. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор (a). 0.2 г субстанции растворяют в *метиленхлориде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят *метиленхлоридом P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 40.0 мг субстанции и 40.0 мг *изоментола P* растворяют в *метиленхлориде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 0.1 мл испытуемого раствора (a) доводят *метиленхлоридом P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 40.0 мг *СО ГФ РК ментола* растворяют в *метиленхлориде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 2.0 м x 2 мм, заполненная *диатомитом для газовой хроматографии P*, с нанесенным слоем 15 % (м/м) *макрогала 1500 P*;
- газ-носитель *азот для хроматографии P*;
- скорость газа-носителя 30 мл/мин;
- температура колонки 120 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 150 °С и 200 °С соответственно.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл каждого раствора. Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания ментола.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков ментола и изоментола на хроматограмме раствора сравнения (a) должен быть не менее 1.4;
- отношение сигнал/шум, рассчитанное для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b), должно быть не менее 5.

На хроматограме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1 % площади основного пика. Не учитывают пики растворителей и пики, площади которых менее 0.05 % площади основного пика.

Сухой остаток. 2.0 г субстанции упаривают на водяной бане и сушат при температуре 100–105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 1.0 мг (0.05 %).



Вместо приведенной выше методики испытания «Родственные примеси» можно использовать описанную ниже методику.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в циклогексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.10 г СО ГФ РК ментола растворяют в циклогексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг тимоло Р и 10.0 мг деканола Р растворяют в циклогексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл. К 0.2 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора циклогексаном Р до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка капиллярная кварцевая размером 60 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогала 20 000 Р толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 0.8 мл/мин;
- деление потока 1:80;
- температура колонки 170 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 230 °С.

Время хроматографирования должно быть в 1.1 раза больше времени удерживания тимоло (около 24 мин).

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки должна быть не менее 30 000 теоретических тарелок;

- коэффициент разделения пиков ментола и деканола составляет не менее 5;

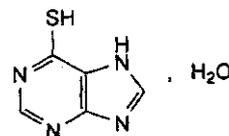
- высота пика ментола составляет не менее 25 % шкалы регистрирующего устройства.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1 % площади основного пика. Не учитывают пики растворителей и пики, площади которых составляют менее 0.05 % площади основного пика.

МЕРКАПТОПУРИН

Mercaptopurinum

MERCAPTOPURINE



$C_5H_4N_4S_2H_2O$

М, 170.2

Меркаптопурин содержит не менее 98.5 и не более 101.0 % 7Н-пурин-6-тиола в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте. Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 20 мг субстанции растворяют в 5 мл диметилсульфоксида Р и доводят объем раствора 0.1 М кислотой хлороводородной до 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 200 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 до 350 нм должен иметь только один максимум при длине волны 325 нм.

В. Около 20 мг субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта Р, нагретого до температуры 60 °С, и добавляют 1 мл насыщенного раствора ртути(III) ацетата Р в 96 % спирте Р; образуется белый осадок.

С. Около 20 мг субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта Р, нагретого до температуры 60 °С, и добавляют 1 мл насыщенного раствора 10 г/л

свинца(II) ацетата *P* в 96 % спирте *P*; образуется желтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Гипоксантин. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в 1 мл диметилсульфоксида *P* и доводят объем раствора метанолом *P* до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг гипоксантина *P* растворяют в 10 мл диметилсульфоксида *P* и доводят объем раствора метанолом *P* до 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей *раствор аммиака концентрированный P - вода P - ацетон P* (3:7:90). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее гипоксантину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (2.0 %).

Вода (2.5.12). От 10 % до 12 %. Определение проводят из 0.250 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 50 мл диметилформамида *P* и титруют 0.1 *M* раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 15.22 мг $C_5H_4N_4S$.

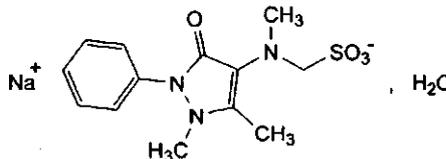
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ

Metamizolum natricum

METAMIZOLE SODIUM



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

M_r 351.4

Метамизол натрия содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % натрия [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-метиламино] метансульфоната в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворима в воде, растворима в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, D*.

Вторая идентификация: *B, C, D*.

A. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК метамизол натрия.

B. 50 мг субстанции растворяют в 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного *P*; появляется синее окрашивание, быстро исчезающее и через несколько минут переходящее в интенсивно красное.

C. 0.10 г субстанции помещают в пробирку, вносят несколько стеклянных бусинок и растворяют в 1.5 мл воды *P*. Добавляют 1.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, накрывают пробирку фильтровальной бумагой, смоченной раствором 20 мг калия йодата *P* в 2 мл раствора крахмала *P* и осторожно нагревают. Выделяющиеся пары серы диоксида окрашивают фильтровальную бумагу в синий цвет. Осторожно нагревают еще в течение 1 мин и над пробиркой помещают стеклянную палочку, смоченную раствором 10 г/л кислоты хромотроповой натриевой соли *P* в кислоте серной *P*. Не более чем через 10 мин капля раствора на палочке окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

D. 0.5 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в воде *P*, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 40 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Окраска раствора *S* сразу после приготовления не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P1*; раствор бесцветный. Розовое окрашивание должно появиться при добавлении не более 0.1 мл 0.02 *M* раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10.0 мг СО ГФ РК примеси *A* метамизола растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят метанолом *P* до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (c). 40 мг СО ГФ РК метамизол натрия растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 10 мл раствора сравнения (c) кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора метанолом *P* до 20.0 мл.

Раствор сравнения (e). К 6 мл раствора сравнения (a) прибавляют 1 мл раствора сравнения (c).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным относительно оснований, для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол *P* - буферный раствор (28:72); буферный раствор: смесь раствора 6.0 г/л натрия дигидрофосфата *P* - триметиламин *P* (1000:1), рН которого доводят до 7 раствором натрия гидроксида концентрированного *P*;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

При хроматографировании в указанных условиях порядок выхода пиков должен быть таким: примесь

A, метамизол, примесь *B*, примесь *C*, примесь *D*.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (d). На хроматограмме должно быть два основных пика, соответствующих метамизолу и примеси *C*.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (e). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси *A* и метамизола составляет не менее 2.5.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно быть в 3.5 раза больше времени удерживания метамизола.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *C* не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); площадь любого пика, кроме основного и пика примеси *C*, не должна превышать 0.4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.1 %. 0.150 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл свежеприготовленного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 4.9 до 5.3 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 10 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной, предварительно охлажденной в ледяной бане, и сразу титруют, прибавляя по каплям, 0.05 *M* раствора йода. Перед каждым добавлением 0.05 *M* раствора йода растворяют осадок перемешиванием. Перед концом титрования прибавляют 2 мл раствора крахмала *P* и титруют до голубого окрашивания, не исчезающего в

течение 2 мин.

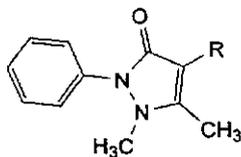
Температура раствора в процессе титрования не должна превышать 10 °С.

1 мл 0.05 М раствора йода соответствует 16.67 мг $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. R = NHCHO: 4-формиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он,

B. R = NH₂: 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он,

C. R = NHCH₃: 4-метиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он,

D. R = N(CH₃)₂: 4-диметиламино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.



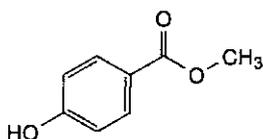
АНАЛЬГИН

Analginum

МЕТИЛПАРАГИДРОКСИБЕНЗОАТ

Methylis parahydroxybenzoas

METHYL PARAHYDROXYBENZOATE



$C_8H_8O_3$

M, 152.1

Метилпарагидроксибензоат содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % метил-4-гидроксибензоата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Температура плавления (2.2.14). От 125 °С до 128 °С.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК метилпарагидроксибензоата.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b), соответствующее ему по величине.

D. Около 10 мг субстанции помещают в пробирку, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната Р, кипятят в течение 30 с и охлаждают (раствор (a)). Около 10 мг субстанции помещают в другую пробирку такого же размера, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната Р и перемешивают до частичного растворения субстанции (раствор (b)). К раствору (a) и раствору (b) одновременно прибавляют по 5 мл раствора аминопиразолона Р, 1 мл раствора калия феррицианида Р и перемешивают; раствор (b) окрашивается в цвета от желтого до оранжево-коричневатого, а раствор (a) окрашивается в цвета от оранжевого до красного отчетливо более интенсивно, чем раствор (b).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность. К 2 мл раствора S прибавляют 3 мл 96 % спирта Р, 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и 0.1 мл раствора бромкрезолового зеленого Р; голубое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение прово-

дят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель октадецилсилильный с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 0.5 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном *P* до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК метилпарагидроксибензоата растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг СО ГФ РК этилпарагидроксибензоата растворяют в 1 мл испытуемого раствора (а) и доводят объем раствора ацетоном *P* до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (а), испытуемого раствора (b), раствора сравнения (а), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - метанол *P* (1:30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

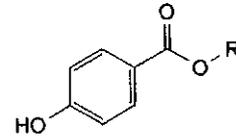
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции помещают в термостойкую коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 20.0 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида и осторожно нагревают при 70 °С с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор быстро охлаждают в ледяной бане, холодильник ополаскивают водой *P*, присоединяя промывные воды к раствору. Избыток натрия гидроксида титруют при комнатной температуре 0.5 *M* раствором кислоты серной потенциометрически (2.2.20), продолжая титрование до второго скачка потенциалов на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 152.1 мг $C_8H_8O_3$.

ПРИМЕСИ



- A. R = H: 4-гидроксибензойная кислота,
- B. R = CH_2-CH_3 : этил-4-гидроксибензоат,
- C. R = $CH_2-CH_2-CH_3$: пропил-4-гидроксибензоат,
- D. R = $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$: бутил-4-гидроксибензоат.



НИПАГИН

Nipaginum

METHYLPARABEN

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

Methylcellulosum

METHYLCELLULOSE

Метилцеллюлоза представляет собой частично *O*-метилированную целлюлозу.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого, желтовато-белого или серовато-белого цвета или гранулы. Гигроскопичный после высушивания.

Растворимость. Практически не растворима в горячей воде, ацетоне, этаноле и толуоле.

Растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 10 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», нагревают на водяной бане, постоянно перемешивая; при

температуре выше 50 °С раствор мутнеет или образуется пластинчатый осадок. Раствор снова становится прозрачным при охлаждении.

В. К 10 мл раствора S прибавляют 0.3 мл кислоты уксусной разбавленной P и 2.5 мл раствора 100 г/л кислоты танниновой P; образуется желтовато-белый пластинчатый осадок, который растворяется в растворе аммиака разбавленного P1.

С. 1 г субстанции в пробирке высотой около 160 мм тщательно перемешивают с 2 г мелко измельченного марганца(III) сульфата P. На глубину 2 см от верхней части пробирки помещают полоску фильтровальной бумаги, импрегнированную свежеприготовленной смесью 20 % (об/об) раствор диэтанолamina P - раствор 50 г/л натрия нитропруссиды P, pH которого доводят до 9.8 1 M кислотой хлороводородной, (1:11). Пробирку погружают на глубину 8 см в баню с силиконовым маслом, нагретую до температуры от 190 °С до 200 °С; фильтровальная бумага в течение 10 мин не должна окрашиваться в синий цвет. Параллельно проводят контрольный опыт.

Д. 0.2 г субстанции без нагревания полностью растворяют в 15 мл 70 % (м/м) раствора кислоты серной P, постоянно перемешивая прибавляют 100 мл ледяной воды P и доводят объем раствора ледяной водой P до 250 мл. 1 мл полученного раствора помещают в пробирку и при тщательном перемешивании и охлаждении в ледяной бане прибавляют по каплям 8 мл кислоты серной P. Нагревают на водяной бане около 3 мин и сразу охлаждают в ледяной бане. К охлажденной смеси осторожно прибавляют 0.6 мл раствора нингидрина P2, тщательно перемешивают и выдерживают при температуре 25 °С; сразу появляется розовое окрашивание, не переходящее в фиолетовое в течение 100 мин.

Е. 1 мл раствора S помещают на стеклянную пластинку; после испарения воды образуется тонкая пленка.

Ф. 0.2 г субстанции не растворяется ни в 10 мл толуола P, ни в 10 мл этанола P.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции, в пересчете на сухое вещество, при постоянном перемешивании прибавляют к 50 г воды, свободной от углерода диоксида, P, нагретой до температуры 90 °С и выдерживают до охлаждения. Массу полученного раствора доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до 100 г и перемешивают до полного растворения субстанции. Непосредственно перед проведением испытаний «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» полученный раствор выдерживают при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 1 ч.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения III.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

pH (2.2.3). От 5.5 до 8.0. Измеряют pH раствора S.

Кажущаяся вязкость. Не менее 75 и не более 140 % от указанной на этикетке.

6.0 г субстанции, в пересчете на сухое вещество, при постоянном перемешивании прибавляют к 150 г воды P, нагретой до температуры 90 °С. Смесью перемешивают мешалкой с лопастью в течение 10 мин. Затем колбу помещают в ледяную баню и продолжают перемешивать в течение 40 мин до полного растворения субстанции. Массу раствора доводят до 300 г и центрифугируют для освобождения от поглощенного воздуха. Температуру раствора доводят до (20 ± 0.1) °С. Вязкость (2.2.10) полученного раствора определяют при температуре 20 °С и угловой скорости 10 с⁻¹, используя ротационный вискозиметр.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.5 %. 1 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 1 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

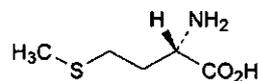
МАРКИРОВКА

На этикетке указывают значение кажущейся вязкости 2 % (м/м) раствора субстанции в мПа·с.

МЕТИОНИН

Methioninum

METHIONINE



C₅H₁₁NO₂S

M_r 149.2

Метионин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (2S)-2-амино-4-(метилсульфанил)бутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК метионина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. 0.1 г субстанции и 0.1 г глицина *P* растворяют в 4.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, прибавляют 1 мл раствора 25 г/л натрия нитропруссиды *P*. Полученный раствор нагревают при температуре 40 °С в течение 10 мин, охлаждают и прибавляют 2 мл смеси кислоты фосфорной *P* - кислоты хлороводородной *P* (1:9); постепенно появляется темно-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 5.5 до 6.5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -22.5 до $+24.0$, в пересчете на сухое вещество. 1.00 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной *P1* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хро-

матографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.1 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК метионина растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК метионина и 10 мг СО ГФ РК серина растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (a), испытуемого раствора (b), раствора сравнения (a), раствора сравнения (b), раствора сравнения (c). Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a), любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 25 мл воды *P*, 5 мл кислоты азотной разбавленной *P* и 10 мл раствора серебра нитрата *P* и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемому раствору с использованием 10 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹ Cl⁻) *P*. Пробирки просматривают горизонтально на черном фоне.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.10 г субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Стандартный раствор готовят с использованием 0.2 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонем Р1, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 0.2 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Стандартный раствор готовят с использованием 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.125 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 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 14.92 мг C₁₄H₂₂ClN₃O₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



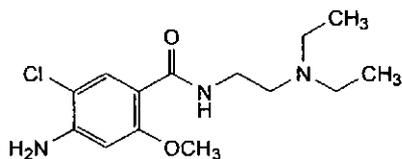
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

МЕТОКЛОПРАМИД

Metoclopramidum

METOCLOPRAMIDE



C₁₄H₂₂ClN₃O₂

M_r 299.8

Метоклопрамид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-амино-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксibenзамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый мелкий порошок. Проявляет полиморфизм.

Растворимость. Практически не растворим в воде умеренно растворим в метилхлориде, от умеренно до мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Температура плавления (2.2.14). От 145 °С до 149 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК метоклопрамида.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной при испытании «Родственные примеси, метод А», при просмотре в УФ-свете перед опрыскиванием раствором диметиламинобензальдегида Р₁ должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.5 г субстанции растворяют в 25 мл 1 М кислоты хлороводородной. Свежеприготовленный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

Родственные примеси.

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} Р.

Испытуемый раствор (а). 40 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (б). 0.160 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК метоклопрамида и 10 мг СО ГФ РК сульпирида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 20 мг *N,N*-диэтилэтан-1,2-диамина Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. 2 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят отдельно 10 мкл (40 мкг) испытуемого раствора (а), 10 мкл (160 мкг) испытуемого раствора (б), 10 мкл (40 мкг метоклопрамида и 20 мкг сульпирида) раствора сравнения (а) и 10 мкл (0,32 мкг *N,N*-диэтилэтан-1,2-диамина) раствора сравнения (б). Пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный* Р1 - *диоксан* Р - *метанол* Р - *метиленхлорид* Р (2:10:14:90). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм (идентификация С). Затем пластинку опрыскивают *раствором диметиламинобензальдегида* Р1, сушат на воздухе. На хроматограмме испытуемого раствора (б) любое пятно, соответствующее примеси Е (невидимое в УФ-свете при длине волны 254 нм), не должно быть более интенсивным, чем пятно на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %). Результаты анализа являются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (а) видны два четко разделенных пятна.

В. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 10.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.2 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10.0 мг СО ГФ РК примеси А метоклопрамида растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой

до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл испытуемого раствора, перемешивают и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм,

- подвижная фаза: смесь, приготовленная следующим образом: 6.8 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 700 мл воды Р, прибавляют 0.2 мл *N,N*-диметилоктиламина Р, устанавливают рН раствора до значения 4.0 кислотой фосфорной разбавленной Р, доводят объем раствора водой Р до 1000 мл, добавляют 250 мл ацетонитрила Р и перемешивают.

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин,

- детектирование при длине волны 240 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика не превышала 50 % шкалы регистрирующего устройства. Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 2.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (а). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 8 раз превышать время удерживания метоклопрамида. На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.2 %). Сумма площадей таких пиков не должна превышать 3 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.6 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн^{-1}). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл *стандартного раствора свинца* (10 млн^{-1} Pb^{2+}) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

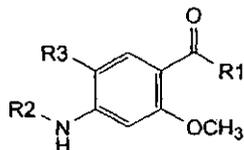
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P*, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29.98 мг $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

ПРИМЕСИ

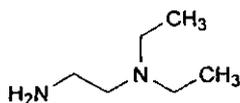


A. R1 = NH-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, R2 = CO-CH₃, R3 = Cl: 4-(ацетиламино)-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамид,

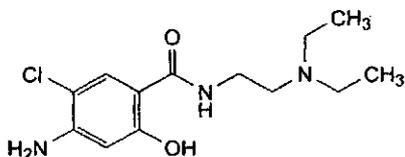
B. R1 = OCH₃, R2 = CO-CH₃, R3 = Cl: метил 4-(ацетиламино)-5-хлор-2-метоксибензоат,

C. R1 = OH, R2 = H, R3 = Cl: 4-амино-5-хлор-2-метоксибензойная кислота,

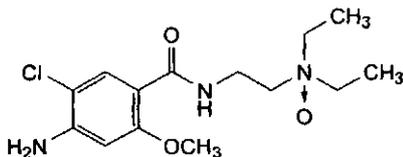
D. R1 = OCH₃, R2 = CO-CH₃, R3 = H: метил 4-(ацетиламино)-2-метоксибензоат,



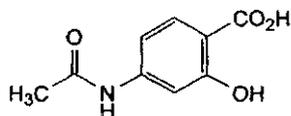
E. *N,N*-диэтилэтан-1,2-диамин,



F. 4-амино-5-хлор-*N*-[2-диэтиламиноэтил]-2-гидроксibenзамид,



G. *N'*-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)-*N,N*-диэтилэтан-1,2-диамин *N*-оксид,



H. 4-(ацетиламино)-2-гидроксibenзойная кислота.



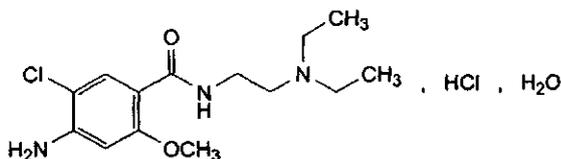
Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

МЕТОКЛОПРАМИДА ГИДРОХЛОРИД

Metoclopramidi hydrochloridum

METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

M, 354.3

Метоклопрамида гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-амино-5-хлор-*N*-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамида гидрохлорид в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, умеренно растворим в метиленхлориде.

Температура плавления около 183 °С (с разложением).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, D.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

A. рН (2.2.3) от 4.5 до 6.0. Измеряют рН раствора S.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия хлоридом *P*, должен соответствовать спектру СО ГФ РК метоклопрамида гидрохлорида.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси».

при просмотре в УФ-свете перед опрыскиванием раствором диметиламинобензальдегида *P1*, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

D. 1 мл раствора *S*, разбавленного водой *P* до объема 2 мл, дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

E. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель $-F_{254}$ *P*.

Испытуемый раствор (а). 0.40 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг *CO* ГФ РК метоклозамида гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом *P* до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг *N,N*-диэтилэтилендиамина *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до объема 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят раздельно 5 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (20 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (1 мкг *N,N*-диэтилэтилендиамина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P1* - диоксан *P* - метанол *P* - метилэтилкетон *P* (2:10:14:90). Когда фронт растворителей сойдет 12 см от линии старта, пластинку вынима-

ют из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм (идентификация *C*).

На хроматограмме испытуемого раствора (а), кроме основного пятна, могут обнаруживаться другие пятна, каждое из которых не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Затем пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида *P1* и высушивают на воздухе. Любое пятно на хроматограмме испытуемого раствора (а), невидимое в УФ-свете при длине волны 254 нм, не должно быть более интенсивным, чем пятно на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Вода (2.5.12). От 4.5 % до 5.5 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.2500 г субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной и 50 мл 96 % спирта *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет принимают объем 0.1 *M* раствора натрия гидроксида *P* между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 33.63 мг $C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

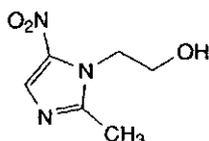


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

МЕТРОНИДАЗОЛ

Metronidazolium

METRONIDAZOLE

 $C_6H_9N_3O_3$ M_r 171.2

Метронидазол содержит не менее 99.0 и не более 101.0 % 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанола, в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или желтоватого цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, ацетоне, спирте и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 159 °С до 163 °С.

В. 40.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной Р, доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной Р до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 277 нм и минимум при 240 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 365 до 395.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК метронидазола.

D. К 10 мг субстанции добавляют 10 мг порошка цинка Р, 1 мл воды Р и 0.25 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р. Нагревают на водяной бане 5 мин, охлаждают. Раствор дает характерную реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в 1 М кислоте хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY₆.

Сопутствующие примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Растворы готовят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. Растворяют 0.05 г субстанции в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А метронидазола растворяют в подвижной фазе, добавляют 10.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - раствор 1.36 г/л калия дигидрофосфата Р (30:70),
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 315 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). При хроматографировании в описанных условиях время удерживания метронидазола - около 7 мин, относительное время удерживания примеси А метронидазола - около 0.7.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика метронидазола и пика примеси А метронидазола составляет не менее 2.0.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (а). Время хроматографирования должно быть в три раза больше времени удерживания метронидазола.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора

сравнения (а) (0.2 %). Не учитываются пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.01 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0.002 % (20 млн⁻¹).

1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 3 час.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

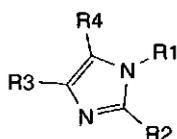
0.150 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной Р потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной Р соответствует 17.12 мг C₄H₉N₃O₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. R1 = R4 = H, R2 = CH₃, R3 = NO₂: 2-метил-4-нитроимидазол,

B. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO₂: 4-нитроимидазол,

C. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO₂: 2-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол,

D. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO₂: 2-(5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол,

E. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = NO₂, R4 = H: 2-(2-метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол,

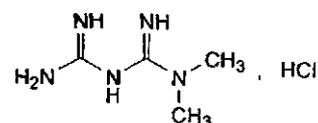
F. R1 = CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂: 2-[2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этокси]этанол,

G. R1 = CH₂-CO₂H, R2 = CH₃, R3 = H, R4 = NO₂: 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота.

МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД

Metformini hydrochloridum

METFORMIN HYDROCHLORIDE



C₄H₁₂ClN₅

M_r 165.6

Метформина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 1,1-диметилбигуанидина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белые кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в ацетоне и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14). От 222 °С до 226 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия хлоридом Р, должен соответствовать спектру СО ГФ РК метформина гидрохлорида.

С. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку силикагель G Р.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения. 20 мг СО ГФ РК метформина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (20 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (20 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - бутанол Р - вода Р (10:40:50).

Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин. Затем пластинку опрыскивают смесью равных объемов раствора 100 г/л натрия нитропруссиды Р,

раствора 100 г/л калия феррицианида *P* и раствора 100 г/л натрия гидроксида *P*, приготовленной за 20 мин до использования.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

D. Около 5 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 0.25 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и 0.10 мл раствора *α*-нафтола *P*, перемешивают и охлаждают в ледяной воде в течение 15 мин. Затем добавляют 0.5 мл раствора натрия гипобромита *P* и перемешивают; появляется розовое окрашивание.

E. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.50 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 20.0 мг цианоганидина *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мг меламина *P* растворяют в 90 мл воды *P*, прибавляют 5.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем с частицами неправильной формы

с привитыми бензолсульфокислотными группами размером 10 мкм, или

- колонка размером 0.11 м x 4.7 мм, заполненная силикагелем с частицами правильной формы с привитыми бензолсульфокислотными группами размером 5 мкм;

- подвижная фаза: 17 г/л раствор аммония дигидрофосфата *P*, доведенного до pH 3.0 кислотой фосфорной *P*.

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин

- детектирование при длине волны 218 нм.

Время хроматографирования должно превышать в 2 раза время удерживания метформина гидрохлорида.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняется следующее условие:

- коэффициент разделения пиков меламина и метформина гидрохлорида должен быть не менее 10.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл раствора сравнения (b). На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *A* не должна превышать площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.02 %).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого другого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 10^{-3} % (10 мг/л).

12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мг/л Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 5 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

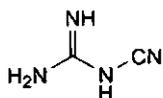
0.100 г субстанции растворяют в 4 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 80 мл ацетонитрила *P* и немедленно титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 16.56 мг C₄H₁₂ClN₅.

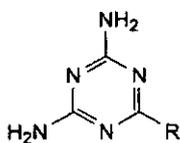
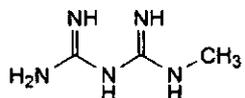
ПРИМЕСИ

Идентифицированная примесь: А.

Другие обнаруживаемые примеси: В, С, D, E, F.



А. цианогуанидин,

В. R = NH-C(=NH)-NH₂: (4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил) гуанидин,С. R = N(CH₃)₂: N,N-диметил-1,3,5-триазин-2,4,6-триамин,D. R = NH₂: 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин (меламин),

E. 1-метилбигуанидин,

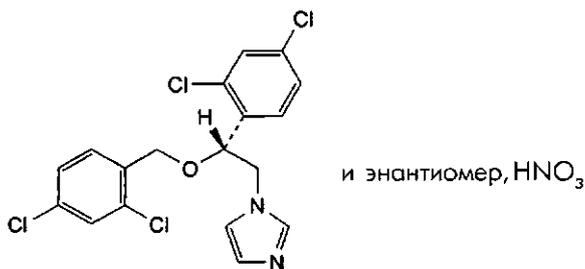
F. CH₃-NH-CH₃: N-метилметанамин.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

МИКОНАЗОЛА НИТРАТ

Miconazoli nitras

MICONAZOLE NITRATE

C₁₈H₁₅Cl₄N₃O₄M_r 479.1

Миконазола нитрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-[(2RS)-2-[(2,4-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1H-имидазола нитрата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде Р, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 178 °С до 184 °С.

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом Р, должен соответствовать спектру СО ГФ РК миконазола нитрата.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель октадецилсилильный.

Испытуемый раствор. 30 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (а). 30 мг СО ГФ РК миконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 30 мг СО ГФ РК миконазола нитрата и 30 мг СО ГФ РК экконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (30 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (30 мкг) раствора сравнения (а) и 5 мкл (30 мкг) миконазола нитрата и 30 мкг экконазола нитрата раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей *раствор аммония ацетата Р - диоксан Р - метанол Р* (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха в течение 15 мин и выдерживают в камере, насыщенной парами йода, до появления пятен. Хроматограмму просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными,

если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются четко разделенные пятна.

D. Субстанция дает реакцию на нитраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.1 г субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора Y₇.

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10 до + 0.10. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 2.5 мг СО ГФ РК миконазола нитрата и 2.5 мг СО ГФ РК эконазола нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 3 мкм;

- подвижная фаза: раствор 6.0 г аммония ацетата P в смеси 300 мл ацетонитрила P, 320 мл метанола P и 380 мл воды P;

- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;

- детектирование при длине волны 235 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой со скоростью 2 мл/мин в течение около 30 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (a). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: эконазола нитрата - около 10 мин, миконазола нитрата - около 20 мин. Хроматографическая система счита-

ется пригодной, если коэффициент разделения пиков эконазола нитрата и миконазола нитрата составляет не менее 10. При необходимости корректируют состав подвижной фазы.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно быть в 1.2 раза больше времени удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пик нитрат-иона и пики, площади которых составляли менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.350 г субстанции растворяют в 75 мл кислоты уксусной безводной P, при необходимости, слегка нагревая, и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 47.91 мг C₁₈H₁₅Cl₄N₃O₄.

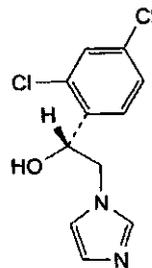
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

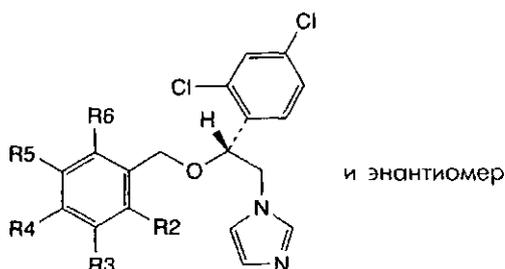
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G.

Другие обнаруживаемые примеси: H, I.



A. (1R)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-этанол,



В. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = Cl: 1-[(2*RS*)-2-[[4-хлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,

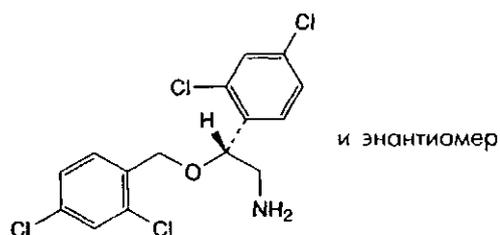
Д. R2 = R6 = Cl, R3 = R4 = R5 = H: 1-[(2*RS*)-2-[[2,6-дихлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,

Е. R2 = R5 = R6 = H, R3 = R4 = Cl: 1-[(2*RS*)-2-[[3,4-дихлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,

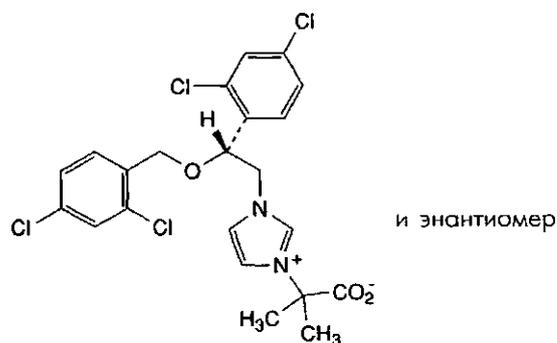
Г. R2 = R5 = Cl, R3 = R4 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-[[2,5-дихлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,

И. R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-бензил-окси-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,

Л. R2 = Cl, R3 = R4 = R5 = R6 = H: 1-[(2*RS*)-2-[[2-хлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол,



С. (2*RS*)-2-[[2,4-дихлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этанамин,

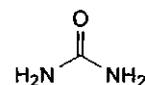


Е. 2-[1-[(2*RS*)-2-[[2,4-дихлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазол-3-ило]-2-метилпропаноат.

МОЧЕВИНА

Ureum

UREA



CH₄N₂O

М, 60.1

Мочевина содержит не менее 98.5 и не более 101.5 % карбамида (CH₄N₂O) в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или прозрачные кристаллы. Слабо гигроскопична.

Растворимость. Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте, практически не растворима в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, Д.

А. Температура плавления (2.2.14). От 132 °С до 135 °С.

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК мочевины.

С. 0.1 г субстанции растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 1 мл кислоты азотной Р; образуется белый кристаллический осадок.

Д. 0.5 г субстанции нагревают в пробирке до расплавления и помутнения жидкости, охлаждают и растворяют в смеси 10 мл воды Р и 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл раствора меди(II) сульфата Р; появляется красновато-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). К 2.5 мл раствора S прибавляют 7.5 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Кислотность. К 2.5 мл раствора S прибавляют 7.5 мл воды P, 0.1 мл раствора метилового красного P и 0.4 мл 0.01 M кислоты хлороводородной; появляется от красного до оранжевого окрашивание.

Биурет. Не более 0.1 %. К 10 мл раствора S прибавляют 5 мл воды P, 0.5 мл раствора 5 г/л меди(III) сульфата P, 0.5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного P и выдерживают 5 мин. Красно-фиолетовое окрашивание раствора должно быть не интенсивнее раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования 10 мл раствора 0.2 г/л биурета P.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). 0.1 мл раствора S должны выдерживать испытания на аммония соли.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °C в течение 1 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.2000 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора помещают в колбу для сжигания с длинной шейкой, прибавляют 4 г порошковой смеси, состоящей из 100 г дикалия

сульфата P, 5 г меди сульфата P и 2,5 г селена P, и 3 стеклянных шарика. Перемешивают при постоянном вращении, чтобы на внутренних стенках не остались застрявшие частицы, задержавшиеся на шейке любые частицы смывают в колбу 5 мл кислоты серной P. Горлышко колбы закрывают свободно, например стеклянной пробкой с короткой основой, чтобы избежать чрезмерной потери кислоты серной. Постепенно нагревают, увеличивая температуру до кипения и конденсации кислоты серной на шейке колбы. Принимают меры предосторожности, чтобы не допустить перегревания верхней части колбы. Продолжают нагревание в течение 30 мин, охлаждают. Твердый материал растворяют, осторожно добавляя к смеси 25 мл воды P и снова охлаждают. Полученный раствор переносят в прибор для перегонки с водяным паром, добавляют 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного P и сразу начинают перегонку, пропуская пар через смесь. Собирают дистиллят в приемник, содержащий 15 мл раствора 40 г/л кислоты борной P, 0.2 мл метилового красного P и достаточное количество воды P, чтобы закрыть конец холодильника. К концу дистилляции приемник опускают так, чтобы конец холодильника был выше поверхности кислоты. Принимают меры предосторожности, чтобы не допустить попадания воды с внешней поверхности холодильника в приемник. Отгон титруют 0.01 M кислотой серной.

1 мл 0.01 M кислоты серной соответствует 0.6006 мг CH₄N₂O.

ХРАНЕНИЕ

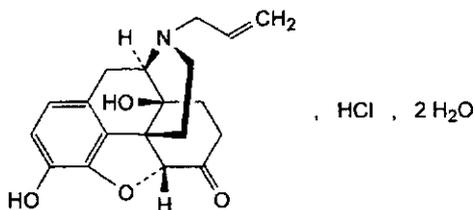
В воздухонепроницаемом контейнере.

Н

**НАЛОКСОНА ГИДРОХЛОРИДА
ДИГИДРАТ**

Naloxoni hydrochloridum dihydricum

NALOXONE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ M_r 399.9

Налоксона гидрохлорида дигидрат содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-(проп-2-энил)морфинан-6-он гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте, практически не растворим в толуоле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК налоксона гидрохлорида дигидрата.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.

Испытуемый раствор. 8 мг субстанции растворяют в 0.5 мл воды Р и доводят объем раствора метанолом Р до 1 мл.

Раствор сравнения. 8 мг СО ГФ РК налоксона гидрохлорида дигидрата, растворяют в 0.5 мл воды Р и доводят объем раствора метанолом Р до 1 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с си-

стемой растворителей метанол Р - верхний слой смеси 60 мл раствора аммиака разбавленного Р2 и 100 мл бутанола Р (5:95). Камеру помещают в защищенное от света место. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке воздуха и опрыскивают свежеприготовленным раствором 5 г/л калия феррицианида Р в растворе железа(III) хлорида Р1. Пластинку просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

С. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

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 10.0 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора метилового красного Р; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.2 мл 0.02 М раствора натрия гидроксида или 0.02 М кислоты хлороводородной.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 170 до - 181 в пересчете на безводное вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.125 г субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг СО ГФ РК налоксона гидрохлорида дигидрата и 10.0 мг СО ГФ РК примеси А налоксона растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора той же кислотой до 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора до-

водят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.125 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октил-силильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил Р - тетрагидрофуран Р - раствор кислоты октансульфоновой (20:40:940);
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р - тетрагидрофуран Р - раствор кислоты октансульфоновой (170:40:790);
- раствор кислоты октансульфоновой готовят следующим образом: 1.17 г натрия октансульфоната Р растворяют в 1000 мл воды Р, рН полученного раствора доводят 50 % (об/об) раствором кислоты фосфорной Р до 2.0 и фильтруют;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0-40	100 → 0	0 → 100	линейный градиент
40-50	0	100	изократический режим

- детектирование при длине волны 230 нм;
- температура колонки 40 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- отношение сигнал/шум, рассчитанное для пика налоксона, должно быть не менее 10;
- коэффициент разделения пиков налоксона и примеси А должен быть не менее 4. При необходимости изменяют условия хроматографирования.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика налоксона должно быть около 11 мин; относительное время удерживания примеси А - около 0.8.

Попеременно хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б). На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади

основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Вода (2.5.12). От 7.5 % до 11.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 0.50 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

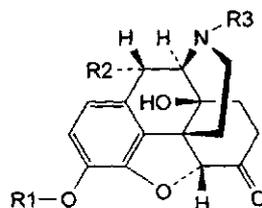
0.300 г субстанции растворяют в 50 мл 96 % спирта Р, прибавляют 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида этанольным потенциометрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 36.38 мг $C_{19}H_{22}ClNO_4$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

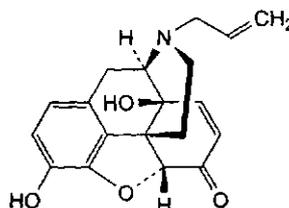
ПРИМЕСИ



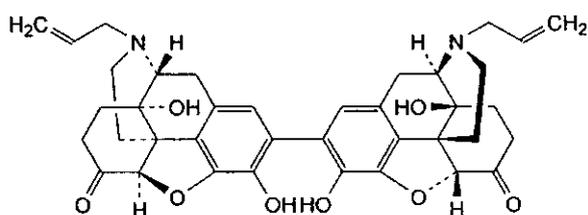
А. R1 = R2 = R3 = H: 4,5α-эпокси-3,14-дигидрокси-морфинан-6-он (нороксиморфон),

В. R1 = R3 = $CH_2-CH=CH_2$, R2 = H: 4,5α-эпокси-14-гидрокси-17-(проп-2-энил)-3-(проп-2-энилокси)морфинан-6-он (3-О-алилналлоксон),

С. R1 = H; R2 = OH; R3 = $CH_2-CH=CH_2$: 4,5α-эпокси-3,10α,14-тригидрокси-17-(проп-2-энил)морфинан-6-он (10α-гидроксиналлоксон),



Д. 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3,14-дигидрокси-17-(проп-2-энил)морфинан-6-он (7,8-дидегидроналлоксон);



Е. 4,5α;4',5'α-диэпокси-3,3',14,14'-тетрагидрокси-17,17'-бис(проп-2-энил)-2,2'-диморфинанил-6,6'-дион (2,2'-дисналоксон).

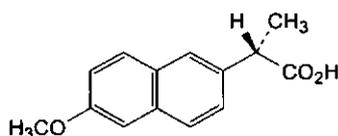


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАПРОКСЕН

Naproxenum

NAPROXEN



$C_{14}H_{14}O_3$

M, 230.3

Напроксен содержит не менее 98.5 % и не более 100.5 % (2*S*)-2-(6-метокси-нафтален-2-ил)пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метаноле *P*.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A*, *B*, *D*.

Вторая идентификация: *A*, *B*, *C*, *E*.

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

B. Температура плавления (2.2.14). От 154 °С до 158 °С.

C. 40.0 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до

100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь четыре максимума при длинах волн 262 нм, 271 нм, 316 нм и 331 нм. Удельные показатели поглощения в максимумах должны быть от 216 до 238, от 219 до 241, от 61 до 69 и от 79 до 87, соответственно.

D. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом *P*, должен соответствовать спектру СО ГФ РК напроксена.

E. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты серной *P*; появляется желтое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 50 мг хлоралгидрата *P* и встряхивают до растворения; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-красное.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.25 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 63 до + 68.5 в пересчете на сухое вещество. 0.500 г субстанции растворяют в хлороформе *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ *P*.

Испытуемый раствор. 0.25 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Раствор сравнения. 0.5 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (2.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - тетрагидрофуран *P* - толуол *P* (3:9:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в смеси 25 мл воды Р и 75 мл метанола Р, и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23.03 мг C₁₄H₁₄O₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

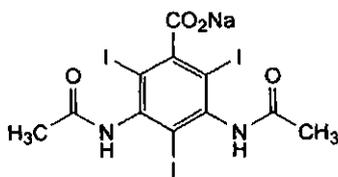


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАТРИЯ АМИДОТРИЗОАТ

Natrii amidotrizoas

SODIUM AMIDOTRIZOATE



C₁₁H₈I₃N₂NaO₄

М, 636

Натрия амидотризоат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % натрия 3,5-бис(ацетиламин)-2,4,6-трийодбензоата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в ацетоне.

Плавится при температуре около 261 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК натрия амидотризоата. Субстанцию и СО ГФ РК натрия амидотризоата предварительно сушат при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученного при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b), соответствующее ему по величине и окраске.

С. 50 мг субстанции осторожно нагревают в маленькой фарфоровой чашке на открытом пламени; выделяются пары фиолетового цвета.

Д. Субстанция дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объемом раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 7.5 до 9.5. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27, используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Приготовление растворов и хроматографирование проводят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор (a). 0.50 г субстанции растворяют в 3 % (об/об) растворе аммиака Р в метаноле Р и доводят объемом раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят 3 % (об/об) раствором аммиака Р в метаноле Р до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора (b) доводят 3 % (об/об) раствором аммиака Р в метаноле Р до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 50.0 мг СО ГФ РК натрия амидотризоата растворяют в 3 % (об/об) растворе аммиака Р в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (a), 2 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (b), 2 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (a) и 2 мкл (10 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку сразу помещают в камеру с системой растворителей кислоты муровьяниной безводная Р - метилэтилкетон Р - толуол Р (20:25:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %).

Свободные ароматические амины. Растворы и реактивы хранят в ледяной бане, в защищенном от света месте.

0.50 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 15 мл воды Р, встряхивают и добавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане, добавляют 5 мл свежеприготовленного раствора 5 г/л натрия нитрита Р и 12 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, осторожно встряхивают и выдерживают точно 2 мин после добавления кислоты хлороводородной, добавляют 10 мл раствора 20 г/л аммония сульфата Р, выдерживают в течение 5 мин, часто встряхивая, добавляют 0.15 мл раствора 100 г/л α -нафтола Р в 96 % спирте Р, встряхивают и выдерживают в течение 5 мин. К полученному раствору добавляют 3.5 мл буферного раствора с рН 10.9 Р, перемешивают и доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл.

Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 485 нм не позднее 20 мин после приготовления растворов. В качестве компенсационного раствора используют раствор, приготовленный параллельно с испытуемым раствором без субстанции.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать 0.30.

Свободный йод и йодиды. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. К полученному раствору добавляют по каплям кислоту азотную разбавленную Р до прекращения образования осадка, затем добавляют еще 3 мл кислоты азотной разбавленной Р; смесь фильтруют и осадок промывают 5 мл воды Р. К объединенному фильтрату добавляют 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, 1 мл метилхлорида Р и встряхивают. Окрашивание нижнего слоя должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором с использованием 5 мл стандартного раствора йодида Р (10 млн⁻¹ I⁻¹), 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и 15 мл воды Р.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 4 мл раствора S доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 11.0 %. Определение проводят из 0.400 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

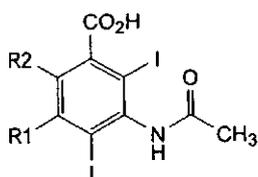
0.150 г субстанции помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, 20 мл воды Р, 1 г цинка порошка Р и несколько стеклянных дробинки. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают, холодильник промывают 20 мл воды Р, добавляют промывную воду в пробу и фильтруют через стеклянный фильтр. Фильтр промывают несколько раз водой Р. Фильтрат и промывные воды объединяют, добавляют 40 мл кислоты серной разбавленной Р и сразу титруют 0.1 М раствором серебра нитрата потенциметрически (2.2.20), используя подходящую электродную систему, например серебро-сульфат ртути.

1 мл 0.1 М раствора нитрата серебра соответствует 21.20 мг C₁₁H₈I₃N₂NaO₄.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



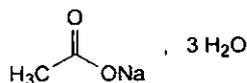
A. R1 = NH₂, R2 = I: 3-ацетиламино-5-амино-2,4,6-трийодбензойная кислота,

B. R1 = NHCOCH₃, R2 = H: 3,5-бис(ацетиламино)-2,4-дийодбензойная кислота.

НАТРИЯ АЦЕТАТА ТРИГИДРАТ

Natrii acetatis trihydricus

SODIUM ACETATE TRIHYDRATE

C₂H₃NaO₂·3H₂O

M, 136.1

Натрия ацетат тригидрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % натрия этаноата тригидрата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 1 мл раствора S, приготовленного, в соответствии с указаниями раздела «Испытания», дает реакцию (b) на ацетаты (2.3.1).

B. 1 мл раствора S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

C. Субстанция должна выдерживать испытание «Потеря в массе при высушивании», в соответствии с указаниями раздела «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 7.5 до 9.0. 5 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 10 мл.

Восстанавливающие вещества. 1.0 г субстанции растворяют в 100 мл кипящей воды P, прибавляют 5 мл кислоты серной разбавленной P и 0.5 мл 0.002 M раствора калия перманганата. Раствор перемешивают и осторожно кипятят в течение 5 мин; розовая окраска раствора не должна полностью исчезать.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 2.5 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 7.5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Не более 2·10⁻⁵ % (0.2 мл⁻¹). Если субстанция предназначена для производства растворов для диализа, она должна выдерживать испытание на алюминий.

20 г субстанции растворяют в 100 мл воды P, доводят pH раствора до 6.0 1 M кислотой хлороводородной (около 10 мл). Полученный раствор должен выдерживать испытание на алюминий. В качестве раствора сравнения используют смесь 2 мл стандартного раствора алюминия (2 мл⁻¹ Al³⁺) P, 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 P и 98 мл воды P. В качестве холостого раствора используют смесь 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 P и 100 мл воды P.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 2·10⁻⁴ % (2 мл⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций и магний. Не более 5·10⁻³ % (50 мл⁻¹) в пересчете на Ca. К 200 мл воды P прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора с pH 10.0 P, 0.1 г индикаторной смеси протравного черного II P, 2.0 мл 0.05 M раствора цинка хлорида и титрируют по каплям 0.02 M раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетовой до голубой. К полученному раствору прибавляют 10.0 г субстанции и встряхивают до растворения. Полученный раствор титруют 0.02 M раствором натрия эдетата до исчезновения голубого окрашивания. Объем затраченного 0.02 M раствора натрия эдетата не должен превышать 0.65 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10⁻³ % (10 мл⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мл⁻¹ Pb²⁺) P.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} % (10 млн^{-1}). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 39.0 % до 40.5 %. 1.000 мг субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130°C и оставляют в сушильном шкафу до охлаждения.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной P, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида P, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин. Полученный раствор титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной до зеленой окраски, используя в качестве индикатора 0.3 мл раствора нафтолбензеина P.

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 8.20 мг $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

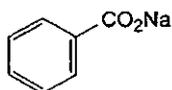
При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства растворов для диализа.

НАТРИЯ БЕНЗОАТ

Natrii benzoas

SODIUM BENZOATE



$\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$

M_r 144.1

Натрия бензоат содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % натрия бензолкарбоксилата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический или гранулированный порошок или пластинки белого цвета. Слегка гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 90 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция дает реакции (b) и (c) на бензоаты (2.3.1).

B. Субстанция дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и 0.2 мл раствора фенолфталеина P; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.2 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида или 0.1 M кислоты хлороводородной.

Галогеноподобные вещества. Вся стеклянная посуда должна быть свободной от хлоридов. Для этого посуду выдерживают в течение ночи в растворе 500 г/л кислоты азотной P, промывают водой P и хранят заполненной водой P. Рекомендуется для данного испытания использовать отдельную стеклянную посуду.

Определение хлорид-иона. Не более 0.02 % (200 млн^{-1}).

Испытуемый раствор. К 20.0 мл раствора S прибавляют 5 мл воды P и доводят объем раствора 96 % спиртом P до 50.0 мл.

В трех мерных колбах вместимостью 25 мл готовят следующие растворы.

Раствор (a). К 4.0 мл испытуемого раствора прибавляют 3 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P и 3 мл 96 % спирта P. Полученный раствор используют для приготовления раствора A.

Раствор (b). К 3 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P прибавляют 2 мл воды P и 5 мл 96 % спирта P. Полученный раствор используют для приготовления раствора B.

Раствор (c). К 4.0 мл стандартного раствора хлорида (8 млн^{-1} Cl) P прибавляют 6.0 мл воды P. Полученный раствор используют для приготовления раствора C.

В четвертую мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мл воды P.

В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата P5 и перемешивают. К полученным растворам по каплям, переме-

шивая вращательными движениями, прибавляют по 2 мл кислоты азотной *P* и 5 мл раствора ртути(III) тиоционата *P*. Колбы встряхивают и содержимое каждой колбы доводят водой *P* до объема 25.0 мл. Полученные растворы (раствор А, раствор В, раствор С и компенсационный раствор) выдерживают на водяной бане при температуре 20 °С в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А при длине волны 460 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 2 см, используя в качестве компенсационного раствора раствор В и оптическую плотность раствора С, используя в качестве компенсационного раствора раствор, приготовленный в четвертой колбе с 10 мл воды *P*. Оптическая плотность раствора А не должна превышать оптическую плотность раствора С (200 млн⁻¹).

Определение общего хлора. Не более 0.03 % (300 млн⁻¹).

Раствор (а). К 10.0 мл испытуемого раствора добавляют 7.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 0.125 г никель-алюминиевого сплава *P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл и фильтр промывают тремя порциями, по 2 мл каждая, 96 % спиртом *P* (возможно образование чуть заметного осадка, который растворяется при подкислении). Фильтрат и промывные воды объединяют и доводят водой *P* до объема 25.0 мл. Полученный раствор используют для приготовления раствора А.

Раствор (b). Готовят аналогично, используя вместо испытуемого раствора смесь 5 мл 96 % спирта *P* и 5 мл воды *P*. Полученный раствор используют для приготовления раствора С.

Раствор (с). К 6.0 мл стандартного раствора хлорида (8 млн⁻¹ *Cl*) *P* добавляют 4.0 мл воды *P*. Полученный раствор используют для приготовления раствора С.

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл помещают по 10 мл раствора (а), 10 мл раствора (b), 10 мл раствора (с) и 10 мл воды *P*. В каждую колбу добавляют по 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P5* и перемешивают. К полученным растворам по каплям, перемешивая вращательными движениями, добавляют по 2 мл кислоты азотной *P* и 5 мл раствора ртути(III) тиоционата *P*. Колбы встряхивают и содержимое каждой колбы доводят водой *P* до объема 25.0 мл. Полученные растворы (раствор А, раствор В, раствор С и компенсационный раствор) выдерживают на водяной бане при температуре 20 °С в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А при длине волны 460 нм в кювете с толщиной слоя 2 см, используя в качестве компенсационного рас-

твора раствор В, и оптическую плотность раствора С, используя в качестве компенсационного раствора раствор, приготовленный в четвертой колбе с 10 мл воды *P*. Оптическая плотность раствора А не должна превышать оптическую плотность раствора С (300 млн⁻¹).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ *Pb*²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре 100–105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной *P*, при необходимости, нагревая до температуры 50 °С. Полученный раствор охлаждают и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной *P*, до зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.05 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 14.41 мг $C_7H_5NaO_2$.



Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 1.5 г субстанции растворяют в 25 мл воды *P*, прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и фильтруют. 15 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

НАТРИЯ БРОМИД

Natrii bromidum

SODIUM BROMIDE

NaBr

M, 102.9

Натрия бромид содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % NaBr в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Гранулированный порошок белого цвета или мелкие, бесцветные, прозрачные или матовые кристаллы, слегка гигроскопичные.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

В. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, полученной из воды дистиллированной P, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего P1; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 M кислоты хлороводородной или 0.01 M раствора натрия гидроксид.

Броматы. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл раствора крахмала P, 0.1 мл раствора 100 г/л калия йодида P и 0.25 мл 0.5 M раствора кислоты серной. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин; не должно появляться синее или фиолетовое окрашивание.

Хлориды. Не более 0.6 %. 1.000 г субстанции помещают в коническую колбу, растворяют в 20 мл кислоты азотной разбавленной P, прибавляют 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного P и нагревают колбу на водяной бане до полного обесцвечивания раствора. Стенки колбы ополаскивают небольшим количеством воды P и колбу нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 50 мл. К полученному раствору добавляют 5.0 мл 0.1 M раствора серебра нитрата и 1 мл дибутилфталата P, встряхивают и титруют 0.1 M раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2. На титрование может быть израсходовано не более 1.7 мл 0.1 M раствора серебра нитрата. Объем израсходованного 0.1 M раствора серебра нитрата используют в расчетах в разделе «Количественное определение».

Параллельно проводят контрольный опыт.

Йодиды (2.2.2, метод I). К 5 мл раствора S при-

бавляют 0.15 мл раствора железа(III) хлорида P1 и 2 мл метилхлорида P, встряхивают и оставляют до расслоения; нижний слой должен быть бесцветным.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.01 % (100 мг⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мг⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний и щелочноземельные металлы (2.4.7). Не более 0.02 % (200 мг⁻¹) в пересчете на Ca. 10.0 г субстанции должны выдерживать испытания на магний и щелочноземельные металлы. Объем затраченного 0.01 M раствора натрия эдетата не должен превышать 5.0 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 мг⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мг⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °C в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл воды P, 5 мл кислоты азотной разбавленной P, 25.0 мл 0.1 M раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата P, встряхивают. Полученный раствор титруют 0.1 M раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2, интенсивно встряхивая до конечной точки титрования.

1 мл 0.1 M раствора серебра нитрата соответствует 10.29 мг NaBr.

Содержание NaBr (X) в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = a - 2.902 b,$$

где

a - содержание NaBr и NaCl, полученное в испытании, в пересчете на NaBr в процентах;

b - содержание Cl, полученное в испытании «Хлориды» в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ

Natrii hydrogenocarbonas

SODIUM HYDROGEN CARBONATE

NaHCO₃ M_r 84.0

Натрия гидрокарбонат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % NaHCO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Нагревание сухой субстанции или ее раствора приводит к постепенному превращению в натрия карбонат.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 5 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P; появляется бледно-розовая окраска. При нагревании полученного раствора выделяются пузырьки газа и раствор окрашивается в красный цвет.

В. Субстанция дает реакцию на карбонаты и гидрокарбонаты (2.3.1).

С. Раствор S дает реакцию (α) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в 90 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Карбонаты. pH (2.2.3) свежеприготовленного раствора S не должен превышать 8.6.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.015 % (150 млн⁻¹). К 7 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты азотной P и доводят объем раствора водой P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.015 % (150 млн⁻¹). К суспензии 1.0 г субстанции в 10 мл воды дистиллированной P прибавляют кислоту хлороводородную P до нейтральной реакции и еще около 1 мл избытка, доводят объем раствора водой дистилли-

рованной P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл воды P и 10 мл стандартного раствора аммония (1 млн⁻¹ NH₄⁺) P.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К суспензии 1.0 г субстанции в 10 мл воды дистиллированной P прибавляют кислоту хлороводородную P до нейтральной реакции и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Железо (2.4.9). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и доводят объем раствора водой P до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2 г субстанции растворяют в смеси 2 мл кислоты хлороводородной P и 18 мл воды P. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.500 г субстанции растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и титруют 1 M кислотой хлороводородной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора метилового оранжевого P.

1 мл 1 M кислоты хлороводородной соответствует 84.0 мг NaHCO₃.

НАТРИЯ ГИДРОКСИД

Natrii hydroxidum

SODIUM HYDROXIDE

NaOH M_r 40.00

Натрия гидроксид содержит не менее 97.0 % и не более 100.5 % суммы щелочей в пересчете на NaOH.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллическая масса белого цвета в виде гранул, палочек или пластинок. Расплывается на воздухе, легко поглощает углерода диоксид воздуха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100 мл. рН (2.2.3) полученного раствора должен быть не менее 11.0.

В. 2 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дают реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Процедуру, описанную ниже, следует проводить, соблюдая осторожность.

5.0 г субстанции растворяют в 12 мл воды дистиллированной Р, добавляют 17 мл кислоты хлороводородной Р1. рН полученного раствора доводят до 7 1 М кислотой хлороводородной и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Карбонаты. Не более 2.0 % в пересчете на Na_2CO_3 . Испытание проводят в соответствии с указаниями в разделе «Количественное определение».

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в 5 мл воды Р, раствор подкисляют приблизительно 4 мл кислоты азотной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор без дальнейшего добавления кислоты азотной разбавленной Р должен выдерживать испытания на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 3.0 г субстанции растворяют в 6 мл воды дистиллированной Р. рН раствора устанавливают до 7 кислотой хлороводородной Р (около 7.5 мл) и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb^{2+}) Р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции растворяют приблизительно в 80 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, прибавляют 0.3 мл раствора фенолфталеина Р и титруют 1 М кислотой хлороводородной Р. Затем добавляют 0.3 мл раствора метилового оранжевого Р и продолжают титрование 1 М кислотой хлороводородной.

1 мл 1 М кислоты хлороводородной, затраченной во второй части титрования, соответствует 0.1060 г Na_2CO_3 .

1 мл 1 М кислоты хлороводородной, затраченной от начала до конца титрования, соответствует 40.00 мг суммы щелочей в пересчете на NaOH.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом неметаллическом контейнере.

НАТРИЯ ДИГИДРОФОСФАТА
ДИГИДРАТ

Natrii dihydrogenophosphas dihydricus

SODIUM DIHYDROGEN PHOSPHATE DIHYDRATE

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

M_r 156.0

Натрия дигидрофосфата дигидрат содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % NaH_2PO_4 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабобокислую реакцию (2.2.4).

В. Раствор S дает реакцию на фосфаты (2.3.1).

С. Раствор S, предварительно нейтрализованный раствором 100 г/л калия гидроксида Р, дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, полученной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.2 до 4.5. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

Восстанавливающие вещества. К 5 мл раствора *S* прибавляют 0.25 мл 0.02 *M* раствора калия перманганата, 5 мл кислоты серной разбавленной *P* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; раствор должен сохранять слабо-красную окраску.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 2.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). К 5 мл раствора *S* прибавляют 0.5 мл кислоты хлороводородной *P* и доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьк (2.4.2, метод А). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 1·10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ *Pb*) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 1·10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 21.5 % до 24.0 %. 0.50 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.500 г субстанции растворяют в 40 мл воды *P* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида, свободным от карбонатов, потенциметрически (2.2.20).

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 0.120 г NaH₂PO₄.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАТРИЯ ЙОДИД

Natrii iodidum

SODIUM IODIDE

NaI M, 149.9
Натрия йодид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % NaI в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичный.

Растворимость. Очень легко растворим в воде легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на йодиды (2.3.1).

B. Раствор *S* дает реакции на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Щелочность. К 12.5 мл раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.7 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной.

Йодаты. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, *F* 0.2 мл кислоты серной разбавленной *P* и выдерживают в течение 2 мин в защищенном от света месте; не должно появляться синее окрашивание.

Сульфаты (2.4.13). Не более 15·10⁻³ % (150 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тиосульфаты. К 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора крахмала P и 0.1 мл 0.005 M раствора йода; появляется синее окрашивание.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3.0 %. 1.00 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.300 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл кислоты хлороводородной P и титруют 0.05 M раствором калия йодата до перехода окраски от красной до желтой. Затем добавляют 5 мл хлороформа P и продолжают титрование, интенсивно перемешивая, до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0.05 M раствора калия йодата соответствует 14.99 мг NaI.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Нитраты. К 1 г субстанции прибавляют 5 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида P, 0.5 г цинка P, 0.5 г железа P и нагревают. Влажная красная лакмусовая бумага P в парах жидкости не должна окрашиваться в синий цвет.

НАТРИЯ КАРБОНАТ БЕЗВОДНЫЙ

Natrii carbonas anhydricus

SODIUM CARBONATE, ANHYDROUS

Na₂CO₃ M_r 106.0

Натрия карбонат безводный содержит не менее

99.5 % и не более 100.5 % Na₂CO₃ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок слегка гранулированный белого или почти белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 1 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен иметь сильнощелочную реакцию (2.2.4).

B. Раствор, приготовленный для идентификации A, дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

C. Раствор, приготовленный для идентификации A, дает реакцию (α) на натрий (2.3.1).

D. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Потеря в массе при высушивании».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции порциями растворяют в смеси 5 мл кислоты хлороводородной P и 25 мл воды дистиллированной P, нагревают полученный раствор до кипения и охлаждают. К полученному раствору прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленный P до нейтральной реакции и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды P. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод I). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

Гидроксиды и гидрокарбонаты щелочных металлов. 0.4 г субстанции растворяют в 20 мл воды P, прибавляют 20 мл раствора бария хлорида P1 и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P; не должно появляться красное окрашивание. Оставшийся фильтрат кипятят в течение 2 мин; раствор должен оставаться прозрачным (2.2.1).

Хлориды (2.4.4). Не более $125 \cdot 10^{-4}$ % (125 млн⁻¹). 0.4 г субстанции растворяют в воде P, прибавляют 4 мл кислоты азотной разбавленной P и доводят объем раствора водой P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более $25 \cdot 10^{-3}$ % (250 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 300 ± 15 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в 25 мл воды Р и титруют 1 М кислотой хлороводородной до перехода окраски от желтой до красной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора метилового оранжевого Р.

1 мл 1 М кислоты хлороводородной соответствует 52.99 мг Na₂CO₃.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАТРИЯ КАРБОНАТА ДЕКАГИДРАТ

Natrii carbonas decahydricus

SODIUM CARBONATE DECAHYDRATE

Na₂CO₃ · 10H₂O M_r 286.1

Натрия карбоната декагидрат содержит не менее 36.7 % и не более 40.0 % Na₂CO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные, прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 1 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен иметь сильнощелочную реакцию (2.2.4).

В. Раствор, приготовленный для идентификации А, дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

С. Раствор, приготовленный для идентификации А, дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции порциями растворяют в смеси 5 мл кислоты хлороводородной Р и 25 мл воды дистиллированной Р, нагревают полученный раствор до кипения и охлаждают. К раствору добавляют раствор натрия гидроксида разбавленный Р до нейтральной реакции и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 4.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод I). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

Гидроксиды и гидрокарбонаты щелочных металлов. 1.0 г субстанции растворяют в 20 мл воды Р, прибавляют 20 мл раствора бария хлорида Р1 и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; не должно появляться красное окрашивание. Оставшийся фильтрат кипятят в течение 2 мин; раствор должен оставаться прозрачным (2.2.1).

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в воде Р, прибавляют 4 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции растворяют в 25 мл воды Р и

титруют 1 М кислотой хлороводородной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора метилового оранжевого Р.

1 мл 1 М кислоты хлороводородной соответствует 52.99 мг Na_2CO_3 .

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАТРИЯ КАРБОНАТА МОНОГИДРАТ

Natrii carbonas monohydricus

SODIUM CARBONATE MONOHYDRATE

$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ M_r 124.0

Натрия карбоната моногидрат содержит не менее 83.0 % и не более 87.5 % Na_2CO_3 .

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 1 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен иметь сильнощелочную реакцию (2.2.4).

В. Раствор, приготовленный для испытания А в разделе «Идентификация», дает реакцию на карбонаты (2.3.1).

С. Раствор, приготовленный для испытания А в разделе «Идентификация», дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции порциями растворяют в смеси 5 мл кислоты хлороводородной Р и 25 мл воды дистиллированной Р, нагревают полученный раствор до кипения и охлаждают. К раствору добавляют раствор натрия гидроксида разбавленный Р до нейтральной реакции и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Про-

зрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Гидроксиды и гидрокарбонаты щелочных металлов. 0.4 г субстанции растворяют в 20 мл воды Р, прибавляют 20 мл раствора бария хлорида Р1 и фильтруют. К 10 мл фильтрата добавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; не должно появляться красное окрашивание. Оставшийся фильтрат кипятят в течение 2 мин; раствор должен оставаться прозрачным (2.2.1).

Хлориды (2.4.4). Не более $125 \cdot 10^{-4}$ % (125 млн⁻¹). 0.4 г субстанции растворяют в воде Р, прибавляют 4 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более $25 \cdot 10^{-3}$ % (250 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ($2 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в 25 мл воды Р и титруют 1 М кислотой хлороводородной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора метилового оранжевого Р.

1 мл 1 М кислоты хлороводородной соответствует 52.99 мг Na_2CO_3 .

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАТРИЯ КРАХМАЛА ГЛИКОЛЯТ (ТИП А)

Carboxymethylamyllum natricum A

SODIUM STARCH GLYCOLATE (TYPE A)

Натрия крахмала гликолят (тип А) - это натриевая соль поперечно-сшитого, частично

О-карбоксиметилированного крахмала картофельного. Содержит не менее 2.8 % и не более 4.2 % Na (А, 22.99) в пересчете на субстанцию, промытую 80 % (об/об) спиртом и высушенную.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета, тонкий, легко текучий. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Практически не растворим в метилхлориде. В воде образует полупрозрачную суспензию.

При рассматривании под микроскопом видны зерна неправильной формы - овальные или грушевидные размером от 30 мкм до 100 мкм, или круглые размером от 10 мкм до 35 мкм. Иногда встречаются сложные зерна, состоящие от двух до четырех частей. Зерна имеют эксцентрично расположенные ядра и ясно видимую слоистость. Центр нарастания зерна заметен в виде темной точки, также заметны мелкие кристаллы на поверхности зерен. При контакте с водой зерна значительно разбухают.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «рН».

В. 4.0 г субстанции и 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, встряхивают без нагревания до образования геля, прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и снова встряхивают; образуется устойчивая суспензия.

С. К 5.0 мл суспензии, полученной для идентификации теста В, прибавляют 0.05 мл раствора йода Р1; появляется темно-синее окрашивание.

Д. Раствор S2 дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. Суспензию, полученную для идентификации теста В, центрифугируют с ускорением 2500 г в течение 10 мин. Используют надосадочную жидкость.

Раствор S2. 2.5 г субстанции помещают в платиновый тигель, прибавляют в 2 мл раствора 500 г/л кислоты серной Р. Сначала нагревают на водяной бане, потом - осторожно над открытым пламенем, а затем сжигают в муфельной печи при температуре 600 ± 25 °С до исчезновения черных частиц, охлаждают, добавляют несколько капель кислоты серной разбавленной Р, нагревают и сжигают как указано выше. Снова охлаждают, добавляют несколько капель раствора аммония карбоната Р, упаривают досуха и осторожно сжигают. Охлаждают и остаток растворяют в 50 мл воды Р.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). От 5.5 до 7.5. Измеряют рН раствора S1.

Натрия гликолят. Не более 2.0 %. Испытание проводят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. К 0.20 г субстанции в стаканчике прибавляют 5 мл кислоты уксусной Р, 5 мл воды Р и встряхивают до полного растворения (около 10 мин). Добавляют 50 мл ацетона Р и 1 г натрия хлорида Р, фильтруют через быстросфильную фильтровальную бумагу, предварительно пропитанную ацетоном Р, затем промывают стакан и фильтр ацетоном. Фильтраты и смывы объединяют, доводят ацетоном Р до объема 100.0 мл и оставляют на 24 ч в покое. Используют прозрачную надосадочную жидкость.

Раствор сравнения. 0.310 г кислоты гликолевой Р, предварительно высушенной в вакууме над фосфор(V) оксидом Р, растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 500.0 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл кислоты уксусной Р, оставляют на 30 мин, добавляют 50 мл ацетона Р, 1 г натрия хлорида Р и доводят ацетоном Р до объема 100.0 мл. 2.0 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20.0 мл раствора 2,7-дигидроксиафталина Р, встряхивают и снова нагревают на водной бане в течение 20 мин. Охлаждают под проточной водой, количественно переносят в мерную колбу и доводят кислотой серной Р до объема 25.0 мл, охлаждая колбу под проточной водой. В течение 10 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 540 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора, приготовленного параллельно и аналогично с 2 мл раствора сравнения.

Натрия хлорид. Не более 7.0 %. 1.00 г субстанции встряхивают с 20 мл 80 % (об/об) спирта Р в течение 10 мин и фильтруют. Процедуру повторяют 4 раза. Полученный осадок высушивают до постоянной массы при температуре 100 °С и оставляют для количественного определения. Объединенные фильтраты упаривают досуха, остаток растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 30 мл воды Р, 5 мл кислоты азотной разбавленной Р и титруют 0.1 М раство-

зом серебра нитрата, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20), используя серебряный электрод.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹). Раствор S2 должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Pb²⁺)P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Микробиологическая чистота. Не допускается наличие *Escherichia coli* и *Salmonella* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0.500 г сухого измельченного остатка, полученного при испытании «Натрия хлорид», прибавляют 80 мл кислоты уксусной безводной P, нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 2.299 мг Na.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

НАТРИЯ КРАХМАЛА ГЛИКОЛЯТ (ТИП В)

Carboxymethylamyllum natricum B

SODIUM STARCH GLYCOLATE (TYPE B)

Натрия крахмала гликолят (тип В) - это натриевая соль поперечно-сшитого частично О-карбоксиметилированного крахмала картофельного. Содержит не менее 2.0 % и не более 3.4 % Na (А, 22.99) в пересчете на субстанцию, промытую 80 % (об/об) спиртом и высушенную.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета, тонкий, легко текучий. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Практически не растворим в метилхлориде. В воде образует полупрозрачную суспензию.

При рассматривании под микроскопом видны зерна неправильной формы - овальные или грушевидные размером от 30 мкм до 100 мкм, или круглые размером от 10 мкм до 35 мкм. Иногда встречаются сложные зерна, состоящие от двух до четырех частей. Зерна имеют эксцентрично расположенные ядра и ясно видимую слоистость. Центр нарастания зерна заметен в виде темной точки, также заметны мелкие кристаллы на поверхности зерен. При контакте с водой зерна значительно разбухают.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «рН».

B. 4.0 г субстанции встряхивают без нагревания в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, P. Смесь встряхивают до образования геля, прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и снова встряхивают; образуется устойчивая суспензия.

C. К 5.0 мл суспензии, полученной для идентификации теста B, прибавляют 0.05 мл раствора йода PI; появляется темно-синее окрашивание.

D. Раствор S2 дает реакцию (α) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. Суспензию, полученную для идентификации теста B, центрифугируют с ускорением 2500 g в течение 10 мин. Используют надосадочную жидкость.

Раствор S2. 2.5 г субстанции помещают в платиновый тигель, растворяют в 2 мл раствора 500 г/л кислоты серной P. Сначала нагревают на водяной бане, потом - осторожно над открытым пламенем, а затем сжигают в муфельной печи при температуре 600 ± 25 °С до исчезновения черных частиц, охлаждают, прибавляют несколько капель кислоты серной разбавленной P, нагревают и сжигают как указано выше. Снова охлаждают, прибавляют несколько капель раствора карбоната аммония P, упаривают досуха и осторожно сжигают. Охлаждают и растворяют остаток в 50 мл воды P.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). От 3.0 до 5.0. Измеряют рН раствора S1.

Натрия гликолят. Не более 2.0 %. *Испытание проводят в защищенном от света месте.*

Испытуемый раствор. К 0.20 г субстанции в стаканчике прибавляют 5 мл кислоты уксусной *P*, 5 мл воды *P* и встряхивают до полного растворения (около 10 мин). Прибавляют 50 мл ацетона *P* и 1 г натрия хлорида *P*, фильтруют через быстروفилтующую фильтровальную бумагу, предварительно пропитанную ацетоном *P*, затем промывают стакан и фильтр ацетоном. Фильтраты и смывы объединяют, доводят ацетоном *P* до объема 100.0 мл и оставляют на 24 ч в покое. Используют прозрачную надосадочную жидкость.

Раствор сравнения. 0.310 г кислоты гликолевой *P* предварительно высушенной в вакууме над фосфора (*V*) оксидом *P*, растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 500.0 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл кислоты уксусной *P*, оставляют на 30 мин, добавляют 50 мл ацетона *P*, 1 г натрия хлорида *P* и доводят ацетоном *P* до объема 100.0 мл. 2.0 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 20.0 мл раствора 2,7-дигидрокси-нафталина *P*, встряхивают и снова нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Охлаждают под проточной водой, количественно переносят в мерную колбу и доводят кислотой серной *P* до объема 25.0 мл, охлаждая колбу под проточной водой. В течение 10 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 540 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду *P*. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора, приготовленного параллельно и аналогично с 2 мл раствора сравнения.

Натрия хлорид. Не более 7.0 %. 1.00 г субстанции встряхивают с 20 мл 80 (об/об) % спирта *P* в течение 10 мин и фильтруют. Процедуру повторяют 4 раза. Полученный осадок высушивают до постоянной массы при температуре 100 °С и оставляют для количественного определения. Объединенные фильтраты упаривают досуха, остаток растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 30 мл воды *P*, 5 мл кислоты азотной разбавленной *P* и титруют 0.1 *M* раствором серебра нитрата, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20), используя серебряный электрод.

1 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹).

10 мл раствора *S2* должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *D*). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Микробиологическая чистота. Не допускается наличие *Escherichia coli* и *Salmonella* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0.500 г сухого измельченного остатка, полученного при испытании «Натрия хлорид», прибавляют 80 мл кислоты уксусной безводной *P*, нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 2.299 мг Na.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

НАТРИЯ КРАХМАЛА ГЛИКОЛЯТ (ТИП С)

Carboxymethylamyllum natricum C

SODIUM STARCH GLYCOLATE (TYPE C)

Натрия крахмала гликолят (тип С) - это О-карбоксиметилированная натриевая соль крахмала картофельного. Содержит не менее 2.8 % и не более 5,0 % Na (А, 22.99) в пересчете на субстанцию, промытую 80 % (об/об) спиртом и высушенную.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета, тонкий, легкотекучий. Очень гигроскопичен.

Растворимость. Практически не растворим в метилхлориде, растворим в воде. Образует полупрозрачный гелеподобный продукт в воде.

При рассмотривании под микроскопом видны зерна неправильной формы - овальной или грушевид-

ной размером от 30 мкм до 100 мкм, или круглой формы размером от 10 мкм до 35 мкм. Иногда встречаются зерна, состоящие от двух до четырех частей. Зерна имеют эксцентрично расположенные ядра и ясно видимую слоистость. Центр нарастания зерна заметен в виде темной точки, также заметны мелкие кристаллы на поверхности зерен. При контакте с водой зерна значительно разбухают.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «рН».

В. 4.0 г субстанции встряхивают без нагревания в воде, свободной от углерода диоксида, Р. Смесь встряхивают до образования геля, прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и снова встряхивают; образуется стойкий гель, в отличие от типов А и В. Гель используют для испытания рН.

С. К 5.0 мл геля, полученного для испытания В в разделе «Идентификация», прибавляют 0.05 мл раствора йода Р1; появляется темно синее окрашивание.

Д. Раствор S дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции помещают в платиновый тигель, прибавляют 2 мл раствора 500 г/л кислоты серной Р. Сначала нагревают на водяной бане, потом - осторожно над открытым пламенем, а затем сжигают в муфельной печи при температуре 600 ± 25 °С до исчезновения черных частиц, охлаждают, прибавляют несколько капель кислоты серной Р, нагревают и сжигают как указано выше. Охлаждают, прибавляют несколько капель раствора аммония карбоната Р, упаривают досуха и сжигают. Охлаждают и остаток растворяют в 50 мл воды Р.

Цветность геля (2.2.2, метод II). Гель, полученный для идентификации теста В, должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). От 5.5 до 7.5. Измеряют рН геля, полученного для испытания В в разделе «Идентификация».

Натрия гликолят. Не более 2.0 %. Испытание проводят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. К 0.20 г субстанции в стаканчике прибавляют 5 мл кислоты уксусной Р и 5 мл воды Р, встряхивают до полного растворения (около 10 мин). К полученному раствору прибавляют 50 мл ацетона Р, 1 г натрия хлорида Р, фильтруют через быстросфилирующую фильтровальную бумагу, предварительно пропитанную ацетоном Р,

ополаскивают стакан и фильтр ацетоном. Объединенные фильтраты доводят ацетоном Р до объема 100.0 мл и оставляют на 24 ч в покое. Используют прозрачную надосадочную жидкость.

Раствор сравнения. 0.310 г кислоты гликолевой Р, предварительно высушенной в вакууме над фосфора(V) оксидом Р, растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 500.0 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл кислоты уксусной Р, оставляют на 30 мин, прибавляют 50 мл ацетона Р, 1 г натрия хлорида Р и доводят ацетоном Р до объема 100.0 мл. 2.0 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 20.0 мл раствора 2,7-дигидроксинафталина Р, встряхивают и снова нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Охлаждают под проточной водой, количественно доводят кислотой серной Р до объема 25.0 мл, охлаждая колбу под проточной водой. В течение 10 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 540 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора, приготовленного параллельно и аналогично с 2 мл раствора сравнения.

Натрия хлорид. Не более 1.0 %. 1.00 г субстанции встряхивают с 20 мл 80 % (об/об) спирта Р в течение 10 мин и фильтруют. Процедуру повторяют 4 раза. Полученный осадок высушивают до постоянной массы при температуре 100 °С и используют для количественного определения. Объединенные фильтраты упаривают досуха, остаток растворяют в воде Р и доводят водой Р до объема 25.0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 30 мл воды Р, 5 мл кислоты азотной разбавленной Р и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата, определяя конечную точку потенциометрически (2.2.20), используя электрод из серебра.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). Раствор S должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 7.0 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Микробиологическая чистота. Не допускается наличие *Escherichia coli* и *Salmonella* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0.500 г сухого измельченного остатка, полученного при испытании «Натрия хлорид», прибавляют 80 мл кислоты уксусной безводной *P*, нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, определяя конечную точку потенциметрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 2.299 мг Na.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

НАТРИЯ ЛАУРИЛСУЛЬФАТ

Natrii laurilsulfas

SODIUM LAURILSULFATE

Натрия лаурилсульфат представляет собой смесь натрия алкилсульфатов, состоящих в основном из натрия додецилсульфата, $C_{12}H_{25}NaO_4S$ (M_r 288.4). Субстанция содержит не менее 85.0 % натрия алкилсульфатов в пересчете на $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок или кристаллы белого или бледно-желтого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде с образованием опалесцирующего раствора, частично растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P* и встряхивают; образуется обильная пена.

B. К 0.1 мл раствора, приготовленного для испытания A в разделе «Идентификация», прибавляют 0.1 мл раствора 1 г/л метиленового синего *P*, 2 мл кислоты серной разбавленной *P*, 2 мл метиленхлорида *P* и встряхивают; слой метиленхлорида окрашивается в интенсивно синий цвет.

C. Около 10 мг субстанции смешивают с 10 мл этанола *P* и нагревают до кипения на водяной бане, часто встряхивая. Сразу фильтруют и упаривают этанол. Полученный остаток растворяют в 8 мл воды *P*, прибавляют 3 мл кислоты хлороводо-

родной разбавленной *P*, упаривают до половины объема раствора и охлаждают. Застывшие жирные спирты отделяют фильтрованием. К фильтрату добавляют 1 мл раствора бария хлорида *P1*; образуется белый кристаллический осадок.

E. 0.5 г субстанции прокаливают. Полученный остаток дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Щелочность. 1.0 г субстанции растворяют в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, прибавляют 0.1 мл раствора фенолового красного *P*; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.5 мл 0.1 М кислоты хлороводородной.

Неэтерифицированные спирты. Не более 4.0 %. 10 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P*, прибавляют 100 мл 96 % спирта *P* и встряхивают последовательно с тремя порциями пентана *P* по 50 мл. Для ускорения разделения слоев, при необходимости, добавляют натрия хлорид *P*. Объединенные органические извлечения промывают водой *P* тремя порциями по 50 мл. Сушат над натрия сульфатом безводным *P*, фильтруют и упаривают на водяной бане до полного удаления растворителя. Полученный остаток нагревают при температуре 105 °С в течение 15 мин и охлаждают. Масса сухого остатка не должна превышать 0.4 г.

Натрия хлорид и натрия сульфат. Сумма не более 8.0 %.

Натрия хлорид. 5.00 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P*, по каплям прибавляют кислоту азотную разбавленную *P* до нейтральной реакции по синей лакмусовой бумажке *P*, добавляют 2 мл раствора калия хромата *P* и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

Натрия сульфат. 0.500 г субстанции растворяют в 20 мл воды *P*, при необходимости слегка нагревая. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 0.5 г/л дитизона *P1* в ацетоне *P*. В случае окрашивания раствора в красный цвет, по каплям прибавляют 1 М раствор кислоты азотной до голубовато-зеленого окрашивания. К полученному раствору прибавляют 2.0 мл раствора кислоты дихлоруксусной *P*, 80 мл ацетона *P* и титруют 0.01 М раствором свинца нитрата до стойкого фиолетово-красного или оранжево-красного окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.01 М раствора свинца нитрата соответствует 1.420 мг Na_2SO_4 .

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.15 г субстанции растворяют в воде *P*, при необходимости нагревая, и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 15 мл хлороформа *P*, 10 мл раствора димидия бромид и сульфанового синего смешанного *P* и титруют 0.004 *M* раствором бензэтония хлорида до полного исчезновения розового окрашивания хлороформного слоя и появления серовато-голубого окрашивания, интенсивно встряхивая и выдерживая до разделения слоев перед каждым добавлением титранта.

1 мл 0.004 *M* раствора бензэтония хлорида соответствует 1.154 мг натрия алкилсульфатов в пересчете на $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТ

Natrii metabisulfis

SODIUM METABISULPHITE

 $Na_2S_2O_5$ *M*, 190.1

Натрия метабисульфит (натрия дисульфит) содержит не менее 95.0 % и не более 100.5 % $Na_2S_2O_5$.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «рН».

B. К 0.4 мл раствора калия йодида йодированного *P* прибавляют 8 мл воды дистиллированной *P* и 1 мл раствора *S*, разбавленного в 10 раз водой дистиллированной *P*; полученный бесцветный раствор дает реакцию (α) на сульфаты (2.3.1).

C. Раствор *S* дает реакцию (α) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). От 3.5 до 5.0. Измеряют рН раствора *S*.

Тиосульфаты. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*; раствор должен оставаться прозрачным (2.2.1) в течение 15 мин.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 0.20 г субстанции смешивают с 2 мл воды *P* и по каплям прибавляют 1.5 мл кислоты азотной *P*. Смесь упаривают досуха на водяной бане, нагревая на пламени до прекращения выделения паров. Полученный остаток растворяют в 25 мл воды *P*. Раствор должен выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 40 мл раствора *S* помещают в кварцевый тигель, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной *P* и упаривают досуха. Полученный остаток растворяют в 19 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора 40 г/л натрия фторида *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 50.0 мл 0.05 *M* раствора йода, прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P* в конце титрования.

1 мл 0.05 *M* раствора йода соответствует 4.753 мг $Na_2S_2O_5$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

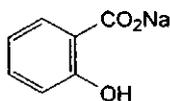


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАТРИЯ САЛИЦИЛАТ

Natrii salicylas

SODIUM SALICYLATE

 $C_7H_5NaO_3$

M, 160.1

Натрия салицилат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % натрия 2-гидроксibenзолкарбоксилата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или мелкие бесцветные кристаллы, или блестящие пластинки.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК натрия салицилата.

В. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на салицилаты (2.3.1).

С. Субстанция дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность. К 20 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолового красного P; появляется желтое окрашивание, переходящее в красновато-фиолетовое при добавлении не более 2.0 мл 0.01 M раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл воды P, 10 мл кислоты азотной разбавленной P и фильтруют.

10 мл фильтрата доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.06 % (600 млн⁻¹). 2.5 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод B). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.6 г субстанции растворяют в 16 мл смеси вода P - 96 % спирт P (5:10). 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺), полученный разбавлением стандартного раствора свинца (100 млн⁻¹ Pb²⁺) P смесью вода P - 96 % спирт P (5:10).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.130 г субстанции растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 16.01 мг $C_7H_5NaO_3$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

НАТРИЯ СУЛЬФАТ БЕЗВОДНЫЙ

Natrii sulfas anhydricus

SODIUM SULPHATE, ANHYDROUS

 Na_2SO_4

M, 142.0

Натрия сульфат безводный содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % Na_2SO_4 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

В. Субстанция дает реакции на натрий (2.3.1).

С. Субстанция должна выдерживать требования ис-

тытания «Потеря в массе при высушивании», в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.2 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора *S* прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться три добавления не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более $45 \cdot 10^{-3} \%$ (450 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Кальций (2.4.3). Не более $45 \cdot 10^{-3} \%$ (450 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на кальций.

Железо (2.4.9). Не более $9 \cdot 10^{-3} \%$ (90 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо.

Магний. Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл глицерина (85 %) *P*, 0.15 мл раствора титанового желтого *P*, 0.25 мл раствора аммония оксалата *P* и 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P* и встряхивают. Розовая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором, используя смесь 5 мл стандартного раствора магния (10 млн⁻¹ Mg²⁺) *P* и 5 мл воды *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $45 \cdot 10^{-4} \%$ (45 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 130 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 40 мл воды *P*, прибавляют смесь 0.2 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной и 80 мл метанола *P*. Полученный раствор титруют 0.1 *M* раствором свинца нитрата потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикаторного электрода свинец-селективный электрод, в качестве электрода сравнения - серебро-хлор-серебряный электрод.

1 мл 0.1 *M* раствора свинца нитрата соответствует 14.20 мг Na₂SO₄.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств парентерального применения.

НАТРИЯ СУЛЬФАТА ДЕКАГИДРАТ

Natrii sulfas decahydricus

SODIUM SULPHATE DECAHYDRATE

Na₂SO₄ · 10H₂O

M, 322.2

Натрия сульфата декагидрат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % Na₂SO₄ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте. Частично растворяется в кристаллизационной воде при температуре около 33 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

B. Субстанция дает реакции на натрий (2.3.1).

C. Субстанция должна выдерживать требования испытания «Потеря в массе при высушивании» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Кальций (2.4.3). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Железо (2.4.9). Не более 4·10⁻³ % (40 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. 5 мл раствора S доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Магний. Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). Определение проводят при использовании субстанции для производства лекарственных средств парентерального применения. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл глицерина (85 %) *P*, 0.15 мл раствора титанового желтого *P*, 0.25 мл раствора аммония оксалата *P* и 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P* и встряхивают. Розовая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором, используя смесь 5 мл стандартного раствора магния (10 млн⁻¹ Mg²⁺) *P* и 5 мл воды *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). От 52.0 % до 57.0 %. 1.000 г субстанции сушат

при температуре 30 °С в течение 1 ч, затем при температуре 130 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 40 мл воды *P*, прибавляют смесь 0.2 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной и 80 мл метанола *P*. Полученный раствор титруют 0.1 *M* раствором свинца нитрата потенциметрически (2.2.20), используя в качестве индикаторного электрода свинец-селективный электрод, в качестве электрода сравнения - серебро-хлор-серебряный электрод.

1 мл 0.1 *M* раствора свинца нитрата соответствует 14.20 мг Na₂SO₄.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств парентерального применения.



ГЛАУБЕРОВА СОЛЬ

Glauber's Salt

Аммония соли. 1 г субстанции помещают в сухую пробирку, прибавляют 0.3 г калия гидроксида *P* и нагревают; влажная красная лакмусовая бумага *P*, внесенная в пары, не должна окрашиваться в синий цвет.

Восстанавливающие вещества. 1 г субстанции растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды *P*. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл смеси кислота хлороводородная концентрированная *P* - вода *P* (1:5) и 0.2 мл смеси 0.02 *M* раствор калия перманганата - вода *P* (1:9); полученный раствор не должен обесцвечиваться в течение 15 мин.

НАТРИЯ СУЛЬФИТ БЕЗВОДНЫЙ

Natrii sulfis anhydricus

SODIUM SULPHITE, ANHYDROUS

Na₂SO₃

M, 126.0

Натрия сульфит безводный содержит не менее 95.0 % и не более 100.5 % Na₂SO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабощелочную реакцию (2.2.4).

В. К 5 мл раствора *S* прибавляют 0.5 мл 0.05 *M* раствора йода; полученный бесцветный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

С. Раствор *S* дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

Д. Субстанция должна выдерживать испытания, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор S1. К 10.0 г субстанции прибавляют 25 мл воды *P* и встряхивают почти до полного растворения, постепенно добавляют 15 мл кислоты хлороводородной *P*. Полученный раствор нагревают до кипения, охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Тиосульфаты. К 2.00 г субстанции прибавляют 100 мл воды *P*, встряхивают, добавляют 10 мл раствора формальдегида *P*, 10 мл кислоты уксусной *P* и выдерживают в течение 5 мин. К полученному раствору добавляют 0.5 мл раствора крахмала *P* и титруют 0.05 *M* раствором йода.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Разница между объемами титранта, затраченными при титрованиях, не должна превышать 0.15 мл (2.1 %).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора *S1* должны выдерживать испытание на железо.

Селен. Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). К 3.0 г субстанции прибавляют 10 мл раствора формальдегида *P*, постепенно добавляют 2 мл кислоты хлороводородной *P* и нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Розовая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором,

используя 1.0 г субстанции и 0.2 мл стандартного раствора селена (100 млн⁻¹ Se²⁺) *P*.

Цинк (2.2.23, метод 1). Не более 25·10⁻⁴ % (25 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. 2.0 мл раствора *S1* доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят соответствующим разбавлением стандартного раствора цинка (100 млн⁻¹ Zn²⁺) *P* водой *P*.

Измеряют спектр поглощения полученных растворов при длине волны 213.9 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора *S1* должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 50.0 мл 0.05 *M* раствора йода и встряхивают до полного растворения. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора крахмала *P* и титруют избыток йода 0.1 *M* раствором натрия тиосульфата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.05 *M* раствора йода соответствует 6.30 мг Na₂SO₃.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

НАТРИЯ СУЛЬФИТА ГЕПТАГИДРАТ

Natrii sulfis heptahydricus

SODIUM SULPHITE HEPTAHYDRATE

Na₂SO₃·7H₂O

M, 252.2

Натрия сульфита гептагидрат содержит не менее 48.0 % и не более 52.5 % Na₂SO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», должен иметь слабощелочную реакцию (2.2.4).

В. К 5 мл раствора S прибавляют 0.5 мл 0.05 М раствора йода; полученный бесцветный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

С. Раствор S дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

Д. Субстанция должна выдерживать испытания, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор S1. К 20.0 г субстанции прибавляют 25 мл воды P и встряхивают почти до полного растворения, постепенно добавляют 15 мл кислоты хлороводородной P. Полученный раствор нагревают до кипения, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 100.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Раствор S должен быть бесцветным.

Тиосульфаты. К 4.00 г субстанции прибавляют 100 мл воды P, встряхивают до растворения, добавляют 10 мл раствора формальдегида P, 10 мл кислоты уксусной P и выдерживают в течение 5 мин. К полученному раствору добавляют 0.5 мл раствора крахмала P и титруют 0.05 М раствором йода.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Разница между объемами титранта, затраченными при титрованиях, не должна превышать 0.15 мл (0.05 %).

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 10 мл раствора S1 должны выдерживать испытание на железо.

Селен. Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). К 6.0 г субстанции прибавляют 10 мл раствора формальдегида P, осторожно постепенно добавляют 2 мл кислоты хлороводородной P и нагревают на водяной бане в течение 20 мин. Розовая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором, используя 2.0 г субстанции и 0.2 мл стандартного раствора селена (100 млн⁻¹ Se²⁺) P.

Цинк (2.2.23, метод 1). Не более $12 \cdot 10^{-4}$ % (12 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. 2.0 мл раствора S1 доводят водой P до объема 10.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят соответствующим разбавлением стандартного раствора цинка (100 млн⁻¹ Zn²⁺) P водой P.

Измеряют спектр поглощения полученных растворов при длине волны 213.9 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 12 мл раствора S1 должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 50.0 мл 0.05 М раствора йода и встряхивают до полного растворения. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора крахмала P и титруют избыток йода 0.1 М раствором натрия тиосульфата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.05 М раствора йода соответствует 6.30 мг Na₂SO₃.

НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ

Ворах

BORAX

Na₂B₄O₇ · 10H₂O

M, 381.4

Натрия тетраборат содержит не менее 99.0 % и не более 103.0 % динатрия тетрабората декагидрата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета, или бесцветные кристаллы, или кристаллическая масса. Выветривается на воздухе.

Растворимость. Растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями раздела «Испытания», прибавляют 0.1 мл кислоты серной P, 5 мл метанола P и поджигают; пламя должно иметь зеленую кайму.

В. К 5 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P; появляется красное окрашивание. При прибавлении 5 мл глицерина (85 %) P окраска исчезает.

С. Раствор S дает реакции на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 4.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 9.0 до 9.6. Измеряют pH раствора S.

Сульфаты (2.4.13). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты. Используют 1.0 мл кислоты уксусной P вместо предписанного 0.5 мл. Раствор сравнения готовят, используя 3 мл стандартного раствора сульфата (10 млн⁻¹ SO₄²⁺) P и 12 мл воды дистиллированной P.

Аммония соли (2.4.1). Не более $1 \cdot 10^{-3}$ % (10 млн⁻¹). 6 мл раствора S доводят водой P до объема 14 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на аммоний. Раствор сравнения готовят, используя 2.5 мл стандартного раствора аммония (1 ppm NH₄⁺) P и 7.5 мл воды P.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на кальций. Раствор сравнения готовят, используя 6 мл стандартного раствора кальция (10 млн⁻¹ Ca) P и 9 мл воды дистиллированной P.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $25 \cdot 10^{-4}$ % (25 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

20 г маннита P растворяют в 100 мл воды P, нагревают, при необходимости охлаждают, прибавляют 0.5 мл раствора фенолфталеина P и нейтрализуют 0.1 M раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 3.00 г субстанции, нагревают до полного растворения, охлаждают и титруют 1 M раство-

ром натрия гидроксида до повторного появления розового окрашивания.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 0.1907 г Na₂B₄O₇ · 10H₂O.



Карбонаты и гидрокарбонаты. 1 г субстанции растворяют в 20 мл воды P. 5 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 1 мл 3 M кислоты хлороводородной P; не должно наблюдаться выделения пузырьков газа.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ

Natrii thiosulfas

SODIUM THIOSULPHATE

Na₂S₂O₃ · 5H₂O

M_r 248.2

Натрия тиосульфат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % Na₂S₂O₃ · 5H₂O.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллы бесцветные, прозрачные. Выветриваются на сухом воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Растворяется в кристаллизационной воде при температуре около 49 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция обесцвечивает раствор калия йодида йодированного P.

B. К 0.5 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 0.5 мл воды P и 2 мл раствора серебра нитрата P2; образуется белый осадок, который быстро окрашивается в желтоватый, затем в черный цвет.

C. К 2.5 мл раствора S прибавляют 2.5 мл воды P и 1 мл кислоты хлороводородной P; образуется осадок серы и выделяется газ, окрашивающий йод-крахмальную бумагу P в синий цвет.

D. 1 мл раствора S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 10.0 г субстанции растворяют в 50 мл воды дистиллированной *P*, прибавляют 1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Свежеприготовленный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Свежеприготовленный раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора» должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 6.0 до 8.4. Измеряют pH свежеприготовленного раствора S.

Сульфаты и сульфиты (2.4.13). Не более 0.2 %. 2.5 мл свежеприготовленного раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 10 мл. К 3 мл раствора прибавляют 2 мл раствора калия йодида йодированного *P*, затем по каплям продолжают добавлять тот же раствор до стойкого очень слабо-желтого окрашивания и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Сульфиды. К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л натрия нитропрусида *P*; не должно появляться фиолетовое окрашивание.

Тяжелые металлы. Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора натрия сульфида *P*. Через 2 мин коричневая окраска раствора не должна быть интенсивнее раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором, используя 10 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺)*P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в 20 мл воды *P* и титруют 0.05 *M* раствора йода, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*, который добавляют перед концом титрования.

1 мл 0.05 *M* раствора йода соответствует 24.82 мг Na₂S₂O₃·5H₂O.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



Мышьяк и селен (2.4.2, метод B). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1.25 г субстанции смешивают в фарфоровой чашке с 10 мл кислоты азотной *P* и упаривают досуха на водяной бане. К полученному остатку прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной *P*, нагревают на водяной бане в течение 20 мин и после охлаждения фильтруют. 4 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.3.1). 10 мл раствора S не должны давать реакцию (с) на кальций.

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). К 10 мл раствора S прибавляют 5 мл кислоты азотной *P*, упаривают досуха на водяной бане. Остаток перемешивают с 10 мл воды *P* и фильтруют. Фильтрат доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и упаривают досуха на водяной бане. К остатку прибавляют 60 мл воды *P* и кипятят, пока раствор над осадком не станет прозрачным (около 20-30 мин). Затем раствор охлаждают, фильтруют и упаривают до объема 30 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на железо. Окраску испытуемого раствора сравнивают с раствором сравнения в течение 2-3 мин после приготовления, так как затем раствор мутнеет.

НАТРИЯ ФТОРИД

Natrii fluoridum

SODIUM FLUORIDE

NaF

M, 41.99

Натрия фторид содержит не менее 98.5 % и не более 100.5 % NaF в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. К 2 мл раствора S, приготовленного, в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 0.5 мл раствора кальция хлорида P; образуется белый гелеобразный осадок, который растворяется при прибавлении 5 мл раствора железа(III) хлорида P1.

В. К около 4 мг субстанции прибавляют смесь 0.1 мл раствора ализарина S P и 0.1 мл раствора цирконила нитрата P и перемешивают; окраска раствора изменяется от красной к желтой.

С. Раствор S дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).
ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют без нагревания в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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. 2.5 г калия нитрата P растворяют в 40 мл раствора S и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, P до 50 мл. Полученный раствор охлаждают до температуры 0 °С и прибавляют 0.2 мл раствора фенолфталеина P. Если раствор бесцветный, при прибавлении не более 1.0 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание и сохраняться в течение не менее 15 с. Если раствор окрашен в красный цвет, окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.25 мл 0.1 M кислоты хлороводородной.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Фторосиликаты. Нейтрализованный раствор, полученный в испытании «Кислотность или щелочность», нагревают до кипения. Красное окрашивание появляется при прибавлении не более 0.75 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 10 мл насыщенного раствора кислоты борной P в воде дистиллированной P, прибавляют 5 мл воды дистиллированной P и 0.6 мл кислоты хлороводородной P1. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Раствор сравнения готовят, смешивая 0.6 мл кислоты хлороводородной P1, 5 мл стандартного раствора сульфата (10 млн⁻¹ SO₄²⁺) P и

10 мл насыщенного раствора кислоты борной P в воде дистиллированной P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 130 °С в течение 3 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 80.0 мг субстанции прибавляют смесь 5 мл уксусного ангидрида P и 20 мл кислоты уксусной безводной P, нагревают до растворения. После охлаждения к полученной смеси прибавляют 20 мл диоксиана P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной до зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора кристаллического фиолетового P.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 4.199 мг NaF.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НАТРИЯ ХЛОРИД

Natrii chloridum

SODIUM CHLORIDE

NaCl M, 58.44

Натрия хлорид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % NaCl в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета, бесцветные кристаллы или белые крупинки.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция дает реакции на хлориды (2.3.1).

В. Субстанция дает реакции на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Крупинки субстанции перед использованием растирают.

Раствор S. 20.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

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* прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.5 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной *P* или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Бромиды. Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К 0.5 мл раствора *S* прибавляют 4.0 мл воды *P*, 2.0 мл раствора фенолового красного *P2*, 1.0 мл раствора 0.1 г/л хлорамина *P* и сразу перемешивают. Точно через 2 мин добавляют 0.15 мл 0.1 *M* раствора натрия тиосульфата, перемешивают и доводят объем раствора водой *P* до 10.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 590 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором, используя 5.0 мл раствора 3.0 мг/л калия бромида *P*. В качестве компенсационного раствора используют воду *P*.

Ферроцианиды. 2.0 г субстанции растворяют в 6 мл воды *P*, прибавляют 0.5 мл смеси 5 мл раствора 10 г/л железа(III) аммония сульфата *P* в растворе 2.5 г/л кислоты серной *P* и 95 мл раствора 10 г/л железа(II) сульфата *P*; голубое окрашивание не должно появиться в течение 10 мин.

Йодиды. 5 г субстанции увлажняют, прибавляя по каплям свежеприготовленную смесь из 0.15 мл раствора натрия нитрита *P*, 2 мл 0.5 *M* раствора кислоты серной, 25 мл раствора крахмала, свободного от йодидов *P* и 25 мл воды *P*. Через 5 мин полученный раствор просматривают при дневном свете; не должно появляться синее окрашивание.

Нитриты. К 10 мл раствора *S* прибавляют 10 мл воды *P*. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 354 нм, не должна превышать 0.01.

Фосфаты (2.4.11). Не более $25 \cdot 10^{-3}$ % (25 млн⁻¹). 2 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 7.5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 30 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Алюминий (2.4.17). Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). Если субстанция предназначена для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации, она должна выдерживать испытания на алюминий. 20 г субстанции растворяют в 100 мл воды *P* и добавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P*. Полученный раствор должен выдерживать требования испытания на алюминий. Раствор сравнения готовят, смешивая 2 мл стандартного раствора алюминия (2 млн⁻¹ Al³⁺), 10 мл ацетатного буферного раствора с pH 6.0 *P* и 98 мл воды *P*. Контрольный раствор получают, используя смесь 10 мл ацетатного буфера pH 6.0 и 100 мл воды *P*.

Мышьяк (2.4.2, метод *A*). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды дистиллированной *P* и 2 мл кислоты серной разбавленной *P*. Через 2 ч опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 5 мл раствора *S* и 7 мл воды дистиллированной *P*.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* должны выдерживать испытания на железо. Раствор сравнения готовят, используя 4 мл стандартного раствора железа (1 млн⁻¹ Fe³⁺) *P* и 6 мл воды *P*.

Магний и щелочноземельные металлы (2.4.7). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹) в пересчете на Ca. 10.0 г субстанции должны выдерживать испытания на магний и щелочноземельные металлы (используют 150 мг индикаторной смеси протравного черного *II* *P*. Объем израсходованного 0.01 *M* раствора натрия эдетата не должен превышать 2.5 мл).

Калий. Не более 0.05 % (500 млн⁻¹), если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения или растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии (2.2.22, метод *I*).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят необходимыми разбавлениями раствора, приготовленного следующим образом: 1.144 г калия хлорида *P*, предварительно высушенного при температуре 100-105 °С в течение 3 ч, растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 л (600 мкг/мл К⁺).

Интенсивность эмиссии измеряют при длине волны 766.5 нм.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 5 ЭЕ/г, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50.0 мг субстанции растворяют в воде P, доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения;
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов;
- субстанция пригодна для производства растворов для перитонеального диализа, гемодиализа или гемофильтрации.



Аммония соли (2.4.1, метод А). Не более $4 \cdot 10^{-3}$ % (40 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 14 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на аммония соли.

Вместо приведенной выше методики испытания «Количественное определение» можно использовать описанную ниже методику.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл

воды P, 5 мл кислоты азотной разбавленной P, 25.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата P. Полученный раствор встряхивают и титруют 0.1 М раствором аммония тиоционата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2, интенсивно перемешивая до конечной точки титрования.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

НАТРИЯ ЦЕТОСТЕАРИЛСУЛЬФАТ

Natrii cetylo-et stearylosulfas

SODIUM CETOSTEARYL SULPHATE

Натрия цетостеарилсульфат представляет собой смесь натрия цетилсульфата (C₁₆H₃₃NaO₄S; M_r 344.5) и натрия стеарилсульфата (C₁₈H₃₇NaO₄S; M_r 372.5). Субстанция содержит не менее 90.0 % натрия цетостеарилсульфата и не менее 40.0 % натрия цетилсульфата, оба в пересчете на безводное вещество. Может быть добавлен подходящий буферный раствор.

СВОЙСТВА

Описание. Аморфный или кристаллический порошок белого или бледно-желтого цвета.

Растворимость. Растворим в горячей воде с образованием мутного раствора, практически не растворим в холодной воде, частично растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: B, D, F.

Вторая идентификация: A, C, D, E, F.

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля силианизированного P.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в 10 мл спирта (70 % об/об) P и нагревают на водяной бане.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК натрия цетостеарилсульфата растворяют в 10 мл спирта (70 % об/об) P и нагревают на водяной бане.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода P - ацетон P - метанол P (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором

50 г/л кислоты фосфорномолибденовой *P* в 96 % спирте *P*. Пластинку нагревают при температуре 120 °С до появления пятен (около 3 ч).

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по окраске.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (с), полученной в разделе «Количественное определение», времена удерживания двух основных пиков должны соответствовать временам удерживания двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

С. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P* и встряхивают; образуется пена.

Д. Субстанция окрашивает бесцветное пламя в желтый цвет.

Е. К 0.1 мл раствора, приготовленного в испытании С, прибавляют 0.1 мл раствора 1 г/л метиленового синего *P*, 2 мл кислоты серной разбавленной *P*, 2 мл метилхлорида *P* и встряхивают; слой метилхлорида окрашивается в интенсивно синий цвет.

Ф. Около 10 мг субстанции смешивают с 10 мл этанола *P*, нагревают до кипения на водяной бане, часто встряхивая, сразу фильтруют и упаривают досуха. Полученный остаток растворяют в 7 мл воды *P*, прибавляют 3 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, упаривают до половины объема, охлаждают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 1 мл раствора бария хлорида *P1*; образуется белый кристаллический осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. 0.5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 10 мл воды *P* и 15 мл спирта (90 % об/об) *P*, прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P1*; раствор бесцветный. Красное окрашивание появляется при добавлении не более 0.1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Натрия хлорид и натрия сульфат. Не более 8.0 % в сумме.

Натрия хлорид. 5.00 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P*, по каплям прибавляют кислоту азотную разбавленную *P* до нейтральной реакции по синей лакмусовой бумаге *P*, добавляют 2 мл раствора калия хромата *P* и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.

Натрия сульфат. 0.500 г субстанции растворяют в 20 мл воды *P*, при необходимости осторожно нагре-

вая, прибавляют 1 мл раствора 0.5 г/л дитизона *P* в ацетоне *P*. Если раствор окрашивается в красный цвет, по каплям добавляют 1 М раствор кислоты азотной до голубовато-зеленого окрашивания. К полученному раствору добавляют 2.0 мл раствора кислоты дихлоруксусной *P*, 80 мл ацетона *P* и титруют 0.01 М раствором свинца нитрата до стойкого оранжево-красного окрашивания.

1 мл 0.01 М раствора свинца нитрата соответствует 1.420 мг Na₂SO₄.

Свободный цетостеариловый спирт. Не более 4.0 %. Исследуют хроматограмму испытуемого раствора (а), полученную в разделе «Количественное определение».

Содержание свободного спирта цетостеарилового в субстанции, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$S = \frac{100 \cdot m_H}{S_{H_0(\text{corr})} \cdot m}$$

где:

S - сумма площадей пиков, соответствующих спирту цетиловому и спирту стеариловому на хроматограмме испытуемого раствора (а);

m_H - масса навески внутреннего стандарта, добавленного в испытуемый раствор (а), в миллиграммах;

S_{H₀(corr)} - откорректированная площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (а);

m - масса навески субстанции, использованной для приготовления испытуемого раствора (а), в миллиграммах.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 0.20 г СО ГФ РК гептадеканала растворяют в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Испытуемый раствор (а). 0.300 г субстанции растворяют в 50 мл этанола *P*, прибавляют 2 мл раствора внутреннего стандарта и 48 мл воды *P*, встряхивают с четырьмя порциями, по 25 мл каждая, пентана *P* для ускорения расслоения при необходимости добавляют натрия хлорид *P*. Водно-спиртовые слои оставляют для приготовления испытуемых растворов (с) и (д). Объединенный органический слой промывают двумя порциями, по 30 мл каждая, воды *P* сушат над натрия сульфатом безводным *P* и филь-

труют.

Испытуемый раствор (b). 0.300 г субстанции растворяют в 50 мл этанола *P*, добавляют 50 мл воды *P* и встряхивают с четырьмя порциями, по 25 мл каждая, пентана *P*, для ускорения расслоения при необходимости прибавляют натрия хлорид *P*. Объединенный органический слой промывают двумя порциями, по 30 мл каждая, воды *P*, сушат над натрия сульфатом безводным *P* и фильтруют.

Испытуемый раствор (c). 25 мл водно-спиртового слоя, полученного при приготовлении испытуемого раствора (a), помещают в колбу вместимостью 200 мл с обратным холодильником, прибавляют 20 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл раствора внутреннего стандарта. Полученный раствор кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником, охлаждают и встряхивают с четырьмя порциями, по 20 мл каждая, пентана *P*. Объединенный органический слой промывают двумя порциями, по 20 мл каждая, воды *P*, сушат над натрия сульфатом безводным *P* и фильтруют.

Испытуемый раствор (d). 25 мл водно-спиртового слоя, полученного при приготовлении испытуемого раствора (a), помещают в колбу вместимостью 200 мл с обратным холодильником, прибавляют 20 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл этанола *P*. Полученный раствор кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником, охлаждают и встряхивают с четырьмя порциями, по 20 мл каждая, пентана *P*. Объединенный органический слой промывают двумя порциями, по 20 мл каждая, воды *P*, сушат над натрия сульфатом безводным *P* и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК цетилового спирта и 50 мг СО ГФ РК стеарилового спирта растворяют в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 25 м x 0.25 мм со слоем поли(диметил)силоксана *P* или другой подходящей полярной фазой;
- газ-носитель азот для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 1 мл/мин;
- деление потока 1:100;
- используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)	Скорость повышения температуры (°C/мин)	Примечания
Колонка	0 - 20	150 → 250	5	линейный градиент
Блок ввода проб		250		
Детектор		250		

При хроматографировании в указанных условиях очередность выхода пиков должна быть следующей: спирт цетиловый, гептадеканол (внутренний стандарт), спирт стеариловый.

Влияние примесей на площадь пика внутреннего стандарта. Поочередно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора (a) и 1 мкл испытуемого раствора (b). Если на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пик с таким же временем удерживания, как и пик внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (a), вычисляют отношение:

$$r = \frac{S_d}{S_i}$$

где:

S_a - площадь пика спирта цетилового на хроматограмме испытуемого раствора (b);

S_i - площадь пика с таким же временем удерживания, что и пик внутреннего стандарта, на хроматограмме испытуемого раствора (a).

Если r меньше 300, вычисляют откорректированную площадь $S_{Ha(corr)}$ для пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (a):

$$S_{Ha(corr)} = S'_{Ha} \frac{S_i \cdot S_c}{S_a}$$

где:

S'_{Ha} - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_a - площадь пика спирта цетилового на хроматограмме испытуемого раствора (a).

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора (c) и 1 мкл испытуемого раствора (d). Аналогично испытуемому раствору (a) рассчитывают влияние примесей на площадь пика внутреннего

стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (с) и вычисляют откорректированную площадь $S_{Hc(corr)}$

Попеременно хроматографируют равные объемы раствора сравнения, испытуемого раствора (с) и испытуемого раствора (d). Идентифицируют пики на хроматограммах испытуемых растворов, сравнивая времена их удерживания с временем удерживания соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения. Определяют площадь каждого пика.

Содержание натрия цетилсульфата в субстанции, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$\frac{(A \cdot 1.421) \cdot m'_H \cdot 100}{S_{Hc(corr)} \cdot m}$$

где:

A - площадь пика спирта цетилового на хроматограмме испытуемого раствора (с);

m'_H - масса навески внутреннего стандарта, использованной для приготовления испытуемого раствора (с), в миллиграммах;

$S_{Hc(corr)}$ - откорректированная площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (с);

m - масса навески субстанции, использованной для приготовления испытуемого раствора (с), в миллиграммах;

Содержание натрия стеарилсульфата в субстанции, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$\frac{(B \cdot 1.377) \cdot m'_H \cdot 100}{S_{Hc(corr)} \cdot m}$$

где:

B - площадь пика спирта стеарилового на хроматограмме испытуемого раствора (с).

Содержание натрия цетостеарилсульфата, в процентах, соответствует сумме содержания, в процентах, натрия цетилсульфата и натрия стеарилсульфата.

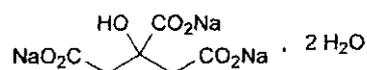
МАРКИРОВКА

При необходимости указывают название и содержание добавленных буферных растворов.

НАТРИЯ ЦИТРАТ

Natrii citras

SODIUM CITRATE



$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$

M, 294.1

Натрия цитрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % тринатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или гранулированные кристаллы белого цвета, слегка распыляются во влажном воздухе.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. К 1 мл раствора S, приготовленного, в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 4 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию на цитраты (2.3.1).

B. 1 мл раствора S дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

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 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 M кислоты хлоровадородной или 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Легкообугливаемые вещества. К 0.20 г измельченной субстанции прибавляют 10 мл кислоты серной P, нагревают на водяной бане при температуре $(90 \pm 1)^\circ C$ в течение 60 мин и быстро охлаждают. Окраска полученного раствора не должна

быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_2 или GY_2 (2.2.2, метод II).

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Оксалаты. Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.50 г субстанции растворяют в 4 мл воды P, прибавляют 3 мл кислоты хлороводородной P, 1 г цинка P трианулированного и нагревают на водяной бане в течение 1 мин. Оставляют на 2 мин, жидкость сливают в пробирку, содержащую 0.25 мл раствора 10 г/л фенилгидразина хлороводородного P и нагревают до кипения. Быстро охлаждают, помещают в мерный цилиндр, прибавляют равный объем кислоты хлороводородной P и 0.25 мл раствора калия феррицианида P, встряхивают и выдерживают в течении 30 мин. Розовая окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытываемому раствору с использованием 4 мл раствора 50 мг/л кислоты щавелевой P.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.015 % (150 млн⁻¹). < 10 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной P1 и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более $1 \cdot 10^{-3}$ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Вода (2.5.12). От 11.0 % до 13.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом. После прибавления субстанции перед титрованием раствор перемешивают в течение 15 мин.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения в больших объемах, она должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 10.0 мг/мл субстанции и 7.5 мг свободного от пирогенов кальция хлорида P в воде для инъекций P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты хлусной безводной P, нагревая до температуры около 50 °С, оставляют до охлаждения и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной до зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0.25 мл раствора нафтолбензеина P.

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 8.602 мг $C_{14}H_{15}N_2Cl_2$.

ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать следующие испытания:

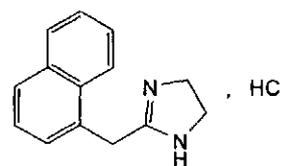
Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $1 \cdot 10^{-4}$ % (1 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Кальций (2.4.3). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 3.3 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

НАФАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Naphazolini hydrochloridum

NAPHAZOLINE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{15}ClN_2$

M, 246.7

Нафазолина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(нафтален-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления около 259 °С (с разложением).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

А. 50.0 мг субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл. 25.0 мл полученного раствора доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм и 350 нм должен иметь четыре максимума при длинах волн 270 нм, 280 нм, 287 нм и 291 нм. Отношения оптических плотностей в максимумах при длинах волн 270 нм, 287 нм и 291 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 280 нм должны быть от 0.82 до 0.86; от 0.67 до 0.70; от 0.65 до 0.69, соответственно.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК нафазолина гидрохлорида.

С. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1). ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

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 прибавляют 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида и 0.1 мл раствора метилового красного Р; появляется желтое окрашивание, которое переходит в красное от прибавления не более 0.6 мл 0.01 М кислоты хлороводородной.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг кислоты 1-нафтилуксусной Р растворяют в подвижной фазе, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А нафазолина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 4 мкм и размером пор 6 нм;
- подвижная фаза: раствор 1.1 г натрия октансульфоната Р в смеси 5 мл кислоты уксусной ледяной Р, 300 мл ацетонитрила Р и 700 мл воды Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Время хроматографирования должно в 3 раза превышать время удерживания нафазолина;

Время удерживания нафазолина около 14 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняется следующее условие:

- коэффициент разделения пиков нафазолина и примеси В должен быть не менее 5.0.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (б) и 20 мкл раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %); площадь любого другого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет принимают объем 0.1 М раствора натрия гидроксида Р между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 24.67 мг $C_{14}H_{15}ClN_2$.

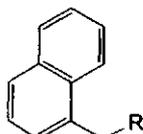
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированная примесь: А.

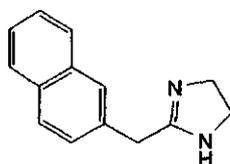
Другие обнаруживаемые примеси: В, С, D.



А. R = CO-NH-[CH₂]₂-NH₂: N-(2-аминоэтил)-2-(нафтаден-1-ил)ацетамид (нафтилацетилэтилендиамин),

В. R = CO₂H: (нафтаден-1-ил)уксусная кислота (1-нафтилуксусная кислота),

С. R = CN: (нафтаден-1-ил)ацетонитрил (1-нафтилацетонитрил),



D. 2-(нафтаден-2-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (β-нафазолин).

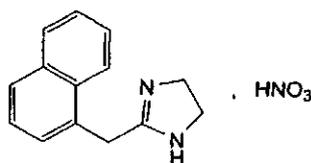


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

НАФАЗОЛИНА НИТРАТ

Naphazolini nitras

NAPHAZOLINE NITRATE



C₁₄H₁₅N₃O₃

M_r 273.3

Нафазолина нитрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(нафтаден-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазола нитрата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 167 °С до 170 °С.

В. 50.0 мг субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 250.0 мл. 25.0 мл полученного раствора доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм и 350 нм должен иметь четыре максимума при длинах волн 270 нм, 280 нм, 287 нм и 291 нм. Отношения оптических плотностей в максимумах при длинах волн 270 нм, 287 нм и 291 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 280 нм должны быть от 0.82 до 0.86; от 0.67 до 0.70; от 0.65 до 0.69, соответственно.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать стандартному спектру СО ГФ РК нафазолина нитрата.

D. 45 мг субстанции растворяют в 2.0 мл воды Р, осторожно при перемешивании прибавляют 1.0 мл кислоты серной Р и охлаждают. К полученному раствору по каплям по стенке сосуда добавляют 1 мл раствора железа(III) сульфата Р2; на границе двух жидкостей появляется коричневое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 5.0 до 6.5. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг кислоты 1-нафтилуксусной Р (примесь В) растворяют в подвижной фазе, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А нафазолина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 2.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 4 мкм и размером пор 6 нм;
- подвижная фаза: 1.1 г натрия октансульфоната Р растворяют в смеси 5 мл кислоты уксусной ледяной Р, 300 мл ацетонитрила Р и 700 мл воды Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин.
- детектирование при длине волны 280 нм.

Время хроматографирования должно в 3 раза превышать время удерживания нафазолина.

Время удерживания нафазолина составляет около 14 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняется следующее условие:

- коэффициент разделения пиков нафазолина и примеси В должен быть не менее 5.0.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (b) и 20 мкл раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); площадь любого другого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади основно-

го пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %) и пики, соответствующие нитрат-иону.

Хлориды (2.4.4). Не более $33 \cdot 10^{-3}$ % (330 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на хлориды.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 27.33 мг $C_{14}H_{15}N_3O_3$.

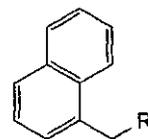
ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированная примесь: А.

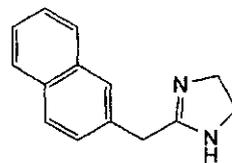
Другие обнаруживаемые примеси: В, С, D.



А. R = CO-NH-(CH₂)₂-NH₂: N-(2-аминоэтил)-2-(нафтален-1-ил)ацетамид (нафтилацетилэтилендиамин),

В. R = CO₂H: (нафтален-1-ил)уксусная кислота (1-нафтилуксусная кислота),

С. R = CN: (нафтален-1-ил)ацетонитрил (1-нафтилацетонитрил),



D. 2-(нафтален-2-илметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (β-нафазолин).

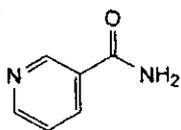


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

НИКОТИНАМИД

Nicotinamidum

NICOTINAMIDE



$C_6H_6N_2O$

M_r 122.1

Никотинамид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % пиридин-3-карбоксамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 128 °С до 131 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК никотинамида.

С. 0.1 г субстанции кипятят с 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху.

D. 2 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 100 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора цианобромида Р, 3 мл раствора 25 г/л анилина Р и встряхивают; появляется желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

pH (2.2.3). От 6.0 до 7.5. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.4 г субстанции растворяют в смеси равных объемов 96 % спирта Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5.0 мл.

Раствор сравнения. 0.5 мл испытуемого раствора доводят смесью равных объемов 96 % спирта Р и воды Р до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (400 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода Р - этанол Р - хлороформ Р (4:45:48). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.25 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 млн⁻¹). 12 мл раствора S доводят водой Р до объема 18 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат в вакууме в течение 18 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной Р, при необходимости слегка нагревая, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида Р

и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до зеленовато-синего окрашивания, используя в качестве индикатора раствор кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 12.21 мг $C_6H_5N_2O$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

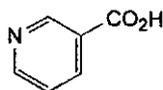


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum nicotinicum

NICOTINIC ACID



$C_6H_5NO_2$

М, 123.1

Кислота никотиновая содержит не менее 99.5 % и не более 100.5 % пиридин-3-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворима в кипящей воде и кипящем 96 % спирте, умеренно растворима в воде.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Температура плавления (2.2.14). От 234 °С до 240 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты никотиновой.

С. Около 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды Р. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора цианобромида Р, 3 мл раствора 25 г/л анилина Р и встряхивают; появляется желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF_{254} Р.

Испытуемый раствор. 0.5 г субстанции растворяют в воде Р, при необходимости слегка нагревая, и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Раствор сравнения. 0.5 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода Р - кислота муравьиная безводная Р - пропанол Р (5:10:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в воде Р, нагревая на водяной бане, и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 1 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 50 мл воды Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0.25 мл раствора фенолфталеина Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12.31 мг $C_6H_5NO_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

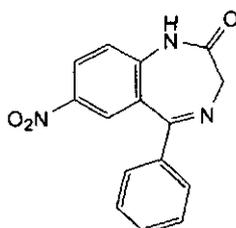


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НИТРАЗЕПАМ

Nitrazepamum

NITRAZEPAM



$C_{15}H_{11}N_3O_3$

М, 281.3

Нитразепам содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14). От 226 °С до 230 °С.

В. Растворы готовят в защищенном от света месте и измеряют оптическое поглощение растворов тотчас же после приготовления.

25.0 мг субстанции растворяют в растворе 5 г/л

кислоты серной Р в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят раствором 5 г/л кислоты серной Р в метаноле Р до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 280 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 890 до 950.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК нитразепама.

Д. Около 20 мг субстанции растворяют в смеси 5 мл кислоты хлороводородной Р и 10 мл воды Р. Кипятят в течение 5 мин, охлаждают, прибавляют 2 мл раствора 1 г/л натрия нитрита Р и выдерживают в течение 1 мин. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 5 г/л кислоты сульфаминовой Р, перемешивают, выдерживают в течение 1 мин и прибавляют 1 мл раствора 1 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р; раствор окрашивается в красный цвет.

Е. Около 10 мг субстанции растворяют, при необходимости нагревая, в 1 мл метанола Р, прибавляют 0.05 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; раствор окрашивается в интенсивно желтый цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Испытание проводят в защищенном от света месте.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (а). 10 мг аминонитробензофенона Р растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 10 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК примеси А нитразепама растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 10 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 1 мл испытуемого раствора доводят ацетоном Р до 20 мл. 1 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раство-

ра, 10 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (b) и 10 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *этилацетат Р - нитрометан Р* (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее аминонитробензофенону, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); пятно, соответствующее примеси А нитразепама, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %); любое пятно, кроме основного и пятен, соответствующих аминонитробензофенону и примеси А нитразепама, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

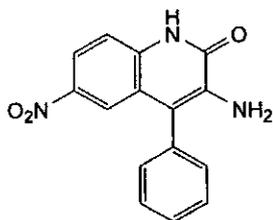
0.250 г субстанции растворяют в 25 мл уксусного ангидрида Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 28.13 мг C₁₅H₁₁N₃O₃.

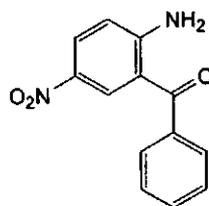
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. 3-амино-6-нитро-4-фенилхинолин-2(1H)-он,



В. (2-амино-5-нитрофенил)фенилметанон.

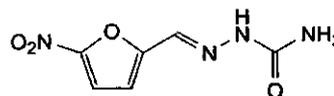


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НИТРОФУРАЛ

Nitrofuralum

NITROFURAL



C₆H₆N₄O₄

M, 198.1

Нитрофура́л содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % 2-[[5-нитрофуран-2-ил]метиле]ндиазанкарбоксамид в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого или коричневатого-желтого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

Испытание проводят в защищенном от яркого света месте.

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 400 нм должен иметь два максимума при длинах волн 260 нм и 375 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 375 нм к

оптической плотности в максимуме при длине волны 260 нм должно быть от 1.15 до 1.30.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК нитрофурала.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК нитрофурала растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей метанол P - нитрометан P (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором фенилгидразина гидрохлорида P.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

Д. Около 1 мг субстанции растворяют в 1 мл диметилформамида P и прибавляют 0.1 мл раствора калия гидроксида спиртового P; появляется фиолетово-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5.0 до 7.0. К 1.0 г субстанции прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, встряхивают и фильтруют. Измеряют pH полученного фильтрата.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг (5-нитро-2-фурил) метиленацетата P растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК нитрофурала и 10 мг нитрофурантоина P растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 мм x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил P - вода P (40:60);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 310 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков нитрофурантоина и нитрофурала составляет не менее 2.0.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а). Время хроматографирования должно в 10 раз превышать время удерживания нитрофурала, которое составляет около 3 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят в защищенном от яркого света месте.

Испытуемый раствор. 60.0 мг субстанции растворяют в 20 мл диметилформамида P и доводят объем раствора водой P до 500.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят аналогично с использованием 60.0 мг СО ГФ РК нитрофурала.

Оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов измеряют в максимуме поглощения при длине волны 375 нм.

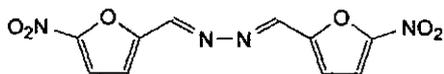
Содержание $C_6H_6N_4O_4$ рассчитывают, исходя из значений оптических плотностей и концентраций растворов.

ХРАНЕНИЕ

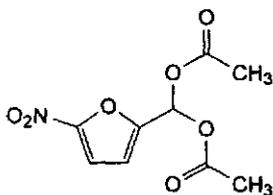
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В.



А. бис[[5-нитрофуран-2-ил]метиле]ндиазан



В. (5-нитрофуран-2-ил)метиле диацетат.



ФУРАЦИЛИН

Furacilinum

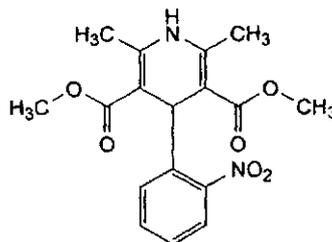
При проведении испытания «рН», указанного в разделе «Испытания», суспензию субстанции встряхивают в течение 15 мин.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

НИФЕДИПИН

Nifedipinum

NIFEDIPINE



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

M_r 346.3

Нифедипин содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % диметилового эфира 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле.

При воздействии дневного и искусственного света некоторых длин волн легко образуются производные нитрозефенилпиридина. Воздействие ультрафиолетового света приводит к образованию производных нитрофенилпиридина.

Готовят раствор непосредственно перед испытанием в темном месте или при длинах волн света более 420 нм и защищают от света.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 171 °С до 175 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК нифедипина.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель F_{254} Р.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК нифедипина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *этилацетат Р - циклогексан Р* (40:60). Когда фронт растворителей пройдет $\frac{3}{4}$ пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

D. 25 мг субстанции растворяют в колбе при осторожном нагревании в 10 мл смеси растворителей *кислота хлороводородная Р - вода Р - 96 % спирт Р* (1.5:3.5:5.0). Прибавляют 0.5 г гранулированного *цинка Р* и оставляют на 5 мин, периодически перемешивая. Фильтруют во вторую колбу, к фильтрату прибавляют 5 мл раствора 10 г/л *натрия нитрита Р* и оставляют на 2 мин. Прибавляют 2 мл раствора 50 г/л *аммония сульфата Р*, с осторожностью энергично встряхивают и прибавляют 2 мл раствора 5 г/л *нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р*; появляется интенсивное красное окрашивание, устойчивое в течение не менее 5 мин.

ИСПЫТАНИЯ

Примесь D и другие родственные примеси.

4 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 160 мл *кислоты уксусной ледяной Р* на ультразвуковой бане и титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* до перехода окраски от коричневатой-желтой до зеленой, используя в качестве индикатора 0.25 мл раствора *нафтолбензеина Р*.

На титрование не должно быть израсходовано более 0.48 мл 0.1 М *кислоты хлорной* (0.14 %).

Сопутствующие примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.200 г субстанции растворяют в 20 мл *метанола Р* и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО ГФ РК* примеси *А* *нифедипина* растворяют в *метаноле Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг *СО ГФ РК* примеси *В* *нифедипина* растворяют в *метаноле Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (c). Смешивают 1.0 мл раствора сравнения (a), 1.0 мл раствора сравнения (b), 0.1 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до

объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: *ацетонитрил Р - метанол Р - вода Р* (9:36:55);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм;

Время хроматографирования должно в два раза превышать время удерживания пика *нифедипина*.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c). При хроматографировании в описанных условиях последовательность выхода пиков должна быть следующей: примесь *А*, примесь *В*, *нифедипин*. Время удерживания *нифедипина* составляет около 15.5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси *А* и примеси *В*, и пиков примеси *В* и *нифедипина* составляет не менее 1.5.

Попеременно хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (c).

На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков примесей *А* и *В* не должны превышать площади пиков примесей *А* и *В*, соответственно, на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика *нифедипина* на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %); сумма примесей не должна превышать 0.3 %. Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади пика *нифедипина* на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.01 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32).

Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.1300 г субстанции растворяют в смеси 25 мл *2-метил-2-пропанола Р* и 25 мл раствора *кислоты хлорной Р* и титруют 0.1 М раствором *церия сульфата* до исчезновения розовой окраски, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора *ферроина Р*. К концу титрования титрант прибавляют медленно, по каплям.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора церия сульфата соответству-
ет 17.32 мг $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

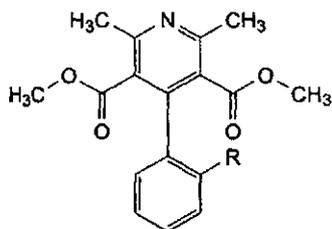
нитрозофенил) пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты
(нитрозофенилпиридиновый аналог),

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

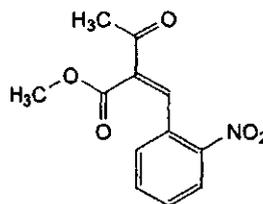
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: A, B, C, D.

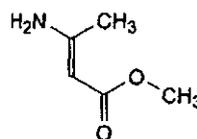


A. R = NO_2 : диметилый эфир 2,6-диметил-4-(2-
нитрофенил) пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты
(нитрофенилпиридиновый аналог),

B. R = NO: диметилый эфир 2,6-диметил-4-(2-



C. метил-2-(2-нитробензилиден)-3-оксобутаноат,

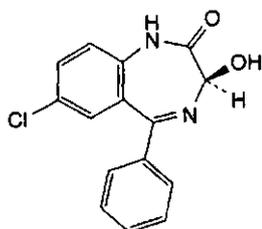


D. метил-3-аминобут-2-еноат.

**ОКСАЗЕПАМ**

Oxazepamum

OXAZEPAM



и энантиомер

 $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$

M, 286.7

Оксазепам содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (3RS)-7-хлор-3-гидрокси-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-она в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Растворы готовят в защищенном от света месте, непосредственно перед использованием.

20.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 50.0 мл (раствор А). 10.0 мл раствора А доводят 96 % спиртом Р до объема 100.0 мл (раствор В). Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) раствора А в области от 300 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 316 нм. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) раствора В в области от 220 нм до 250 нм должен иметь максимум при длине волны 229 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 229 нм должен быть от 1220 до 1300.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) суб-

станции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК оксазепам.

С. Хроматограммы, полученные при испытании «Родственные примеси», просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

D. Около 20 мг субстанции растворяют в смеси 5 мл кислоты хлороводородной Р и 10 мл воды Р. Кипятят в течение 5 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 2 мл раствора 1 г/л натрия нитрита Р и выдерживают в течение 1 мин. Прибавляют 1 мл раствора 5 г/л кислоты сульфаминовой Р, перемешивают, выдерживают в течение 1 мин и прибавляют 1 мл раствора 1 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р; появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Испытание проводят в защищенном от света месте.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТХС пластинку со слоем силикагеля с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм. Перед использованием пластинку промывают метанолом Р. Когда фронт растворителя пройдет 17 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе, затем нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 30 мин.

Испытуемый раствор (a). 50 мг субстанции растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК оксазепам растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК оксазепам и 10 мг СО ГФ РК бромазепам растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (c). 1 мл испытуемого раствора (b) доводят ацетоном Р до объема 100 мл.

Раствор сравнения (d). 5 мл раствора сравнения (c) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (a), 20 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 20 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a), 20 мкл (20 мкг оксазепам и 20 мкг бромазепам) раствора сравнения (b), 20 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (c), 20 мкл (0.1 мкг) раствора сравнения (d). Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей метанол Р - метилхлорид Р (10:100). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.2 %), и только одно пятно должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С при остаточном давлении, не превышающем 0.7 кПа.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в смеси 10 мл кислоты уксусной ледяной Р и 90 мл уксусного ангидрида Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 28.67 мг $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

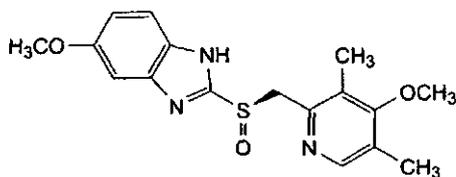


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ОМЕПРАЗОЛ

Omeprazolium

OMEPRAZOLE



и энантиомер

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

$M, 345.4$

Омепразол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 5-метокси-2-[(*RS*)-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1*H*-бензимидазола в пересчете на безводную субстанцию.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Проявляет полиморфизм (5.9).

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в метилхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте и метаноле.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

А. 2.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн 276 нм и 305 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 305 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 276 нм должно быть от 1.6 до 1.8.

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК омепразола. В случае разницы спектров субстанцию и СО ГФ РК омепразола растворяют по отдельности в метаноле Р, выпаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученного в испытании «Примесь С», должно

обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине. Пластинку помещают в камеру, насыщенную парами кислоты уксусной Р; пятно на хроматограмме быстро окрашивается в коричневый цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.50 г субстанции растворяют в метилхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (2.2.25). Оптическая плотность раствора S при длине волны 440 нм не должна превышать 0.10 (этот предел соответствует 0.035 % примеси F или примеси G).

Примесь С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля силанизированного F_{254} Р.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в 2 мл смеси равных объемов метанола Р и метилхлорида Р.

Испытуемый раствор (б). 1.0 мл испытуемого раствора (а) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК омепразола растворяют в 2.0 мл метанола Р.

Раствор сравнения (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью равных объемов метанола Р и метилхлорида Р до объема 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят той же смесью до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (а), 10 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (б), 10 мкл (50 мкг) раствора сравнения (а) и 10 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей 2-пропанол Р - метилхлорид Р, предварительно насыщенный раствором аммиака концентрированным Р - метилхлорид Р (20:40:40). Метилхлорид Р, насыщенный раствором аммиака концентрированным Р, готовят следующим образом: в делительной воронке встряхивают 100 мл метилхлорида Р с 30 мл раствора аммиака концентрированного Р. Полученный раствор выдерживают до расслоения фаз и используют нижний слой.

Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно с большей величиной R_f , чем величина R_f пятна омепразола, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 3.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мг СО ГФ РК омепразола и 1.0 мг СО ГФ РК примеси D омепразола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 1.4 г/л динатрия гидрофосфата Р, рН которого предварительно доводят до 7.6 кислотой фосфорной Р, (27:73);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 40 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси D и омепразола на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет более 3. При необходимости регулируют рН подвижной фазы или содержание ацетонитрила Р; увеличение рН улучшает разделение.

Хроматографируют 40 мкл испытуемого раствора. Время хроматографирования должно превышать в 3 раза время удерживания омепразола.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика омепразола должно быть около 9 мин, относительные времена удерживания примесей А, Е, D и В омепразола - около 0.4, 0.6, 0.8 и 0.9 соответственно.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика примеси А, В, Е, D и любого другого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %).

Остаточные растворители. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 мл⁻¹) хлороформа, 0.01 % (100 мл⁻¹) метилен-

хлорида. Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии (2.2.28), используя метод стандартных добавок.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0,32 мм, покрытая слоем поперечно-сшитого поли[[циано-пропил](фенил)][диметил]силоксана *P* толщиной 1,8 мкм;
- газ-носитель азот для хроматографии *P*;
- подходящий блок ввода паровой фазы.

0,50 г субстанции помещают в посуду для парофазного анализа вместимостью 10 мл, прибавляют 4,0 мл диметилацетамида *P* и закупоривают посуду. Для установления равновесия фаз посуду выдерживают при температуре 80 °С в течение 1 ч.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,2 %. 1,000 г субстанции сушат под высоким вакуумом при температуре 60 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,100 г субстанции растворяют в смеси 10 мл воды *P* и 40 мл 96 % спирта *P*. Полученный раствор титруют 0,5 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,1727 г $C_{17}H_{19}N_3O_3S$.

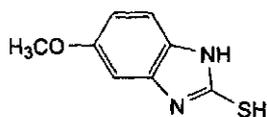
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.

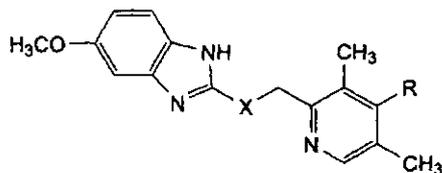
ПРИМЕСИ

Специфические примеси: *A, B, C, D, E, F, G*.

Другие идентифицированные примеси: *H, I*.



A. 5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-тиол,

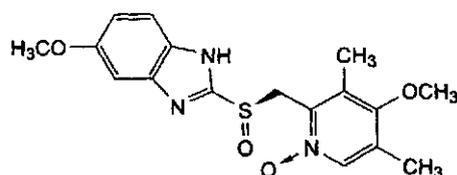


B. *R* = H, *X* = SO: 2-[[*(RS)*]-[[3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]сульфинил]-5-метокси-1*H*-бензимидазол,

C. *R* = OCH₃, *X* = S: 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]сульфонил]-1*H*-бензимидазол (уфипразол),

D. *R* = OCH₃, *X* = SO₂: 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]сульфонил]-1*H*-бензимидазол (омепразола сульфен),

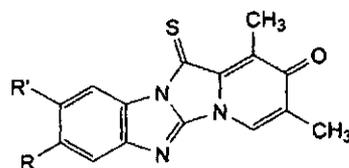
H. *R* = Cl, *X* = SO: 2-[[*(RS)*]-[[4-хлор-3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]сульфинил]-5-метокси-1*H*-бензимидазол,



и энантиомер

E. *X* = SO: 4-метокси-2-[[[*(RS)*]-[5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-ил]сульфинил]метил]-3,5-диметилпиридин 1-оксид,

I. *X* = SO₂: 4-метокси-2-[[[5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-ил]сульфонил]метил]-3,5-диметилпиридин 1-оксид,



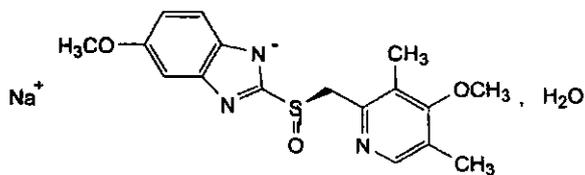
F. *R* = OCH₃, *R'* = H: 8-метокси-1,3-диметил-12-тиоксопиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-*σ*]бензимидазол-2(12*H*)-он,

G. *R* = H, *R'* = OCH₃: 9-метокси-1,3-диметил-12-тиоксопиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-*σ*]бензимидазол-2(12*H*)-он.

ОМЕПРАЗОЛ НАТРИЯ

Omeprazolium natrium

OMEPRAZOLE SODIUM



и энантиомер

 $C_{17}H_{18}N_3NaO_3S \cdot H_2O$ M_r 385.4

Омепразол натрия содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % 5-метокси-2-[(*RS*)-[4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]сульфинил]-1*H*-бензимидазола моногидрат в пересчете на безводную субстанцию.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде и 96 % спирте, растворим в пропиленгликоле, очень мало растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 2.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн 276 нм и 305 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 305 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 276 нм должно быть от 1.6 до 1.8.

B. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Примесь С» должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) такого же размера. Пластинку помещают в камеру, насыщенную парами кислоты уксусной Р; пятно должно быстро становится коричневым.

C. 1 г субстанции сжигают, охлаждают, прибавляют 1 мл воды Р, нейтрализуют кислотой хлороводородной Р и фильтруют. Фильтрат растворяют в 4 мл воды Р. 0.1 мл полученного раствора дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II).

Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения V_2 .

pH (2.2.3). От 10.3 до 11.3. Измеряют pH раствора S.

Примесь С омепразола. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ-пластинку со слоем силикагеля HF_{254} Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 2.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 9 мг СО ГФ РК омепразола растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 2.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом Р до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (45 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (0.45 мкг) раствора сравнения (b).

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей 2-пропанол Р - метилхлорид Р, насыщенный раствором аммиака концентрированным Р - метилхлорид Р (20:40:40).

Насыщение метилхлорида Р, раствором аммиака концентрированным Р. Встряхивают в делительной воронке 100 мл метилхлорида Р и 30 мл раствора аммиака концентрированного Р, отстаивают и используют нижний слой.

Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно с большей величиной R_f чем у основного пятна, не должна быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 3.0 мг субстанции растворя-

ют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мг СО ГФ РК омепразола и 1.0 мг СО ГФ РК примеси D омепразола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали, размером 0.15 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 1.4 г/л динатрия гидрофосфата Р, с значением рН, доведенным до 7.6 кислотой фосфорной Р (27:73);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 40 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме составляла не менее 15 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков омепразола и примеси D на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет более 3.

При необходимости регулируют содержание ацетонитрила Р и рН подвижной фазы; увеличение рН улучшает результаты хроматографирования.

Хроматографируют 40 мкл испытуемого раствора, 40 мкл раствора сравнения (а).

Время хроматографирования должно превышать в 3 раза время удерживания омепразола. Время удерживания пика омепразола должно составлять около 9 мин; относительное время удерживания пика примеси D - около 0.8.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не менее 4.5 % и не более 10.0 %.

Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

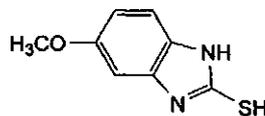
0.300 г субстанции растворяют в 50 мл воды Р и титруют 0.1 М кислотой хлороводородной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М кислоты хлороводородной соответствует 36.74 мг C₁₇H₁₈N₃NaO₃S.

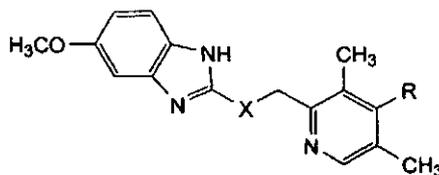
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. 5-метокси-1H-бензимидазол-2-тиол,



B. R = H, X = SO: 2-[[[RS]-[[3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]сульфинил]-5-метокси-1H-бензимидазол,

C. R = OCH₃, X = S: 5-метокси-2-[[[4-метокси-(3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]тио]-1H-бензимидазол (уфипразол),

D. R = OCH₃, X = SO₂: 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]сульфонил]-1H-бензимидазол (омепразола сульфон),



и энантиомер

E. 4-метокси-2-[[[RS]-[[5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил)сульфинил]метил]-3,5-диметилпиридин-1-оксид.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

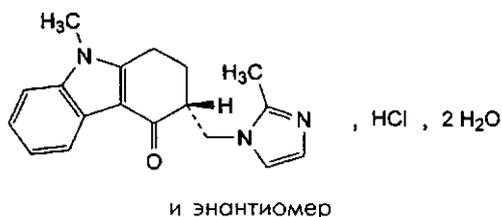
Пирогены и бактериальные эндотоксины.

Если субстанция предназначена для применения в производстве парентеральных лекарственных средств без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ОНДАНСЕТРОНА ГИДРОХЛОРИДА ДИГИДРАТ

Ondansetroni hydrochloridum dihydricum

ONDANSETRON HYDROCHLORIDE
DIHYDRATE



$C_{18}H_{20}ClN_3O \cdot 2H_2O$

M_r 365.9

Ондансетрона гидрохлорид содержит не менее 97.5 % и не более 102.0 % (3RS)-9-метил-3-[[2-метил-1H-имидазол-1-ил]метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4H-карбазол-4-он гидрохлорида дигидрат в пересчете на безводную субстанцию.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, растворим в метаноле, мало растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК ондансетрона гидрохлорида дигидрата.

B. Дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Примесь В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0.125 г субстанции растворяют в смеси растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 96 % спирт Р - метанол Р* (0.5:100:100) и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 12.5 мг СО ГФ РК ондансетрона гидрохлорида дигидрата для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в смеси растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 96 % спирт Р - метанол Р* (0.5:100:100), доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 96 % спирт - метанол Р* (0.5:100:100) до 100.0 мл. 4.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - 96 % спирт Р - метанол Р* (0.5:100:100) до объема 10.0 мл.

На линию старта ТСХ пластики со слоем силикагеля F_{254} наносят по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (a) и раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - этилацетат Р - метилхлорид Р* (2:40:50:90). Когда фронт растворителей пройдет $\frac{3}{4}$ от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Проверка пригодности системы. Система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (a) четко видны три пятна (ондансетрон, примесь В и примесь А).

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие пятна примеси В, не превышающего по величине и интенсивности основное пятно на хроматограмме раствора (b) (не более 0.4 %).

Родственные примеси. Испытания проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 90.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (a). 2.0 мл испытуемого рас-

твора (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг имидазола Р и 10 мг 2-метилимидазола Р растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5.0 мг СО ГФ РК ондансетрона для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 5.0 мг СО ГФ РК примеси D ондансетрона растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (e). 90.0 мг СО ГФ РК ондансетрона гидрохлорида дигидрата растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная сферическим нитрильным силикагелем для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм, со специфическим покрытием 220 м²/г и с размером пор 8 нм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 2.8 г/л натрия дигидрофосфата моногидрата Р (20:80) с рН 5.4, установленным раствором 40 г/л натрия гидроксида Р;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 216 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (b), (c) и (d). Время хроматографирования должно быть в 1.5 раза больше времени удерживания ондансетрона. При хроматографировании в указанных условиях относительные времена удерживания составляют: ондансетрона - 1.0 (время удерживания около 18 мин), примеси Е - 0.1, примеси F - 0.2, примеси С - 0.4, примеси D - 0.5, примеси H - 0.7, примеси А - 0.8 и примеси G - 0.9.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора сравнения (b) коэффициент разделения пиков примеси Е и примеси F составляет не менее 1.3;
- на хроматограмме раствора сравнения (c) коэффициент разделения пиков примеси С и примеси D составляет не менее 2.5.

При расчете содержания примеси С используют фактор коррекции, который равен 0.6.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (не более 0.2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (не более 0.1 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (не более 0.2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (не более 0.2 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (не более 0.2 %).

Сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (не более 0.4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (менее 0.04 %).

Вода (2.5.12). От 9.0 % до 10.5 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытания проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

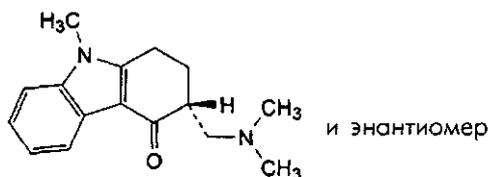
Хроматографируют испытуемый раствор (b) и раствор сравнения (e).

Содержание C₁₈H₂₀ClN₃O рассчитывают в процентах.

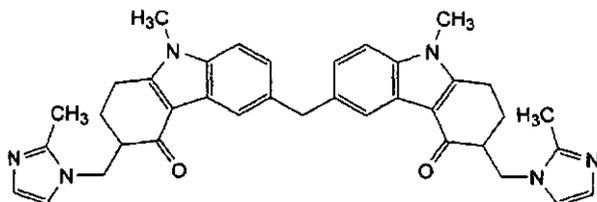
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

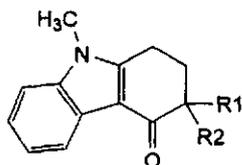
ПРИМЕСИ



А. (3*RS*)-3-[[диметиламино]метил]-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он,

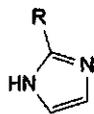


В. 6,6'-метиленис[[3*RS*]-9-метил-3-[[2-метил-1*H*-имидазол-1-ил]метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он,



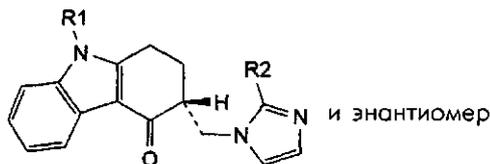
С. R1 = R2 = H: 9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он,

Д. R1 + R2 = CH₂: 9-метил-3-метиленис-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он,



Е. R = H: 1*H*-имидазол,

Ф. R = CH₃: 2-метил-1*H*-имидазол,



Г. R1 = CH₃, R2 = H: (3*RS*)-3-[[1*H*-имидазол-1-ил]метил]-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он (С-деметилондансетрон),

Н. R1 = H, R2 = CH₃: (3*RS*)-3-[[2-метил-1*H*-имидазол-1-ил]метил]-1,2,3,9-тетрагидро-4*H*-карбазол-4-он (N-деметилондансетрон).



Идентификация С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при определении родственных примесей, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ондансетрона на хроматограмме раствора сравнения (e).

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

Микробиологическая чистота (2.6.12). В условиях испытания ондансетрона гидрохлорид не обладает антимикробными свойствами.

В 1 г субстанции допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

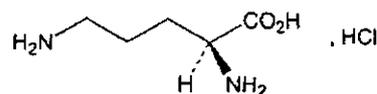
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.



ОРНИТИНА ГИДРОХЛОРИД

Ornithini hydrochloridum

ORNITHINE HYDROCHLORIDE



C₅H₁₃ClN₂O₂

M_r 168.6

Орнитина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 102.0 % (S)-2,5-диаминопентановой кислоты гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК орнитина гидрохлорида*.

С. Около 10 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р, устанавливают рН раствора 0.1 М раствором натрия гидроксида до 6.0-7.0, прибавляют 0.5 мл раствора 2.5 г/л нингидрина Р и нагревают на водяной бане; в течение 10 мин появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора 50 г/л кислоты фосфорномолибденовой Р; появляется желтовато-белая опалесценция или осадок.

Е. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 23.0 до + 25.0 в пересчете на сухое вещество. 1.00 г субстанции растворяют в растворе 220 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Раствор сравнения. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (50 мкг) раствора S и 2 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей вода Р - кислота уксусная ледяная Р - бутанол Р (25:25:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 15 мин и опрыскивают раствором нингидрина Р.

Нагревают пластинку при температуре 100-105 °С в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (1.0 %).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.75 г субстанции растворяют в 15 мл воды дистиллированной Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). Подготавливают ячейку, состоящую из двух часовых стекол диаметром 60 мм, совмещенных по краям. На внутреннюю поверхность верхнего часового стекла помещают кусочек красной лакмусовой бумаги Р размером 5 x 5 мм, смоченный несколькими каплями воды Р. 50 мг измельченной субстанции помещают на нижнее часовое стекло и растворяют в 0.5 мл воды Р. К раствору прибавляют 0.30 г магния оксида тяжелого Р и тщательно растирают стеклянной палочкой. Нижнее часовое стекло тотчас накрывают верхним и нагревают при температуре 40 °С в течение 15 мин. Параллельно в аналогичных условиях готовят раствор сравнения, используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р, 0.5 мл воды Р и 0.30 г магния оксида тяжелого Р. Лакмусовая бумага над испытуемым раствором должна быть окрашена в синий цвет не интенсивнее, чем над раствором сравнения.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетон Р порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытания «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.140 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 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 16.86 мг $C_5H_{13}ClN_2O_2$.

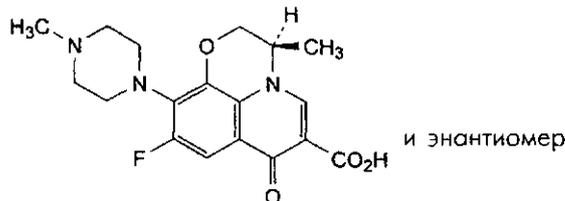
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ОФЛОКСАЦИН

Ofloxacinum

OFLOXACIN



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

М, 361.4

Офлоксацин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (RS)-9-фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Бледно-желтый или ярко-желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в кислоте уксусной ледяной, от мало растворимого до растворимого в метиленхлориде, мало растворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК офлоксацина.

ИСПЫТАНИЯ

Оптическое вращение (2.2.7). Угол оптического вращения от -0.10° до $+0.10^\circ$. 0.300 г субстанции растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (10:40) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 0.5 г субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 440 нм не должна быть более 0.25.

Примесь А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ-пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р (с размером частиц от 2 мкм до 10 мкм).

Испытуемый раствор. 0.250 г субстанции растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (10:40) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5.0 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК примеси А офлоксацина растворяют в смеси растворителей метанол Р - метиленхлорид Р (10:40) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - этилацетат Р (1:1:2). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно примеси А не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.2 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 10.0 мг субстанции растворяют в смеси растворителей ацетонитрил Р - вода Р (10:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей ацетонитрил Р - вода Р (10:60) до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10.0 мг СО ГФ РК примеси Е офлоксацина растворяют в смеси раство-

рителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:60) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора смешивают с 5.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора смесью растворителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:60) до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ - детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
 - подвижная фаза: 4.0 г аммония ацетата *P* и 7.0 г натрия перхлората *P* растворяют в 1300 мл воды *P*, доводят pH до 2.2 кислотой ортофосфорной *P*, прибавляют 240 мл ацетонитрила *P*.
- Скорость подвижной фазы регулируют так, чтобы время удерживания офлоксацина было около 20 мин;
- детектирование при длине волны 294 нм;
 - температура колонки 45 °С.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (b) составляли не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси E офлоксацина и офлоксацина составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a). Время хроматографирования должно быть в 2.5 раза больше времени удерживания основного пика. На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.02 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.2 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

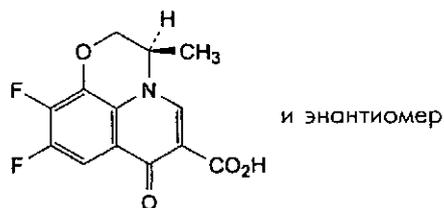
0.300 г субстанции растворяют в 100 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 36.14 мг C₁₈H₂₀FN₃O₄.

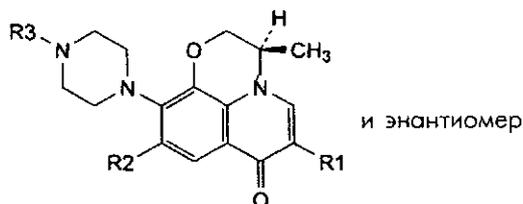
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



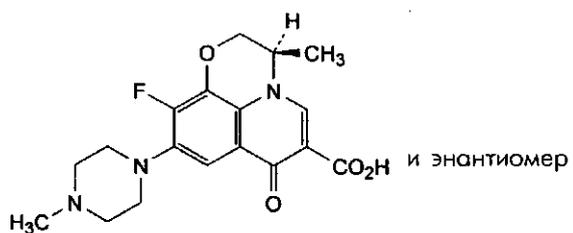
A. (RS)-9,10-дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота (FPA),



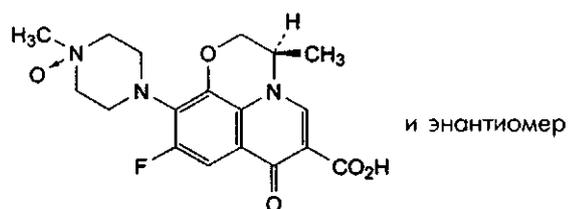
B. R1 = H, R2 = F, R3 = CH₃: (RS)-9-фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-7-он,

C. R1 = CO₂H, R2 = H, R3 = CH₃: (RS)-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота,

E. R1 = CO₂H, R2 = F, R3 = H: (RS)-9-фтор-3-метил-7-оксо-10-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоксилловая кислота,



Д. (RS)-10-фтор-3-метил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота,



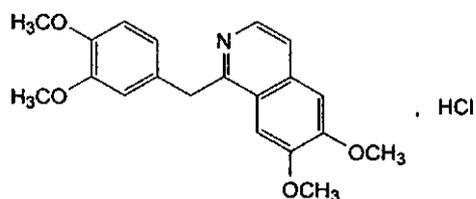
Ф. 4-[(RS)-6-карбокси-9-фтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7H-пиридо[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-10-ил]-1-метилпиперазин 1-оксид.

П

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

Papaverini hydrochloridum

PAPAVERINE HYDROCHLORIDE

 $C_{20}H_{22}ClNO_4$

M, 375.9

Папаверина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК папаверина гидрохлорида.

B. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор. 5 мг субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 5 мг СО ГФ РК папаверина гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей диэтиламин P - этилацетат P - толуол P (10:20:70). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, пластинку вынимают

из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

C. К 10 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют по каплям раствор аммиака P и оставляют на 10 мин. Полученный осадок промывают и сушат. Температура плавления полученного остатка (2.2.14) должна быть от 146 °С до 149 °С.

D. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.4 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, при необходимости осторожно нагревая, и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

pH (2.2.3). От 3.0 до 4.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Смесь растворителей: ацетонитрил P - подвижная фаза А (20:80).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора смесью растворителей до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 12 мг СО ГФ РК носкалина растворяют в 1.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора смесью растворителей до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, дезактивированным

по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза А: раствор 3.4 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого доводят до 3.0 кислотой фосфорной разбавленной Р;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- подвижная фаза С: метанол Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Подвижная фаза С (% об/об)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10
32 - 40	85	5	10

- детектирование при длине волны 238 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика папаверина должно быть около 23.4 мин, относительные времена удерживания пиков примесей составляют: примеси Е около 0.7, примеси С около 0.75, примеси В - около 0.8, примеси А - около 0.9, примеси F - около 1.1, примеси D - около 1.2.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А и папаверина составляет не менее 1.5.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (a). Корректирующие факторы для расчета содержания примесей: примеси С - 2.7, примеси D - 0.5, примеси А - 6.2.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); сумма площадей всех пиков не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.

Определение проводят из остатка, полученного при испытании «Потеря в массе при высушивании».

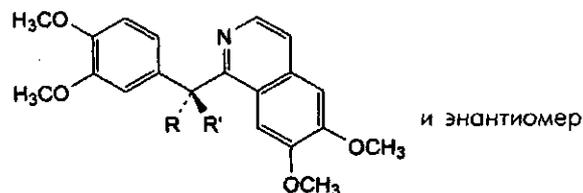
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 37.59 мг $C_{20}H_{22}ClNO_4$.

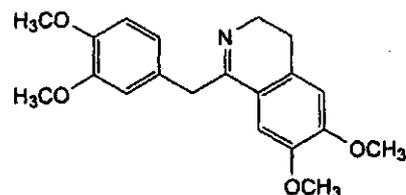
ПРИМЕСИ

А. носкопин,

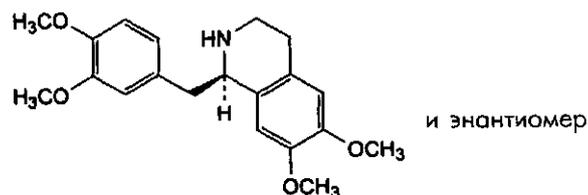


В. R = OH, R' = H: (RS)-(3,4-диметоксифенил)(6,7-диметоксизохинолин-1-ил)метанол(папаверинол),

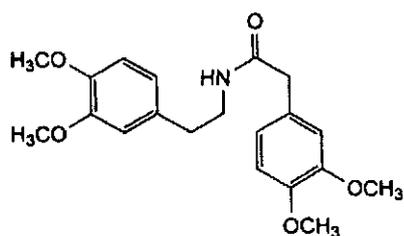
D. R + R' = O: (3,4-диметоксифенил)(6,7-диметоксизохинолин-1-ил)метанол(папавералдин),



С. 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин(дигидропапаверин),



Е. (1RS)-1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин(тетрагидропапаверин),

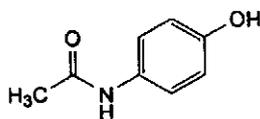


Г. 2-(3,4-диметоксифенил)-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]ацетамид.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Paracetamolum

PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$

M_r 151.2

Парацетамол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % N-(4-гидроксифенил)ацетамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14). От 168 до 172 °С.

В. 0.1 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.5 мл раствора 10.3 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят метанолом Р до объема 100.0 мл. Полученный раствор защищают от яркого света и сразу измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 249 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 860 до 980.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) суб-

станции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК парацетамола.

Д. К 0.1 г субстанции прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной Р, нагревают до кипения в течение 3 мин, добавляют 1 мл воды Р и охлаждают в ледяной бане; не должен образовываться осадок. К полученному раствору добавляют 0.05 мл раствора 4.9 г/л калия дихромата Р; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное.

Е. Субстанция дает реакцию на ацетил (2.3.1). Нагревание проводят на открытом пламени.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0.200 г субстанции растворяют в 2.5 мл метанола Р, содержащего 4.6 г/л раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида Р, и доводят объем раствора смесью равных объемов раствора 17.9 г/л динатрия гидрофосфата Р и раствора 7.8 г/л натрия дигидрофосфата Р до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5.0 мг 4-аминофенола Р, 5 мг СО ГФ РК парацетамола и 5.0 мг хлорацетанилида Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 250.0 мл.

Раствор сравнения (d). 20.0 мг 4-нитрофенола Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 17.9 г/л динатрия гидрофосфата Р - раствор 7.8 г/л натрия дигидрофосфата Р - метанол Р, содержащий 4.6 г/л раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида Р, (375:375:250);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;

- температура колонки 35 °С;
- детектирование при длине волны 245 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствор сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси К и парацетамола составляет не менее 4.0;
- отношение сигнал/шум, рассчитанное для пика примеси J, составляет не менее 50.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а), 20 мкл раствора сравнения (b), 20 мкл раствора сравнения (d) и 20 мкл испытуемого раствора. Время хроматографирования испытуемого раствора должно быть в 12 раз больше времени удерживания пика парацетамола.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика парацетамола должно быть около 4 мин, относительные времена удерживания пиков примесей составляет: примеси К - около 0.8, примеси F - около 3, примеси J - около 7.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика J не должна превышать 0.2 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (10^{-3} % (10 млн^{-1})); площадь пика примеси К не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с) ($5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн^{-1})); площадь пика примеси F не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.05 %). Площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %); сумма площадей пиков любых других примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %). Не учитывают пики, площадь которых не превышает площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.01 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн^{-1}). 1.0 г субстанции растворяют в смеси вода Р - ацетон Р (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$), полученный разбавлением стандартного раствора свинца ($100 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р смесью вода Р - ацетон Р (15:85).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в смеси 10 мл воды Р и 30 мл кислоты серной разбавленной Р. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. К 20.0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды Р, 40 г льда, 15 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, 0.1 мл ферроина Р и титруют 0.1 М раствором церия сульфата до зеленовато-желтого окрашивания.

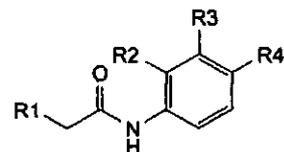
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора церия сульфата соответствует 7.56 мг $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH: N-(2-гидроксифенил)ацетамид,

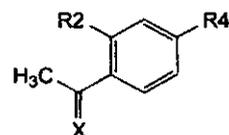
B. R1 = CH_3 , R2 = R3 = H, R4 = OH: N-(4-гидроксифенил)пропанамид,

C. R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = OH: N-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетамид,

D. R1 = R2 = R3 = R4 = H: N-фенилацетамид,

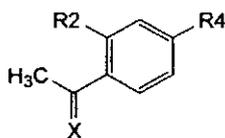
H. R1 = R2 = R3 = H, R4 = O-CO- CH_3 : 4-(ацетиламино)фенил ацетат,

J. R1 = R2 = R3 = H, R4 = Cl: N-(4-хлорфенил)ацетамид (хлорацетанилид),

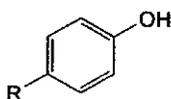


E. X = O, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-гидроксифенил)этанон,

G. X = N-OH, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-гидроксифенил)этанона оксим,



I. X = O, R2 = OH, R4 = H: 1-(гидроксифенил) этанон,



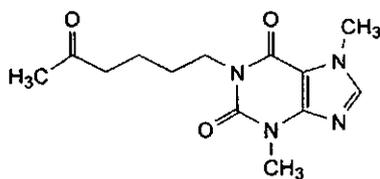
F. R = NO₂: 4-нитрофенол,

K. R = NH₂: 4-аминофенол.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Pentoxifyllinum

PENTOXIFYLLINE



C₁₃H₁₈N₄O₃

M_r 278.3

Пентоксифиллин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Температура плавления (2.2.14). От 103 °C до 107 °C.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК пентоксифиллина.

C. Хроматограмму, полученную при испытании «Родственные примеси», просматривают в УФ-свете

при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

D. Субстанция дает реакцию на ксантины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 4 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

Кислотность. К 8 мл раствора S прибавляют 12 мл воды P и 0.05 мл раствора бромтимолового синего P1; появляется зеленое или желтое окрашивание, которое переходит в синее при прибавлении не более 0.2 мл 0.01 M раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом P до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО ГФ РК пентоксифиллина растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл испытуемого раствора (b) доводят метанолом P до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 20 мг СО ГФ РК пентоксифиллина и 20 мг СО ГФ РК теофиллина растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора (a), 20 мкл (40 мкг) испытуемого раствора (b), 20 мкл (40 мкг) раствора сравнения (a), 20 мкл (0.8 мкг) раствора сравнения (b), 20 мкл (40 мкг) пентоксифиллина и 40 мкг теофиллина) раствора сравнения (c). Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей метанол P - этилацетат P (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от ли-

нии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 20 мл раствора S помещают в делительную воронку, встряхивают с двумя порциями по 20 мл 2-метилпропанола P. Отбирают 10 мл водного слоя и доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.0 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат над фосфора(V) оксидом P при температуре 60 °С и давлении, не превышающем 700 Па.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты уксусной ледяной P, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 27.83 мг C₁₃H₁₈N₄O₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

А. теобромин.

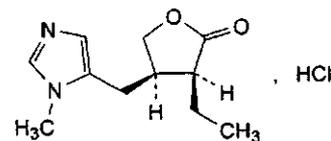


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД

Pilocarpini hydrochloridum

PILOCARPINE HYDROCHLORIDE



C₁₁H₁₇ClN₂O₂

M_r 244.7

Пилокарпина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (3S,4R)-3-этил-4-[[1-метил-1H-имидазол-5-ил]метил]дигидрофуран-2(3H) - она гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления. Около 203 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия хлоридом, должен соответствовать спектру СО ГФ РК пилокарпина гидрохлорида.

C. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК пилокарпина гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный P - метанол P - метилхлорид P (1:14:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из ка-

меры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 10 мин, охлаждают и опрыскивают раствором калия йодовисмутата разбавленным Р. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

D. 0.2 мл раствора S, приготовленного в разделе «Испытания», доводят водой Р до 2 мл. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл раствора 50 г/л калия дихромата Р, 1 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р и 2 мл метилхлорида Р и встряхивают; органический слой окрашивается в фиолетовый цвет.

E. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 89 до + 93 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 100 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК пилокарпина нитрата для проверки пригодности системы растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). К 5.0 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл раствора аммиака Р и нагревают на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и доводят водой Р до объема 25 мл. 3 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25 мл. Преимущественно образуется кислота пилокарпиновая.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р1 с размером частиц 5 мкм, размером пор 10 нм и содержанием углерода 19 %;

- подвижная фаза: метанол Р - ацетонитрил Р - раствор 0.679 г/л тетрабутиламмония дигидрофосфата Р с pH 7.7, предварительно доведенным раствором аммиака разбавленным Р2 (55:60:885);

- скорость подвижной фазы 1.2 мл/мин,

- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (b) и (с). Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания основного пика (около 40 мин). На хроматограммах пики веществ выходят в следующем порядке: кислота пилокарпиновая, кислота изопилокарпиновая, изопилокарпин и пилокарпин.

Хроматографическая система считается пригодной если коэффициент разделения между пиками изопилокарпина и пилокарпина на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 1.6.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика изопилокарпина не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1 %); сумма площадей пиков изопилокарпина и кислоты пилокарпиновой не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пиков изопилокарпина и кислоты пилокарпиновой не должна превышать площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора железа (1 млн Fe³⁺)² и 5 мл воды Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

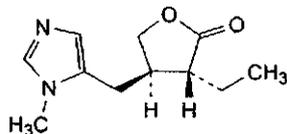
0.200 г субстанции растворяют в 50 мл 96 % спирта Р, прибавляют 5 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксидом потенциометрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 24.47 мг $C_{11}H_{17}ClN_2O_2$.

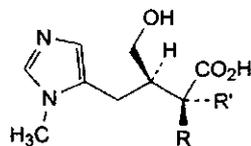
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. (3R,4R)-3-этил- 4-[(1- метил-1H-имидазол-5-ил)метил]дигидрофуран-2(3H)- он (изопилокарпин),



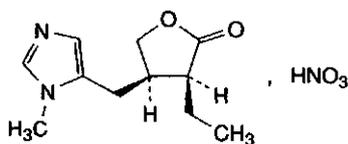
B. R = C_2H_5 , R' = H: (2S,3R)-2-этил-3-(гидроксиметил)- 4-[(1- метил-1H-имидазол-5-ил)бутановая кислота (пилокарпиновая кислота),

C. R' = C_2H_5 , R = H: (2R,3R)-2-этил-3-(гидроксиметил)- 4-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бутановая кислота (изопилокарпиновая кислота).

ПИЛОКАРПИНА НИТРАТ

Pilocarpini nitras

PILOCARPINE NITRATE



$C_{11}H_{17}N_3O_5$

M, 271.3

Пилокарпина нитрат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (3S,4R)-3-этил-4-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]дигидрофуран-2(3H)-она нитрата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Чувствителен к свету.

Растворимость. Легко растворим в воде и умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 174 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК пилокарпина нитрата.

C. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК пилокарпина нитрата растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластины наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - метанол P - метилхлорид P* (1:14:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 10 мин, охлаждают и опрыскивают *раствором калия йодовисмутата разбавленным P*. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

D. 0.2 мл раствора S, приготовленного в разделе «Испытания», доводят *водой P* до 2 мл. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл раствора 50 г/л калия дихромата P, 1 мл раствора водорода пероксида разбавленного P и 2 мл метилхлорида P и встряхивают; органический слой окрашивается в фиолетовый цвет.

E. Субстанция дает реакцию на нитраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл и перемешивают. *Раствор используют свежеприготовленным.*

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₆.

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 80 до + 83 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мл испытуемого раствора доводят водой P до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят водой P до 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК пилокарпина нитрата для проверки пригодности системы растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). К 5 мл испытуемого раствора прибавляют 0.1 мл раствора аммиака P и нагревают на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и доводят водой P до объема 25 мл. 3 мл раствора доводят водой P до объема 25 мл. Преимущественно образуется кислота пилокарпиновая.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P1 с размером частиц 5 мкм, размером пор 10 нм и содержанием углерода 19 %;
- подвижная фаза: метанол P - ацетонитрил P - раствор 0.679 г/л тетрабутиламмония дигидрофосфата P с pH предварительно доведенным до 7.7 раствором аммиака разбавленным P2 (55:60:885);
- скорость подвижной фазы 1.2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а), (b) и (с). Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания основного пика (около 40 мин). На хроматограммах пики веществ выходят в следующем порядке: кислота пилокарпиновая, кислота изопилокарпиновая, изопилокарпин и пилокарпин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения между пиками изопи-

локарпина и пилокарпина, на хроматограмме раствора сравнения (b), составляет не менее 1.6.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика изопилокарпина не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1 %); сумма площадей пиков изопилокарпина и кислоты пилокарпиновой не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пиков изопилокарпина и кислоты пилокарпиновой не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.4 площади основного пика и пик нитрат-иона с относительным временем удерживания около 0.3 относительно пилокарпина на хроматограмме раствора сравнения (а).

Хлориды (2.4.4). Не более $7 \cdot 10^{-3}$ % (70 млн⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на хлориды.

Железо (2.4.9). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на железо. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора железа (1 млн⁻¹ Fe³⁺) P и 5 мл воды P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

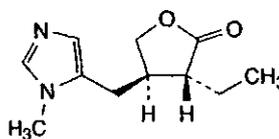
0.250 г субстанции растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 27.13 мг C₁₁H₁₇N₃O₅.

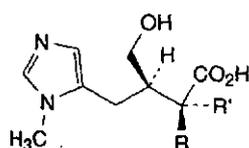
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. (3R,4R)-3-этил- 4[[1- метил-1H-имидазол-5-ил]метил]дигидрофуран-2(3H)-он (изопилокарпин),



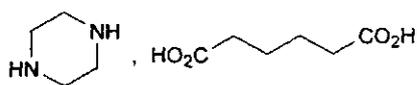
В. $R = C_2H_5$, $R' = H$: (2*S*,3*R*)-2-этил-3-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бутановая кислота (пилокарпиновая кислота),

С. $R' = C_2H_5$, $R = H$: (2*R*,3*R*)-2-этил-3-(гидро-симетил)-4-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бутановая кислота (изопилокарпиновая кислота).

ПИПЕРАЗИНА АДИПИНАТ

Piperazini adipas

PIPERAZINE ADIPATE



$C_{10}H_{20}N_2O_4$

M_r 232.3

Пиперазина адипинат содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % пиперазина гександиоата в тересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 250 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК пиперазина адипината.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», после опрыскивания растворами нингидрина должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

С. К 10 мл раствора S, приготовленного, в соответствии с указаниями в разделе «Испытания»,

прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной Р и встряхивают с тремя порциями эфира Р по 10 мл. Эфирные извлечения объединяют, упаривают досуха, остаток промывают 5 мл воды Р и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка должна быть от 150 °С до 154 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения V_8 .

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель.

Испытуемый раствор (a). 1,0 г субстанции растворяют в 6 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора этанолом Р до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 0,1 г СО ГФ РК пиперазина адипината растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 25 мг этилендиамина Р растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения (c). 25 мг триэтилендиамина Р растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения (d). 12,5 мг триэтилендиамина Р растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора (a) и доводят объем раствора смесью этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) до 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (50 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения (c), 5 мкл (1,25 мкг) триэтилендиамина и

50 мкг пиперазина адипината) раствора сравнения (d). Пластинку помещают в камеру со свежеприготовленной системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - ацетон P (20:80)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 105 °С и опрыскивают последовательно раствором 3 г/л *нингидрина P* в смеси *кислота уксусная ледяная P - бутанол P (3:100)* и раствором 1.5 г/л *нингидрина P* в *этаноле P* и сушат при температуре 105 °С в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %).

Пластинку опрыскивают 0.05 М раствором йода и выдерживают в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее триэтилендиамину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.25 %). Не учитывают пятно на линии старта.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (d) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мл⁻¹ Pb²⁺) P.

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции, осторожно нагревая, растворяют в 10 мл *кислоты уксусной безводной P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 70 мл. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* до перехода окраски от коричневатого-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора нафтолбензеина P*.

1 мл 0.1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 11.61 мг C₁₀H₂₀N₂O₄

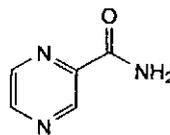


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ПИРАЗИНАМИД

Pyrazinamidum

PYRAZINAMIDE



C₅H₅N₃O

M, 123.1

Пиразинамид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % пиразин-2-карбоксамид в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 188 °С до 191 °С.

В. 50.0 мг субстанции растворяют в *воде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл (раствор (a)). 1.0 мл раствора (a) доводят *водой P* до объема 10.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 290 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 310 нм. 2.0 мл раствора (a) доводят *водой P* до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 нм до 290 нм должен иметь максимум при длине волны 268 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 640 до 680.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК пиразинамида. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК пиразинамида в 96 % спирте P, упаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

D. 0.1 г субстанции растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл *раствора железа(III) сульфата P2*; появляется оранжевое окрашивание. Добавляют 1 мл *раствора натрия гидроксида разбавленного P*; появляется темно-синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

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* прибавляют 0.05 мл раствора фенолфталеина *P1* и 0.2 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида; появляется красное окрашивание. Полученный раствор обесцвечивается при прибавлении 1.0 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной и вновь окрашивается в красный цвет при прибавлении 0.15 мл раствора метилового красного *P*.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *GF₂₅₄* *P*.

Испытуемый раствор. 0.1 г субстанции растворяют в смеси растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 1 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (1:9) до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 10 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК кислоты никотиновой растворяют в смеси растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (1:9), прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (а) и 20 мкл (20 мкг кислоты никотиновой и 20 мкг пиразинамида) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.2 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ *Pb*²⁺) *P*.

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 2.00 г субстанции полумикрометодом.

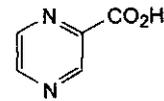
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 50 мл уксусного ангидрида *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 12.31 мг $C_5H_5N_3O$.

ПРИМЕСИ

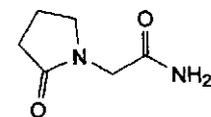


А. пиразин-2-карбоновая кислота.

ПИРАЦЕТАМ

Piracetamum

PIRACETAM



$C_6H_{10}N_2O_2$

M, 142.2

Пирацетам содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК пирацетама. В случае различия полученных спектров,

отдельно растворяют субстанцию и *СО* *ГФ РК* *пирацетама* в 96 % спирте *P*, упаривают на водяной бане досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *II*). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг субстанции и 10 мг 2-пирролидона *P* растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят смесью ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - раствор 1.0 г/л дикалия гидрофосфорной разбавленной *P* до 6.0 (10:90);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (а), 20 мкл раствора сравнения (b). Время хроматографирования должно превышать в 8 раз время удерживания пика пирацетама. Время удерживания пика пирацетама должно составлять около 4 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков пирацетама и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 3.0. Коэффициент симметрии для пика пирацетама должен составлять не более 2.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь

любого пика не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (t (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 10^{-3} % (10 млн^{-1}). 2 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ($1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %
Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

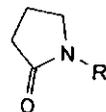
0.750 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. К полученному раствору прибавляют 20.0 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида, нагревают до кипения, кипятят в течение 15 мин, охлаждают, добавляют 25.0 мл 1 *M* кислоты хлороводородной *P*, вновь нагревают до кипения, кипятят в течение 2 мин и охлаждают. К раствору добавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P1* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида до устойчивого розового окрашивания.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 142.2 мг $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. R = H: пирролидин-2-он (2-пирролидон),

B. R = $\text{CH}_2\text{CO-O-CH}_3$: метил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат,

C. R = $\text{CH}_2\text{-CO-O-C}_2\text{H}_5$: этил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат,

D. R = $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{-H}$: (2-оксопирролидин-1-ил) уксусная кислота.



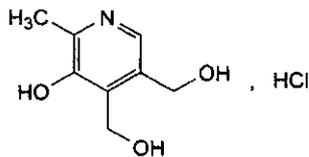
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены и бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для применения в производстве парентеральных лекарственных средств без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД

Pyridoxini hydrochloridum

PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE



$C_8H_{12}ClNO_3$

M_r , 205.6

Пиридоксина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (5-гидрокси-6-метилпиридин-3,4-дил)диметанола гидрохлорида в тересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 205 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 1.0 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», доводят 0.1 М раствором кислоты хлороводородной до объема 50.0 мл (раствор (а)). 1.0 мл раствора (а) доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр по-

глощения (2.2.25) полученного раствора в области от 250 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны от 288 нм до 296 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 425 до 445.

1.0 мл раствора (а) доводят смесью равных объемов 0.025 М раствора калия дигидрофосфата и 0.025 М раствора динатрия гидрофосфата (2.2.3) до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь два максимума при длинах волн от 248 нм до 256 нм и от 320 нм до 327 нм. Удельные показатели поглощения в максимумах должны быть от 175 до 195 и от 345 до 365, соответственно.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК пиридоксина гидрохлорида.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. Раствор S дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

pH (2.2.3). От 2.4 до 3.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор (а). 1.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой P до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 0.10 г СО ГФ РК пиридоксина гидрохлорида растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2.5 мл испытуемого раствора (а) доводят водой P до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят водой P до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (а), 2 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (б), 2 мкл (20 мкг) раствора сравнения (а) и 2 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (б). Пластинку помещают в ненасыщенную камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метилхлорид Р - тетрагидрофуран Р - ацетон Р* (9:13:13:65). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором 50 г/л *натрия карбоната Р в смеси 96 % спирт Р - вода Р* (30:70). Пластинку сушат в потоке теплого воздуха и опрыскивают раствором 1 г/л *дихлорхинонхлоримида Р в 96 % спирте Р* и тотчас просматривают полученную хроматограмму.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.25 %). Не учитывают пятно на линии старта.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Для предотвращения перегрева реакционной среды необходимо тщательное перемешивание и прекращение титрования сразу же после достижения конечной точки.

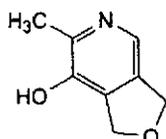
0.150 г субстанции растворяют в 5.0 мл кислоты муравьиной безводной, добавляют 50 мл ангидрида уксусного Р. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциметрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 20.56 мг C₈H₁₂ClNO₃.

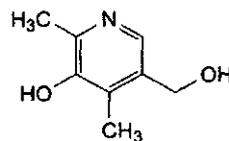
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. 6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-7-ол,



В. 5-(гидроксиметил)-2,4-диметилпиридин-3-ол.

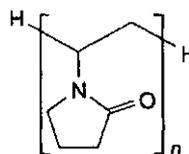


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ПОВИДОН

Povidonum

POVIDONE



C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n

α-Гидро-ω-гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этилен], который состоит из линейных полимеров 1-этиллипирролидин-2-она. Субстанция содержит не менее 11.5 % и не более 12.8 % азота (N; А. 14.01) в пересчете на безводное вещество. Разные типы повидона характеризуются их вязкостью в растворе, выраженной как величина К. Величина К повидона должна быть не менее 85.0 % и не более 115.0 % от номинального значения, если она имеет номинальное значение 15 или меньше. Если величина К повидона имеет номинальное значение или среднее значение указанного интервала номинальных величин К больше 15, величина К должна быть не менее 90.0 % и не более 108.0 % от номинального значения или среднего значения.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок или пластинки белого или желтовато-белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, 96 % спирте и метаноле, мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, Е.

Вторая идентификация: В, С, D, Е.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК повидона*. Определение проводят, используя 4 мг субстанции и 4 мг *СО ГФ РК повидона*, предварительно высушенных при температуре 105 °С в течение 6 ч.

В. К 0.4 мл раствора S1, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 10 мл воды Р, 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и 2 мл раствора калия дихромата Р; образуется оранжево-желтый осадок.

С. К 1 мл раствора S1 прибавляют 0.2 мл раствора диметиламинобензальдегида Р1 и 0.1 мл кислоты серной Р; появляется розовое окрашивание.

Д. К 0.1 мл раствора S1 прибавляют 5 мл воды Р и 0.2 мл 0.05 М раствора йода; появляется красное окрашивание.

Е. Субстанция легко растворима в воде Р.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Субстанцию добавляют в воду небольшими порциями при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Раствор S1. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Субстанцию добавляют в воду небольшими порциями при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения В₆, ВУ₆ или R₆.

pH (2.2.3). pH раствора S должен быть от 3.0 до 5.0 для субстанции с номинальным значением величины К, которая не превышает 30. pH раствора S должен быть от 4.0 до 7.0 для субстанции с номинальным значением величины К, которая превышает 30.

Вязкость, выраженная значением величины К. Для субстанции с номинальным значением

величины К, менее или равной 18, используют раствор с концентрацией 50 г/л; более 18 и менее или равной 95, используют раствор с концентрацией 10 г/л; более 95, используют раствор с концентрацией 1.0 г/л. Вязкость (2.2.9) раствора определяют через 1 ч после приготовления при температуре 25 °С, используя вискозиметр № 1 с минимальным временем вытекания 100 с.

Величину К рассчитывают по формуле:

$$\frac{1.5 \cdot \log \eta - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{\sqrt{300c \cdot \log \eta + (c + 1.5 \cdot c \cdot \log \eta)^2}}{0.15 \cdot c + 0.003 \cdot c^2}$$

где

с - концентрация субстанции в пересчете на сухое вещество в г/100 мл;

η - вязкость раствора, измеренная относительно воды Р.

Альдегиды. Не более 0.05 % (500 млн⁻¹) в пересчете на ацетальдегид.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в фосфатном буферном растворе с pH 9.0 Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Закрывают колбу, нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч и выдерживают до охлаждения.

Раствор сравнения, 0.140 г ацетальдегида аммиака тримера тригидрата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 200.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором с pH 9.0 Р до объема 100.0 мл.

В три одинаковые спектрофотометрические кюветы с толщиной слоя 1 см помещают отдельно 0.5 мл испытуемого раствора, 0.5 мл раствора сравнения и 0.5 мл воды Р (контрольный раствор). В каждую кювету прибавляют 2.5 мл фосфатного буферного раствора с pH 9.0 Р, 0.2 мл раствора никотирамида аденина динуклеотида Р, перемешивают и плотно закрывают. Кюветы выдерживают при температуре 22 ± 2 °С в течение 2-3 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) каждого раствора при длине волны 340 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

В каждую кювету добавляют 0.05 мл раствора альдегиддегидрогеназы Р, перемешивают и плотно закрывают. Кюветы выдерживают при температуре 22 ± 2 °С в течение 5 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) каждого раствора при длине волны 340 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

Содержание альдегидов (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(D_{i_2} - D_{i_1}) - (D_{b_2} - D_{b_1})}{(D_{s_2} - D_{s_1}) - (D_{b_2} - D_{b_1})} \cdot \frac{100000 \cdot C}{m},$$

где

D_{i_1} - оптическая плотность испытуемого раствора перед добавлением альдегиддегидрогеназы,

D_{i_2} - оптическая плотность испытуемого раствора после добавления альдегиддегидрогеназы,

D_{s_1} - оптическая плотность раствора сравнения перед добавлением альдегиддегидрогеназы,

D_{s_2} - оптическая плотность раствора сравнения после добавления альдегиддегидрогеназы,

D_{b_1} - оптическая плотность контрольного раствора перед добавлением альдегиддегидрогеназы,

D_{b_2} - оптическая плотность контрольного раствора после добавления альдегиддегидрогеназы,

m - масса навески субстанции в пересчете на безводное вещество в граммах,

C - содержание ацетальдегида в растворе сравнения, рассчитанное из навески ацетальдегидаммиака тримера тригидрата с использованием коэффициента 0.72, в мг/мл.

Пероксиды. Не более 0.04 % (400 млн⁻¹) в пересчете на H₂O₂. 2.0 г субстанции растворяют в 50 мл воды *P*. К 25 мл полученного раствора прибавляют 2 мл реактива титана(III) хлорида и кислоты серной *P*, выдерживают в течение 30 мин. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 405 нм не должна превышать 0.35. В качестве компенсационного раствора используют смесь 25 мл раствора 40 г/л субстанции и 2 мл 13 % (об/об) раствора кислоты серной *P*.

Гидразин. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля силанизированного *P*.

Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. 2.5 г субстанции растворяют в 25 мл воды *P*, прибавляют 0.5 мл раствора 50 г/л салицилового альдегида *P* в метаноле *P* и перемешивают. Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 15 мин и оставляют до охлаждения. Добавляют 2.0 мл толуола *P*, встряхивают в течение 2 мин и центрифугируют. Используют прозрачную надосадочную жидкость.

Раствор сравнения. 9 мг салицилового альдегида азина *P* растворяют в толуоле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят толуолом *P* до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода *P* - метанол *P* (1:2). Когда фронт растворителей пройдет около 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм. На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее салициловому альдегиду азину, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (10⁻⁴ % (1 млн⁻¹)).

Примесь А. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.25 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 50 мг 1-винилпирролидин-2-она *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг 1-винилпирролидин-2-она *P* и 0.5 г винилацетата *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- предколонка размером 0.025 м x 4 мм и колонка размером 0.25 м x 4 мм, заполненные силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90);
- скорость подвижной фазы регулируют таким образом, чтобы время удерживания пика примеси А было около 10 мин;
- температура колонки 40 °С;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (б) и 50 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси А и винилацетата на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 2.0;
- относительное стандартное отклонение для площади пика примеси А, рассчитанное по пяти хроматограммам раствора сравнения (а), составляет не более 2.0.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора.

После 2 мин хроматографирования переключают поток подвижной фазы прямо через аналитическую колонку. После каждого хроматографирования испытуемого раствора предколонку промывают, пропуская подвижную фазу с той же скоростью в обратном направлении в течение 30 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (10^{-3} % (10 млн⁻¹)).

Примесь В. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 100 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения. 100 мг 2-пирролидона Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 3 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- предколонка размером 0.025 м x 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- колонка размером 0.25 м x 4 мм, заполненная сферическим силикагелем аминогексадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- температура колонки 30 °С;
- подвижная фаза: вода Р, рН которой доводят до 2.4 кислотой фосфорной Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм: детектор помещают между предколонкой и аналитической колонкой. Второй детектор помещают после аналитической колонки.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент симметрии, рассчитанный по пику примеси В, составляет не более 2.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора. После элюирования из предколонки примеси В (около 1.2 мин) переключают поток подвижной фазы прямо через аналитическую колонку. После каждого хроматографирования предколонку промывают, пропуская подвижную фазу с той же скоростью в обратном направлении.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (3.0 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.0 мл стандартного раствора свинца ($10 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р.

Вода (2.5.12). Не более 5.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

100.0 мг субстанции помещают в колбу для сжигания, прибавляют 5 г смеси 1 г меди(III) сульфата Р, 1 г титана диоксида Р, 33 г дикалия сульфата Р и три стеклянные дробинки. Со стенок колбы смывают прилипшие частицы небольшим количеством воды Р. Прибавляют 7 мл кислоты серной Р по стенкам колбы и перемешивают содержимое колбы вращательными движениями. Неплотно прикрывают колбу, например, стеклянной грушеобразной пробкой с коротким концом во избежание чрезмерных потерь кислоты серной. Колбу медленно нагревают, постепенно повышая температуру до сильного кипения и появления на горлышке колбы конденсата кислоты серной. Следует избегать перегрева верхней части колбы. Нагревают в течение 45 мин. Колбу охлаждают, растворяют твердый остаток, осторожно добавляя к смеси 20 мл воды Р, снова охлаждают и присоединяют колбу к прибору для перегонки с водяным паром. К полученному раствору при помощи воронки прибавляют 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, осторожно промывают воронку 10 мл воды Р и сразу начинают перегонку, пропуская пар через смесь в колбе. Собирают 80-100 мл отгона в колбу-приемник, содержащую 30 мл раствора 40 г/л кислоты борной Р и 3 капли раствора бромкрезолового зеленого и метилового красного Р и воду Р в количестве, достаточном для того, чтобы нижний конец внутренней трубки холодильника был погружен в раствор. После завершения перегонки опускают колбу-приемник таким образом, чтобы нижний конец внутренней трубки холодильника находился выше поверхности кислого раствора, и промывают трубку холодильника небольшим количеством воды Р. Отгон титруют 0.025 М раствором кислоты серной до перехода окрашивания от зеленого через светло-серо-голубое в светло-серо-красно-фиолетовое.

Повторяют испытание, используя вместо субстанции 100.0 мг глюкозы Р.

Содержание азота (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{0.7004 \cdot (V_1 - V_2)}{m} \cdot 100,$$

где

V_1 - объем 0.025 М раствора кислоты серной, затраченный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах,

V_2 - объем 0.025 М раствора кислоты серной, затраченный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах,

m - масса навески субстанции в миллиграммах.

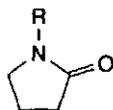
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают номинальное значение величины K .

ПРИМЕСИ



A. R = CH = CH₂: 1-этилпирролидин-2-он (1-винилпирролидин-2-он);

B. R = H: пирролидин-2-он (2-пирролидон).

ПОВИДОН-ЙОД

Povidonum iodinatum

POVIDONE, IODINATED

Повидон-йод является комплексом йода и повидона. Субстанция содержит не менее 9.0 % и не более 12.0 % активного йода в пересчете на сухое вещество.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанцию получают, используя повидон, выдерживающий испытания статьи «Повидон», с учетом того, что повидон может содержать не более 2.0 % кислоты муравьиной и не более 8 % воды.

СВОЙСТВА

Описание. Аморфный порошок желтовато-коричневого или красновато-коричневого цвета.

Растворимость. Растворим в воде и 96 % спирте, практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) суб-

станции должен соответствовать спектру СО ГФ РК повидон-йода.

B. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды P и прибавляют 1 мл раствора крахмала P ; появляется интенсивное синее окрашивание.

C. 0.1 г субстанции растворяют в 5 мл воды P и по каплям прибавляют раствор 10 г/л натрия сульфита P до обесцвечивания раствора. К полученному раствору добавляют 2 мл раствора калия дихромата P и 1 мл кислоты хлороводородной P ; образуется светло-коричневый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 1.5 до 5.0. 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, P .

Йодиды. Не более 6.0 % в пересчете на сухое вещество. 0.500 г субстанции растворяют в 100 мл воды P , прибавляют натрия метабисульфит P до обесцвечивания йода. К полученному раствору добавляют 25.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата, 10 мл кислоты азотной P , 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата $P2$ и титруют 0.1 М раствором аммония тиоцианата.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 12.69 мг общего йода.

Для расчета количества йодидов от общего процентного содержания йода в пересчете на сухое вещество, вычитают процентное содержание активного йода, полученное при количественном определении.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 8.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, содержащей 150 мл воды P , и перемешивают в течение 1 ч. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл кислоты уксусной разбавленной P и титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала P .

1 мл 0.1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12.69 мг активного йода.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПОЛИСОРБАТ 20

Polysorbatum 20

POLYSORBATE 20

Полисорбат 20 представляет собой смесь эфиров жирных кислот, главным образом кислоты лауриновой, с сорбитом и этоксилированными ангидридами приблизительно с 20 молями этиленоксида на каждый моль сорбита или его ангидридов.

СВОЙСТВА

Описание. Маслянистая жидкость желтого или коричневатого-желтого цвета, прозрачная или слегка опалесцирующая.

Растворимость. Растворим в воде, этаноле, этилацетате и метаноле, практически не растворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

Относительная плотность. Около 1.10.

Вязкость. Около 400 мПа·с при 25 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D, E.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК полисорбата 20.

В. Субстанция должна выдерживать испытание «Гидроксильное число» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

С. Субстанция должна выдерживать испытание «Число омыления» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

Д. Субстанция должна выдерживать испытание «Состав жирных кислот» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

Е. 0.1 г субстанции растворяют в 5 мл метилхлорида Р, прибавляют 0.1 г калия тиоцианата Р и 0.1 г кобальта нитрата Р. Полученный раствор перемешивают стеклянной палочкой; появляется синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотное число (2.5.1). Не более 2.0. 5.0 г субстанции растворяют в 50 мл указанной смеси растворителей.

Гидроксильное число (2.5.3, метод А). От 96 до 108.

Пероксидное число. Не более 10.0. 10.0 г субстанции помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, растворяют в кислоте уксусной ледя-

ной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Прибавляют 1 мл насыщенного раствора калия йодида Р и настаивают в течение 1 мин. Добавляют 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, Р, перемешивают на магнитной мешалке и титруют 0.01 М раствором натрия тиосульфата потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Вычисляют пероксидное число (X) по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot M \cdot 1000}{m}$$

где

V_1 - объем 0.01 М раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование субстанции, в миллилитрах,

V_2 - объем 0.01 М раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах,

M - молярность раствора натрия тиосульфата в моль/л,

m - масса навески субстанции в граммах.

Число омыления (2.5.6). От 40 до 50. Определение проводят из 4.0 г субстанции. Используют 15.0 мл 0.5 М раствора калия гидроксида спиртового, который перед титрованием разбавляют 50 мл 96 % спирта Р. Нагревают с обратным холодильником в течение 60 мин.

Состав жирных кислот (2.4.22. Метод С).

Раствор сравнения (а) готовят в соответствии с указаниями в Таблице 2.4.22.-2.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогела 20 000 Р толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 50 см/с;
- температура колонки:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220

- температура блока ввода проб и детектора 250 °С;

- объем вводимой пробы 1 мкл.

Состав жирных кислот в субстанции должен быть следующим: кислоты капроновой не более 1.0 %, кислоты каприловой не более 10.0 %, кислоты каприновой не более 10.0 %, кислоты лауриновой от 40.0 % до 60.0 %, кислоты миристиновой от 14.0 % до 25.0 %, кислоты пальмитиновой от 7.0 % до 15.0 %, кислоты стеариновой не более 7.0 %, кислоты олеиновой не более 11.0 %, кислоты линолевой не более 3.0 %.

Этилена оксид и диоксан (2.4.25, Метод А). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹) этилена оксида и 10^{-3} % (10 млн⁻¹) диоксана.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.0 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 3.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции.

Общая зола (2.4.16). Не более 0.25 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПОЛИСОРБАТ 80

Polysorbatum 80

POLYSORBATE 80

Полисорбат 80 представляет собой смесь частично этерифицированных жирных кислот, главным образом кислоты олеиновой, сорбитом и этоксилированными ангидридами приблизительно с 20 молями этиленоксида на каждый моль сорбита и его ангидридов.

СВОЙСТВА

Описание. Маслянистая, желтоватая или коричневатожелтая прозрачная жидкость.

Растворение. Смешивается с водой, этанолом, этилацетатом и метанолом, практически не растворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

Относительная плотность. Около 1.10.

Вязкость. Около 400 мПа·с при температуре 25 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D, E.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК полисорбата 80.

В. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Гидроксильное число».

С. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Число омыления».

Д. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Состав жирных кислот».

Е. 0.1 г субстанции растворяют в 5 мл метилхлорида Р, добавляют 0.1 г калия тиоцианата Р, 0.1 г кобальта нитрата Р и помешивают стеклянной палочкой; раствор становится синим.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотное число (2.5.1). Не более 2.0. 5.0 г субстанции растворяют в 50 мл указанной смеси растворителей.

Гидроксильное число (2.5.3, метод А). От 65 до 80.

Пероксидное число (2.5.5). Не более 10.0. 10.0 г субстанции помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, растворяют в кислоте уксусной ледяной Р и доводят тем же растворителем до объема 20 мл. К полученному раствору прибавляют 1 мл насыщенного раствора калия йодида Р, оставляют на 1 мин, затем добавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, перемешивают на магнитной мешалке. Титруют 0.01 М раствором натрия тиосульфата потенциометрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

Пероксидное число (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot M \cdot 1000}{m},$$

где

V_1 - объем 0.01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование испытуемой субстанции в миллилитрах;

V_2 - объем 0.01 М раствором натрия тиосульфата, израсходованный на контрольный опыт в миллилитрах;

M - молярность раствора натрия тиосульфата в молях на литр;

m - масса навески субстанции в граммах.

Число омыления (2.5.6). От 45 до 55. Определение проводят из 4.0 г субстанции, используя 15.0 мл 0.5 М раствора калия гидроксида спиртового, разбавленного 50 мл 96 % спирта Р перед титрованием. Перед титрованием 30.0 мл 0.5 М

раствора калия гидроксида спиртового нагревают с обратным холодильником в течение 60 мин и прибавляют 50 мл этанола безводного Р.

Состав жирных кислот (2.4.22, метод С). Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28). Раствор сравнения (а) готовят в соответствии с указаниями в Таблице 2.4.22.-3.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0.32 мм, заполненная макроглолом 20000 Р с толщиной слоя 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 50 см/с;
- температура колонки:

Время (мин)	Температура, °С
0 - 14	80 → 220
14 - 54	220

- температура блока ввода проб 250 °С;
- температура детектора 250 °С;
- объем вводимой пробы 1 мкл.

Содержание жирных кислот в субстанции:

- кислоты миристиновой: не более 5.0 %;
- кислоты пальмитиновой: не более 16.0 %;
- кислоты пальмитолеиновой: не более 8.0 %;
- кислоты стеариновой: не более 6.0 %;
- кислоты олеиновой: от 58.0 % до 85.0 %;
- кислоты линолевой: не более 18.0 %;
- кислоты линоленовой: не более 4.0 %.

Этиленоксид и диоксан (2.4.25, метод А). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹) этиленоксида и 10⁻³ % (10 млн⁻¹) диоксана.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 3.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции.

Общая зола (2.4.16). Не более 0.25 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

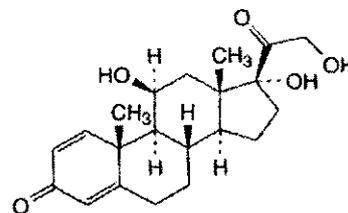
ХРАНЕНИЕ

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРЕДНИЗОЛОН

Prednisolonum

PREDNISOLONE



C₂₁H₂₈O₅

M_r 360.4

Преднизолон содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % 11β,17,21-тригидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичный.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метаноле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в метиленхлориде.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК преднизолона. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК преднизолона в минимальном объеме ацетона Р, упаривают досуха на водяной бане и повторно записывают спектры полученных остатков.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором, имеющим оптимальную интенсивность при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) и доводят той же смесью растворителей до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК преднизолона растворяют в смеси метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК гидрокортизона растворяют в растворе сравнения (а) и доводят раствором сравнения (а) до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки

наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b). Пластинку помещают в хроматографическую камеру с системой растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат на воздухе и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно быть на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) и соответствовать ему по величине. Пластинку опрыскивают спиртовым раствором кислоты серной *P*, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до появления пятен. После охлаждения хроматограммы просматривают при дневном свете и ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно быть на уровне основного пятна на хроматограмме сравнения (а), соответствовать ему по величине, окраске при дневном свете и по флуоресценции в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются 2 четко разделенных пятна.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 96 до + 102. 0.250 г субстанции растворяют в диоксане *P* и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл. Удельное оптическое вращение определяют в пересчете на сухое вещество.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в 2 мл тетрагидрофурана *P* и доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг СО ГФ РК преднизолон и 2 мг СО ГФ РК гидрокортизон растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Компенсационный раствор. 2 мл тетрагидрофурана *P* доводят водой *P* до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным, дезактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 220 мл тетрагидрофурана *P* смешивают с 700 мл воды *P* и оставляют до уравнивания, доводят водой *P* до объема 1000 мл и перемешивают;

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;

- температура колонки 45 °С;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравнивают колонку подвижной фазой со скоростью 1 мл/мин в течение примерно 30 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме была не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Времена удерживания пиков преднизолон должен составлять около 14 мин и гидрокортизон - около 15.5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков преднизолон и гидрокортизон на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 2.2. При необходимости регулируют концентрацию тетрагидрофурана *P* в подвижной фазе.

Хроматографируют 20 мкл компенсационного раствора, 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b).

Время хроматографирования должно в 4.5 раза превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %) и только один из этих пиков может иметь площадь более 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика, не должна быть более 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (2 %). Не учитывают любой пик, полученный на хроматограмме компенсационного раствора и любой пик, площадь которого менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл. Оптическую плотность

(2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме при длине волны 243.5 нм.

Содержание $C_{21}H_{28}O_5$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения равный 415.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

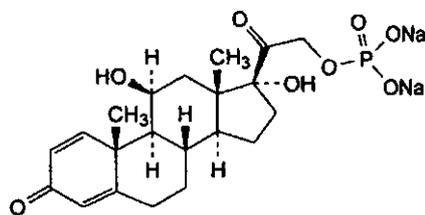
ПРИМЕСИ

А. гидрокортизон.

ПРЕДНИЗОЛОНА НАТРИЯ ФОСФАТ

Prednisoloni natrii phosphas

PREDNISOLONE SODIUM PHOSPHATE



$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$

M_r 484.4

Преднизолон натрия фосфат содержит не менее 96.0 % и не более 103.0 % 11 β ,17-дигидрокси-3,20-диокспрегна-1,4-диен-21-ил динатрия фосфата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D, E.

А. 10.0 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р и доводят этанолом Р до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора помещают в стеклянную пробирку со шлифованной пробкой, прибавляют 10.0 мл раствора фенилгидразина в кислоте серной Р, перемешивают и нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 20 мин. Немедленно охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 415 нм должна быть от 0.10 до 0.20.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК преднизолон натрия фосфата. В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК преднизолон натрия фосфата в минимальном объеме 96 % спирта Р, упаривают досуха на водяной бане и повторно записывают спектры полученных остатков.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель с флуоресцентным индикатором, имеющим оптимальную интенсивность при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК преднизолон натрия фосфата растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК дексаметазон натрия фосфата растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл. 5 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в хроматографическую камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60) Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат на воздухе и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно быть на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) и соответствовать ему по величине. Пластинку опрыскивают спиртовым раствором кислоты серной Р, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до появления пятен. После охлаждения хроматограммы просматривают при дневном свете и ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно быть на уровне основного пятна на хроматограмме сравнения (а), соответствовать ему по величине, окраске при дневном свете и по флуоресценции в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются 2 пятна, которые могут быть не полностью отделены друг от друга.

Д. Около 2 мг субстанции прибавляют к 2 мл кислоты серной Р и встряхивают до растворения; в течение 5 мин появляется интенсивное красное

окрашивание. При просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм наблюдается красновато-коричневая флуоресценция. К полученному раствору прибавляют 10 мл воды Р и перемешивают; окраска раствора исчезает и наблюдается зеленовато-желтая флуоресценция в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Е. Около 40 мг субстанции прибавляют к 2 мл кислоты серной Р и осторожно нагревают до появления белого дыма. Продолжая нагревание, добавляют по каплям кислоту азотную Р до обесцвечивания раствора и охлаждают. Прибавляют 2 мл воды Р, вновь нагревают до появления белого дыма, охлаждают, добавляют 10 мл воды Р и нейтрализуют по красной лакмусовой бумаге Р раствором аммиака разбавленного Р1. Полученный раствор дает реакцию (а) на натрий (2.3.1) и реакцию (б) на фосфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят тем же растворителем до объема 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₇.

pH (2.2.3). От 7.5 до 9.0. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 94 до + 100. 0.250 г субстанции растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл. Удельное оптическое вращение определяют в пересчете на безводное вещество.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 62.5 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК преднизолон натрия фосфата и 25 мг СО ГФ РК преднизолон растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером

0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: в коническую колбу вместимостью 250 мл помещают 1.360 г калия дигидрофосфата Р и 0.600 г гексилamina Р, смешивают, оставляют на 10 мин и растворяют в 185 мл воды Р, добавляют 65 мл ацетонитрила Р, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0.45 мкм;

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку подвижной фазой со скоростью 1 мл/мин в течение примерно 30 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (в). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме составляла от 70 % до 90 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Времена удерживания пиков должны составлять для преднизолон натрия фосфата около 6.5 мин и преднизолон - около 8.5 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков преднизолон натрия фосфата и преднизолон на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не менее 4.5. При необходимости регулируют содержание ацетонитрила Р или воды Р в подвижной фазе.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (б).

Время хроматографирования должно в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2 %) и только один из этих пиков может иметь площадь более 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного пика, не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (3 %). Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0.025 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Неорганический фосфат. 50 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 100 мл. К 10 мл полученного раствора добавляют 5 мл молибденованадиевого реактива Р, перемешивают и оставляют на 5 мин. Желтая окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно и аналогичным обра-

зом, используя 10 мл стандартного раствора фосфата ($5 \text{ млн}^{-1} \text{ PO}_4^{3-}$) *P* (1 %).

Вода (2.5.12). Не более 8.0 %. Определение производят из 0.200 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 250.0 мл. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме при длине волны 247 нм.

Содержание $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Na}_2\text{O}_8\text{P}$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 312.

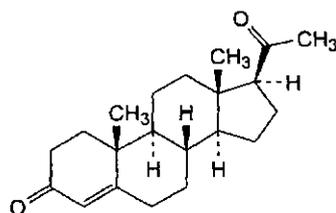
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРОГЕСТЕРОН

Progesteronum

PROGESTERONE



$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$

M_r 314,5

Прогестерон содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % прегн-4-ен-3,20-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок, или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле, умеренно растворим в ацетоне и жирных маслах.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО* *ГФ РК* прогестерона.

В случае различия полученных спектров субстан-

цию и *СО* *ГФ РК* прогестерона отдельно растворяют в этаноле *P*, упаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (1:9), доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения. 10 мг *СО* *ГФ РК* прогестерона растворяют в смеси растворителей метанол *P* - метилхлорид *P* (1:9), доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат *P* - метилхлорид *P* (33:66). Когда фронт растворителей пройдет 3/4 пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

Опрыскивают пластинку спиртовым раствором кислоты серной *P*, нагревают при температуре 120 °С в течение 15 мин, охлаждают, просматривают в видимом свете и в УФ-свете при 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и флуоресценции.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 186 до + 194 в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в этаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2.0 мг *СО* *ГФ РК* прогестерона и 2.0 мг *СО* *ГФ РК* примеси *С* прогестерона растворяют в метаноле *P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкипированным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: вода P;
- подвижная фаза В: ацетонитрил P;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%/об/об)	Подвижная фаза В (%/об/об)
0 - 20	50	50
20 - 27	50 → 20	50 → 80
27 - 45	20	80
45 - 50	50	50

- скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 241 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной если коэффициент разделения пиков примеси С и прогестерона составляет не менее 1.5.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика прогестерона на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0.8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.8 %). Не учитывают пики, площадь которых составляют менее 0.05 площади основного пика прогестерона на хроматограмме раствора сравнения (b) (менее 0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

25.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте P, доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом P до объема 50.0 мл.

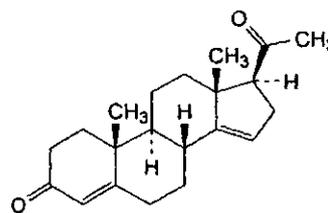
Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 241 нм.

Содержание C₂₁H₃₀O₂ вычисляют, используя удельный показатель поглощения равный 535.

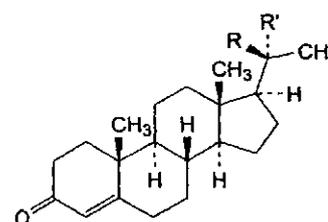
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. прегна-4,14-диен-3,20-дион,

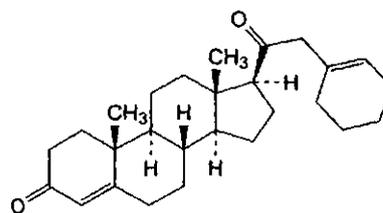


В. R = OH, R' = H: (20S)-20-гидроксипрегн-4-ен-3-он,

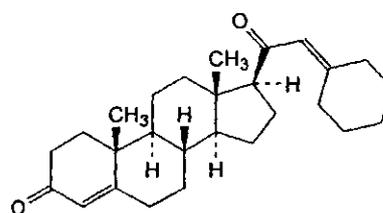
С. R = H, R' = OH: (20R)-20-гидроксипрегн-4-ен-3-он,

Д. R = O-CO-CH₃, R' = H: (20S)-3-оксипрегн-4-ен-20-ил ацетат,

Е. R = H, R' = O-CO-CH₃: (20R)-3-оксипрегн-4-ен-20-ил ацетат,



Ф. 21-(циклогекс-1-енил)прегн-4-ен-3,20-дион,

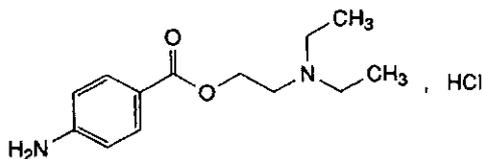


Г. 21-(циклогексилиден)прегн-4-ен-3,20-дион.

ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД

Procaini hydrochloridum

PROCAINE HYDROCHLORIDE

 $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$

M, 272.8

Прокаина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E, F.

A. Температура плавления (2.2.14). От 154 °C до 158 °C.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК прокаина гидрохлорида.

C. К около 5 мг субстанции прибавляют 0.5 мл кислоты азотной дымящей P, упаривают досуха на водяной бане, охлаждают и остаток растворяют в 5 мл ацетона P. К полученному раствору прибавляют 1 мл 0.1 M раствора калия гидроксида спиртового P; появляется только коричневатое-красное окрашивание.

D. К 0.2 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл воды P, 0.5 мл кислоты серной разбавленной P и встряхивают. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 1 г/л калия перманганата P; окрашивание тотчас исчезает.

E. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

F. 1 мл раствора S доводят водой P до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора дают реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 5.0 до 6.5. 4 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 10 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 50 мг кислоты 4-аминобензойной P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят водой P до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислоты уксусная ледяная P - гексан P - эфир дибутиловый P (4:16:80). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 ° до 105 °C в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.05 %). На хроматограмме испытуемого раствора основное пятно должно обнаруживаться на линии старта.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод E). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в воде P, доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.400 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и проводят определение в соответствии с указаниями в статье «Определение первичных ароматических аминов» (2.5.8).

1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита Р соответствует 27.28 мг $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



НОВОКАИН

Novocainum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р и 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и далее проводят определение в соответствии с указаниями в статье «Определение первичных ароматических аминов» (2.5.8). В качестве индикаторов используют раствор нейтрального красного (0.1 мл в начале и 0.1 мл в конце титрования), проводя титрование до перехода окраски от красно-фиолетовой к синей, или раствор тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим Р (0.2 мл раствора тропеолина 00 и 0.1 мл раствора метиленового синего), проводя титрование до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита Р соответствует 27.28 мг $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$.

Прокаинамида гидрохлорид содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % 4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде легко растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С, D.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Температура плавления (2.2.14). От 166 °С до 170 °С.

В. 10.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 273 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 580 до 610.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК прокаинамида гидрохлорида.

Д. 1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», доводят водой Р до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

Е. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 2 мл. 1 мл полученного раствора дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₆.

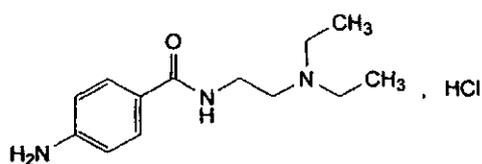
pH (2.2.3). От 5.6 до 6.3. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение прова-

ПРОКАИНАМИДА ГИДРОХЛОРИД

Procainamidi hydrochloridum

PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDE



$C_{13}H_{22}ClN_3O$

М, 271.8

дят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF₂₅₄ P*.

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная P* - *вода P* - *бутанол P* (15:30:60). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *C*). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ *Pb²⁺*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.2500 г субстанции растворяют в 50 мл *кислоты хлороводородной разбавленной P* и проводят определение в соответствии с указаниями в статье «*Определение первичных ароматических аминов*» (2.5.8).

1 мл 0.1 *M* раствора натрия нитрита соответствует 27.18 мг $C_{13}H_{22}ClN_3O$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.



НОВОКАИНАМИД

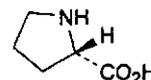
Novocainamidum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ПРОЛИН

Prolinum

PROLINE



$C_5H_9NO_2$

M_r 115.1

Пролин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (5)-пирролидин-2-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *СО ГФ РК пролина*.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 84.0 до - 86.0 в пересчете на сухое вещество. 1.00 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *P*.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в 0.1 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК пролина растворяют в 0.1 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг СО ГФ РК пролина и 10 мг СО ГФ РК треонина растворяют в 0.1 *M* кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг пролина и 2 мкг треонина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если

на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммоний. Раствор сравнения готовят используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и извлекают три раза метилизобутилкетонам *P1* порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды *P* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензинс *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 11.51 мг C₅H₉NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



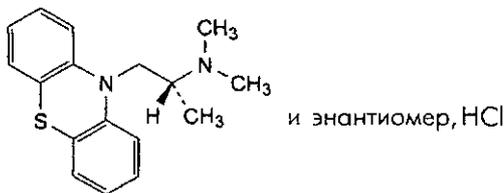
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ПРОМЕТАЗИНА ГИДРОХЛОРИД

Promethazini hydrochloridum

PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{21}ClN_2S$

M_r 320.9

Прометазина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (2RS)-N,N-диметил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метилхлориде.

Температура плавления. Около 222 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО РК прометазина гидрохлорида.

В. Субстанция должна выдерживать требования испытания на фенотиазины методом тонкослойной хроматографии (2.3.3).

С. 0.1 г субстанции растворяют в 3 мл воды Р и прибавляют по каплям 1 мл кислоты азотной Р; выпадает осадок, который быстро растворяется, появляется красное окрашивание, переходящее в оранжевое, а затем в желтое. Полученный раствор нагревают до кипения; появляется оранжевое окрашивание и образуется оранжево-красный осадок.

Д. Субстанция дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 4.0 до 5.0 для раствора, измеренного тотчас после приготовления. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Родственные примеси. Испытание проводят в защищенном от яркого света месте. Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя подходящий силикагель.

Испытуемый раствор. 0.20 г субстанции растворяют в смеси диэтиламин Р - метанол Р (5:95) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО РК изопрометазина гидрохлорида растворяют в смеси диэтиламин Р - метанол Р (5:95) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл испытуемого раствора доводят смесью диэтиламин Р - метанол Р (5:95) до объема 100 мл.

Раствор сравнения (c). 0.2 мл испытуемого раствора доводят смесью диэтиламин Р - метанол Р (5:95) до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (b) и 10 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (c). Пластинку помещают в ненасыщенную камеру с системой растворителей диэтиламин Р - ацетон Р - циклогексан Р (5:10:85). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Не учитывают пятно на линии старта.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее изопрометазину гидрохлориду, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) (1 %); любое пятно, кроме основного и пятна, соответствующего изопрометазину гидрохлориду, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %) и

не более трех из этих пятен могут быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод E). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в 5 мл воды P, прибавляют 5 мл ацетона P и 5 мл буферного раствора с pH 3.5 P и фильтруют. Полученный фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °C до 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

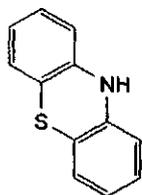
0.250 г субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 M кислоты хлороводородной и 50 мл 96 % спирта P и титруют 0.1 M раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида соответствует 32.09 мг C₁₇H₂₁ClN₂S.

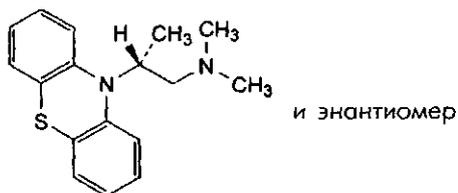
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

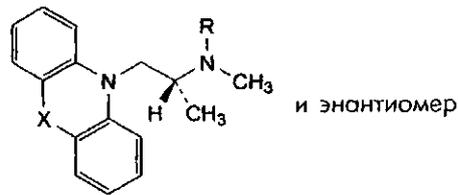
ПРИМЕСИ



A. фенотиазин,



B. (2RS)-N,N-диметил-2-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-1-амин (изопрометазин),



и энантиомер

C. R = H, X = S: (2RS)-N-метил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин,

D. R = CH₃, X = SO: (2RS)-N,N-диметил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин S-оксид.



ДИПРАЗИН

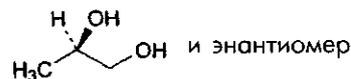
Diprazinum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ

Propylenglycolum

PROPYLENE GLYCOL



и энантиомер

C₃H₈O₂

M, 76.1

Пропиленгликоль представляет собой (RS)-пропан-1,2-диол.

СВОЙСТВА

Описание. Вязкая, прозрачная, бесцветная жидкость. Гигроскопична.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Относительная плотность».

B. Субстанция должна соответствовать требованию испытания «Показатель преломления».

C. Температура кипения (2.2.12). От 184 °C до 189 °C.

D. К 0.5 мл субстанции прибавляют 5 мл пиридина *P* и 2 г тонко измельченного нитробензоилхлорида *P*. Кипятят в течение 1 мин, затем при перемешивании приливают к 15 мл холодной воды *P*. Полученную смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают 20 мл насыщенного раствора натрия гидрокарбоната *P*, затем водой *P* и сушат. Остаток растворяют в кипящем спирте (80 % об/об) *P* и фильтруют раствор горячим. После охлаждения образовавшиеся кристаллы сушат при температуре 100-105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов должна быть от 121 °С до 128 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Субстанция должна быть прозрачной.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Субстанция должна быть бесцветной.

Относительная плотность (2.2.5). От 1.035 до 1.040.

Показатель преломления (2.2.6). От 1.431 до 1.433.

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 40 мл воды *P* и 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; появляется зеленовато-желтое окрашивание, переходящее в синее при добавлении не более 0.05 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида.

Окисляющие вещества. 10 мл субстанции помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл раствора калия йодида *P* и 2 мл кислоты серной разбавленной *P*. Колбу закрывают пробкой, перемешивают, выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин и титруют 0.05 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*. Раствор должен обесцветиться при добавлении не более 0.2 мл 0.05 *M* раствора натрия тиосульфата.

Восстанавливающие вещества. К 1 мл субстанции прибавляют 1 мл раствора аммиака разбавленного *P1* и нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 5 мин; не должно появляться желтое окрашивание. К полученному раствору сразу прибавляют 0.15 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата и выдерживают в течение 5 мин; не должно быть видимых изменений раствора.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹ (м/об)). 4 мл субстанции смешивают с 16 мл воды *P*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Вода (2.5.12). Не более 0.2 %. Определение проводят из 5.00 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). 50 г субстанции выпаривают и сжигают. После охлаждения остаток смачивают кислотой серной *P* и повторяют процедуру сжигания. Масса сухого остатка не должна превышать 5 мг (0.01 %).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.



Оптическая плотность. Оптическая плотность (2.2.25) субстанции, измеренная на спектрофотометре при длине волны 210 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, должна быть не более 0.10. Ультрафиолетовый спектр поглощения субстанции в области от 205 нм до 300 нм должен быть плавным. В качестве компенсационного раствора используют воду *P*.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 10.0 г субстанции растворяют в 20 мл ацетона *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл (раствор А). 1.0 мл полученного раствора доводят ацетоном *P* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 2.5 мл испытуемого раствора доводят ацетоном *P* до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят ацетоном *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 0.10 г 1,4-бутандиола растворяют в 15 мл раствора А и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 0.5 мл полученного раствора доводят ацетоном *P* до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогала 20 000 *P* толщиной 1 мкм или аналогичная, для которой выполняются требования, предъявляемые к пригодности хроматографической системы;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 2 мл/мин;
- деление потока 50:1;
- температуру колонки программируют: 40 °С в те-

чение 1 мин, повышение температуры со скоростью 10 °С/мин до 200 °С, температуру 200 °С выдерживают в течение 1 мин;

- температура блока ввода проб и детектора 220 °С и 240 °С, соответственно.

Попеременно хроматографируют 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а) и 5 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику пропиленгликоля на хроматограмме испытуемого раствора, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;

- коэффициент разделения пиков 1,4-бутандиола и пропиленгликоля, рассчитанный по хроматограмме раствора сравнения (б), составляет не менее 2.0;

- коэффициент симметрии, рассчитанный по пику пропиленгликоля по хроматограмме испытуемого раствора, не должен превышать 1.8;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика пропиленгликоля по хроматограмме испытуемого раствора, не должен превышать 2 %.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %).

Хлориды (2.4.4). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 10 мл субстанции смешивают с 5 мл воды Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят, используя 4 мл стандартного раствора хлорида (5 млн⁻¹) Р и 11 мл воды Р.

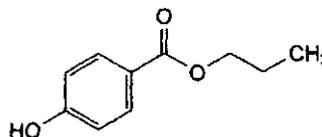
Сульфаты (2.4.13). Не более $6 \cdot 10^{-3}$ % (60 млн⁻¹). 2.5 мл субстанции доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьк (2.4.2, метод А). Не более $3 \cdot 10^{-4}$ % (3 млн⁻¹). 3.3 мл субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

ПРОПИЛПАРАГИДРОКСИБЕНЗОАТ

Propylis parahydroxybenzoas

PROPYL PARAHYDROXYBENZOATE



$C_{10}H_{12}O_3$

$M, 180.2$

Пропилпарагидроксибензоат содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % пропил-4-гидроксибензоата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 96 °С до 99 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГС РК пропилпарагидроксибензоата.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (б), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б), соответствующее ему по величине.

D. Около 10 мг субстанции помещают в пробирку, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната Р. Кипятят в течение 30 с и охлаждают (раствор А). Около 10 мг субстанции помещают в другую пробирку такого же размера, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната Р и перемешивают до частичного растворения субстанции (раствор В). К раствору А и раствору В одновременно прибавляют по 5 мл раствора аминопиразолонана Р, 1 мл раствора калия феррицианида Р и перемешивают; раствор В окрашивается в цвета от желтого до оранжево-коричневого, раствор А - от оранжевого до красного; окраска раствора А интенсивнее окраски раствора В.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Кислотность. К 2 мл раствора *S* прибавляют 3 мл 96 % спирта *P*, 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и 0.1 мл раствора бромкрезолового зеленого *P*; голубое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.1 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида *P*.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя пластинку со слоем подходящего силикагеля октадецилсилильного с флуоресцентным индикатором с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 0.5 мл испытуемого раствора (a) доводят ацетоном *P* до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК пропилпарагидроксибензоата растворяют в ацетоне *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК этилпарагидроксибензоата растворяют в 1 мл испытуемого раствора (a) и доводят объем раствора ацетоном *P* до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (a), 2 мкл (2 мкг) испытуемого раствора (b), 2 мкл (0.1 мкг) раствора сравнения (a), 2 мкл (2 мкг) раствора сравнения (b) и 2 мкл (2 мкг этилпарагидроксибензоата и 2 мкг субстанции) раствора сравнения (c). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - метанол *P* (1:30:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое

пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

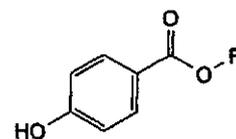
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1.000 г субстанции прибавляют 20.0 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида *P* и нагревают при температуре около 70 °С в течение 1 ч. Раствор быстро охлаждают на ледяной бане. Полученный раствор титруют при комнатной температуре 0.5 *M* кислотой серной *P* потенциометрически (2.2.20), продолжая титрование до второго скачка потенциалов на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида *P* соответствует 180.2 мг C₁₀H₁₂O₃.

ПРИМЕСИ



A. R = H: 4-гидроксибензойная кислота,

B. R = CH₃: метил-4-гидроксибензоат,

C. R = CH₂-CH₃: этил-4-гидроксибензоат,

D. R = CH₂-CH₂-CH₂-CH₃: бутил-4-гидроксибензоат.



НИПАЗОЛ

Nipazolium

PROPYLPARABEN

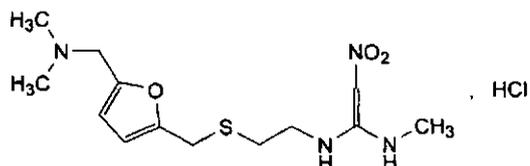
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Р

РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИД

Ranitidini hydrochloridum

RANITIDINE HYDROCHLORIDE

 $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$

M, 350.9

Ранитидина гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % *N*-[2-[[[5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или бледно-желтого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим или слабо растворим в безводном этаноле, очень мало растворим в метиленхлориде.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК ранитидина гидрохлорида. В случае разницы спектров, записанных в твердом состоянии, отдельно в агатовой ступке растворяют 10 мг субстанции и 10 мг СО ГФ РК ранитидина гидрохлорида в 0.5 мл метанола Р. Выпаривают досуха в потоке азота Р. Остаток сушат под вакуумом в течение 30 мин, прибавляют 3 капли вазелинового масла Р, растирают до образования молочной массы. Полученную массу зажимают между двумя пластинками, прозрачными к инфракрасным лучам и записывают новые спектры.

В. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY₅.

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 13 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 100 мл.

Раствор сравнения (а). 6.5 мг СО ГФ РК ранитидина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, D и H) растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). Содержимое флакона СО ГФ РК примеси J ранитидина растворяют в 1 мл испытуемого раствора.

Буферный раствор. 6.8 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 950 мл воды Р. Устанавливают pH до 7.1 раствором натрия гидроксида концентрированным Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.1 м x 4.6 мм, заполненная аморфным октадецилсилильным кремнийорганическим полимером для хроматографии Р с размером частиц 3.5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил Р - буферный раствор (2:98);
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р - буферный раствор (22:78);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- температура колонки 35 °С;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 100	100 → 0
16 - 20	100	0

Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (а), раствора сравнения (с), подвижной фазы А в качестве контрольного раствора. При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика ранитидина должно быть около 6.8 мин, относительные времена удерживания пиков должны быть: примеси Н около 0.1; примеси G около 0.2; примеси F около 0.4; примеси В около 0.5; примеси С около 0.6; примеси Е около 0.7, примеси D около 0.8, примеси J около 0.9, примеси I около 1.3, примеси А около 1.7.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на хроматограмме раствора сравнения (с) коэффициент разделения пиков примеси J ранитидина и ранитидина составляет не менее 1.5;
- хроматограмма раствора сравнения (а) идентична хроматограмме СО ГФ РК ранитидина для проверки пригодности хроматографической системы;
- на хроматограмме контрольного раствора отсутствует пик с относительным временем удерживания, соответствующий пику примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а).

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b). Корректирующий фактор для расчета содержания примеси J составляет 2.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); площадь пика каждой примеси В, С, D, E, F, G, H, I, J не должна превышать 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %); площадь остальных пиков, кроме основного, не должна превышать 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %) и пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 210^{-3} % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.75 %. 1.000 г субстанции сушат под высоким вакуумом при температуре 60 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.280 г субстанции растворяют в 35 мл воды Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 35.09 мг C₁₃H₂₃ClN₄O₃S.

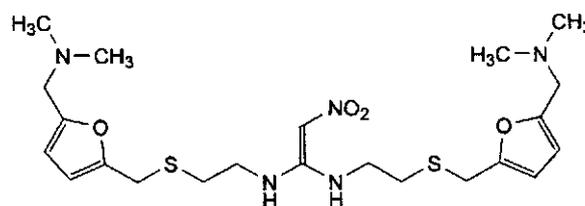
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

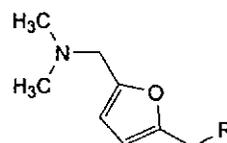
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J.

Другие обнаруживаемые примеси: К.



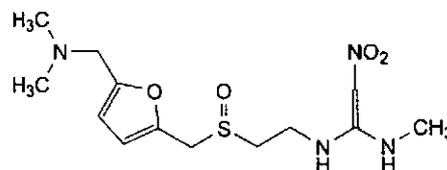
А. *N,N'*-бис-[2-[[[5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-2-нитроэтен-1,1-диамин,



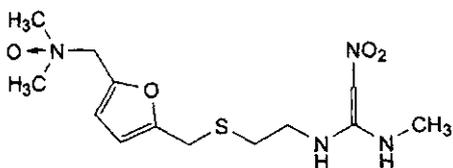
В. R = S-CH₂-CH₂-NH₂; 2-[[[5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этанамин,

Д. R = S-CH₂-CH₂-NH-CO-CH₂-NO₂; *N*-[2-[[[5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-2-нитроацетамид,

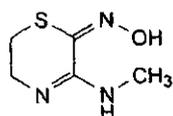
Е. R = OH; [5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метанол,



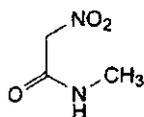
С. *N*-[2-[[[5-[[диметиламино]метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин,



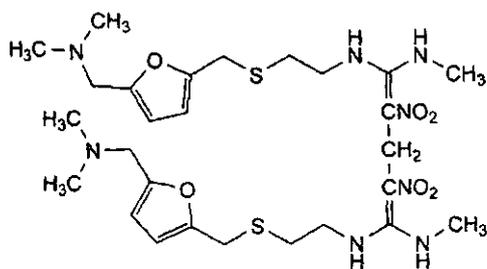
Е. *N*-[2-[[[5-[[[диметилоксидамино]метил]фуран-2-ил]-метил]сульфанил]этил]-*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин,



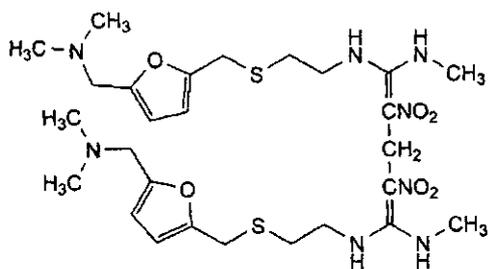
Г. 3-(метиламино)-5,6-дигидро-2*H*-1,4-тиазин-2-он оксим,



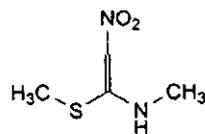
Н. *N*-метил-2-нитроацетамид



И. 2,2'-метиленбис[*N*-[[[5-[диметиламино-метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-*N'*-2-метилнитроэтен-1,1-диамин],



Ж. 1,1'-*N*-[[метиленбис(сульфандиилэтилен)]]бис(*N'*-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин),

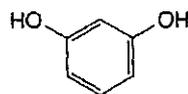


К. *N*-метил-1-метилтио-2-нитроэтенамин.

РЕЗОРЦИН

Resorcinolum

RESORCINOL



$C_6H_6O_2$

M, 110.1

Резорцин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % бензол-1,3-диола в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или кристаллы бесцветные или бледно-розово-серого цвета. Краснеет под действием света и воздуха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Температура плавления (2.2.14). От 109 °С до 112 °С.

В. 0.1 г субстанции растворяют в 1 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P* и 0.1 мл хлороформа *P*, нагревают и охлаждают; появляется интенсивное темно-красное окрашивание, которое при прибавлении небольшого избытка кислоты хлороводородной *P* переходит в бледно-желтое.

С. Тщательно смешивают тонко измельченные порошки около 10 мг субстанции и около 10 мг калия гидрофталата *P* до получения однородного порошка. Полученную смесь нагревают на пламени до появления оранжево-желтого окрашивания. Затем охлаждают, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 10 мл воды *P* и взбалтывают до растворения. Полученный раствор обнаруживает интенсивную зеленую флуоресценцию.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде,

свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения V_5 или R_5 и не должна изменяться при нагревании на водяной бане в течение 5 мин.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.05 мл раствора бромфенолового синего *P2*, окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.05 мл 0.1 *M* кислоты хлороводородной или 0.1 *M* раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель *G P*.

Испытуемый раствор. 0.5 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 0.1 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 2 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат *P* - гексан *P* (40:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и провывают парами йода.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Пирокатехин. К 2 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора аммония молибдата *P2* и перемешивают. Желтое окрашивание испытуемого раствора не должно быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемому раствору с использованием 2 мл раствора 0.1 г/л пирокатехина *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.00 г измельченной субстанции сушат в эксикаторе в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл. 25.0 мл полученного раствора помеща-

ют в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 1.0 г калия бромида *P*, 50.0 мл 0.0167 *M* раствора калия бромата, 15 мл хлороформа *P* и 15.0 мл кислоты хлороводородной *P1*. Колбу закрывают, взбалтывают и оставляют в защищенном от света месте на 15 мин, периодически встряхивая. Затем прибавляют 10 мл раствора 100 г/л калия йодида *P*, тщательно перемешивают, выдерживают в течение 5 мин и титруют 0.1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0.0167 *M* раствора калия бромата соответствует 1.835 мг $C_6H_6O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

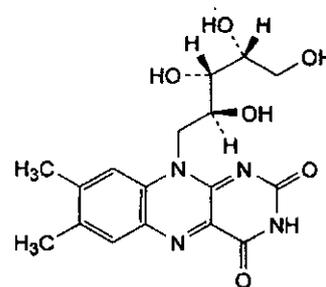


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

РИБОФЛАВИН

Riboflavinum

RIBOFLAVIN



$C_{17}H_{20}N_4O_6$

M, 376.4

Рибофлавин содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % 7,8-диметил-10-[[2*S*,3*S*,4*R*]-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]бензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого или оранжево-желтого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Растворы разлагаются под действием света, особенно в присутствии гидроксидов щелочных металлов.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной при испытании «Люмифлавин», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

С. Около 1 мг субстанции растворяют в 100 мл воды Р. Полученный раствор в проходящем свете имеет бледно-зеленовато-желтую окраску, в отраженном свете раствор обнаруживает интенсивную желтовато-зеленую флуоресценцию, исчезающую при прибавлении минеральных кислот или гидроксидов щелочных металлов.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -115 до -135 в пересчете на сухое вещество. 50.0 мг субстанции растворяют в 0.05 М растворе натрия гидроксида, свободного от карбонатов, и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Оптическое вращение полученного раствора измеряют не более чем через 30 мин с момента растворения.

Оптическая плотность (2.2.25). Конечный раствор, приготовленный в разделе «Количественное определение», разбавляют равным объемом воды Р. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора имеет должен иметь четыре максимума при длинах волн 223 нм, 267 нм, 373 нм и 444 нм.

Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 373 нм к оптической плотности при длине волны 267 нм должно быть от 0.31 до 0.33, а отношение оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 444 нм к оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 267 нм должно быть от 0.36 до 0.39.

Люмифлавин. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель Р* с толщиной 2-10 мкм.

Испытуемый раствор (а). 25 мг субстанции суспендируют с 10 мл воды Р, встряхивая в течение 5 мин, и фильтруют суспензию для удаления нерастворившегося остатка.

Испытуемый раствор (b). Встряхивают 25 мг субстанции в 10.0 мл метиленхлорида Р и фильтруют суспензию для удаления нерастворившегося остатка.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК рибофлавина суспендируют в 10 мл воды Р, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют суспензию для удаления нерастворившегося остатка.

Раствор сравнения (b). 25 мг люмифлавина Р растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 2.5 мл раствора сравнения (b) доводят метиленхлоридом Р до объема 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят:

- в первую точку 2 мкл метиленхлорида Р и 2 мкл (5 мкг) испытуемого раствора (а);
- во вторую точку 2 мкл метиленхлорида Р и 2 мкл (5 мкг) раствора сравнения (а);
- в третью точку 2 мкл (5 мкг) раствора сравнения (а) и 2 мкл (0.05 мкг) раствора сравнения (b);
- в четвертую точку 10 мкл (25 мкг) испытуемого раствора (b);
- в пятую точку 10 мкл (0.00625 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с водой. Когда фронт растворителя пройдет 6 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.025 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме третьей точки обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.5 %. 1.00 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г остатка, полученного при испытании «Потеря в массе при высушивании».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят в защищенном от света месте.

65.0 мг субстанции помещают в мерную колбу коричневого стекла вместимостью 500 мл и суспендируют в 5 мл воды *P*. Когда субстанция будет полностью смочена, растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, как только субстанция полностью растворится, сразу же прибавляют 100 мл воды *P*, 2.5 мл кислоты уксусной ледяной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 500.0 мл. 20.0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу коричневого стекла вместимостью 200 мл, прибавляют 3.5 мл раствора 14 г/л натрия ацетата *P* и доводят объем раствора водой *P* до 200.0 мл.

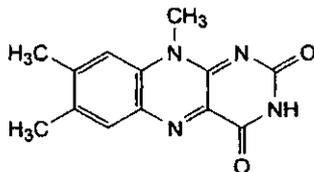
Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 444 нм.

Содержание $C_{17}H_{20}N_4O_6$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 328.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. 7,8,10-триметилбензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-дион (люмифлавин).

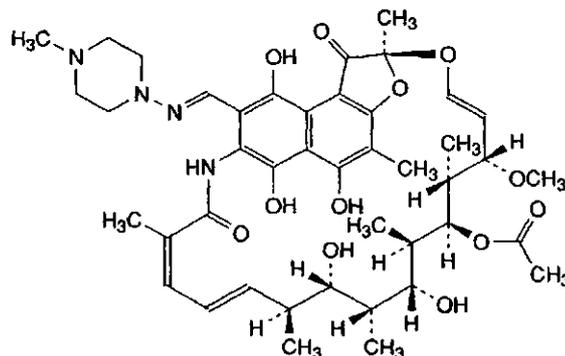


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

РИФАМПИЦИН

Rifampicinum

RIFAMPICIN

 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

M, 823

Рифампицин - (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-пентагидрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил]-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-[эпоксипентадека[1,11,13]-триенимино]-нафто[2,1-*b*]фуран-2-ил ацетат - полусинтетический антибиотик, полученный из рифампицина SV. Субстанция содержит не менее 97.0 % и не более 102.0 % $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок красновато-коричневого или коричневатого-красного цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в ацетоне и 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 50 мг субстанции растворяют в 50 мл метанола *P*. 1 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором с рН 7.4 *P* до объема 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 500 нм должен иметь четыре максимума при длинах волн 237 нм, 254 нм, 334 нм и 475 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 334 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 475 нм должно быть около 1.75.

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) суспензии субстанции с вазелиновым маслом *P* должен соответствовать спектру СО ГФ РК рифампицина.

С. Около 25 мг субстанции суспендируют в 25 мл воды *P*, встряхивают в течение 5 мин и фильтру-

ют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл раствора 100 г/л аммония персульфата *P* в фосфатном буферном растворе с *pH* 7.4 *P* и встряхивают несколько минут; окрашивание изменяется от оранжево-желтого до фиолетово-красного и не должен образовываться осадок.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.5. Измеряют pH суспензии 10 г/л субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, *P*.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей: раствор 210.1 г/л кислоты лимонной *P* - раствор 136.1 г/л калия дигидрофосфата *P* - раствор 174.2 г/л дикалия гидрофосфата *P* - ацетонитрил *P* - вода *P* (10:23:77:250:640).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в ацетонитриле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК рифампицина хинона растворяют в ацетонитриле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.12 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - раствор, содержащий 0.1 % (об/об) кислоты фосфорной *P*, 1.9 г/л натрия перхлората *P*, 5.9 г/л кислоты лимонной *P* и 20.9 г/л калия дигидрофосфата *P*. (35:65);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения. Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота двух основных пиков составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 4.0. При необходимости, корректируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора.

Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания рифампицина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика рифампицина хинона не должна превышать 1.5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (1.5 %); площадь любого пика, кроме основного и пика рифампицина хинона, не должна превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (1.0 %), сумма площадей всех таких пиков не должна превышать 3.5 площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (3.5 %). Не учитывают пики растворителя и пики, площади которых составляют менее 0.05 площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 80 °С и давлении не более 670 Па в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %
Определение проводят из 2.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

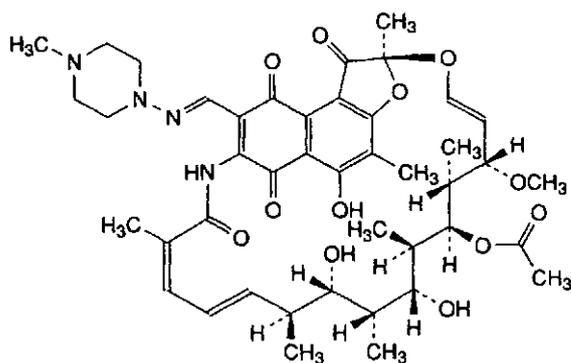
0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором с *pH* 7.4 *P* до 100.0 мл. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме поглощения при длине волны 475 нм, используя в качестве компенсационного раствора фосфатный буферный раствор с *pH* 7.4 *P*.

Содержание C₄₃H₅₈N₄O₁₂ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 187.

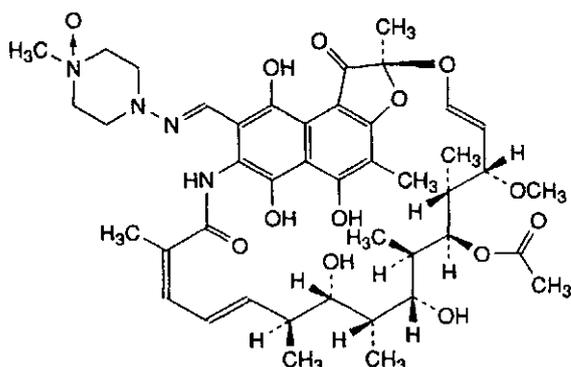
ХРАНЕНИЕ

В атмосфере азота в воздухомепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

ПРИМЕСИ



А. рифампицин хинон,



В. рифампицин N-оксид.

РТУТИ ХЛОРИД

Hydrargyri dichloridum

MERCURIC CHLORIDE

 HgCl_2

M, 271.5

Ртутный хлорид содержит не менее 99.5 % и не более 100.5 % HgCl_2 в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или белые, или бесцветные кристаллы, или тяжелая кристаллическая масса.

Растворимость. Растворим в воде, эфире и глицерине, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Substance gives reactions on chlorides (2.3.1).

В. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на ртуть (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г вещества растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора метилового красного P; появляется красное окрашивание. К полученному раствору прибавляют 0.5 г натрия хлорида P; появляется желтое окрашивание, переходящее в красное при добавлении не более 0.5 мл 0.01 M кислоты хлороводородной.

Ртуть(I) хлорид. 1.0 г вещества растворяют в 30 мл эфира P; раствор не должен давать опалесценцию.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 2.00 г вещества сушат в вакууме в течение 24 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г вещества растворяют в 100 мл воды P, прибавляют 20.0 мл 0.1 M раствора натрия эдтата и 5 мл буферного раствора с pH 10.9 P, выдерживают 15 мин, прибавляют 0.1 г индикаторной смеси протравного черного II P и титруют 0.1 M раствором цинка сульфата до пурпурного окрашивания. К полученному раствору прибавляют 3 г калия йодида P, выдерживают в течение 2 мин, добавляют 0.1 г индикаторной смеси протравного черного II P и титруют 0.1 M раствором цинка сульфата.

1 мл 0.1 M раствора цинка сульфата, израсходованного при втором титровании, соответствует 27.15 мг HgCl_2 .

ХРАНЕНИЕ

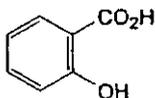
В защищенном от света месте.

С

САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Acidum salicylicum

SALICYLIC ACID

 $C_7H_6O_3$

M, 138.1

Кислота салициловая содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % 2-гидроксибензолкарбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета, белые или бесцветные игольчатые кристаллы.

Растворимость. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте, умеренно растворима в метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Температура плавления (2.2.14). От 158 °С до 161 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК кислоты салициловой.

С. 30 мг субстанции растворяют в 5 мл 0.05 М раствора натрия гидроксида, при необходимости нейтрализуют и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. 1 мл полученного раствора дает реакцию (а) на салицилаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в 50 мл кипящей воды дистиллированной Р, охлаждают и фильтруют.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1 г субстанции растворяют в 10 мл 96 % спирта Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.50 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг фенола Р растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 25 мг 4-гидроксиизофталевой кислоты Р растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 50 мг 4-гидроксибензойной кислоты Р растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (e). Смешивают по 1.0 мл растворов сравнения (а), (b) и (с) и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (f). Смешивают по 0.1 мл растворов сравнения (а), (b) и (с) и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная недеактивированным силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р - метанол Р - вода Р (1:40:60);
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 270 нм.

Попеременно хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (d) и раствора сравнения (e). На хроматограммах, полученных в указанных условиях относительные времена удерживания относительно фенола составляют: 4-гидроксибензойной кислотой около 0.70 и 4-гидроксиизофталевой кислоты около 0.90.

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме раствора сравнения (f) составляла не менее 70 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на хроматограмме раствора сравнения (e) коэф-

фициент разделения между третьим пиком, соответствующему пику фенола на хроматограмме раствора сравнения (d), и пиком 4-гидроксиизофталевой кислоты, должен быть не менее 1.0. Разделение пиков регулируют соотношением кислоты уксусной в подвижной фазе.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (f). На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков 4-гидроксибензойной кислоты, 4-гидроксиизофталевой кислоты и фенола не должны превышать площади основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (f) (0.1 % 4-гидроксибензойной кислоты; 0.05 % 4-гидроксиизофталевой кислоты и 0.02 % фенола).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков 4-гидроксибензойной кислоты, 4-гидроксиизофталевой кислоты и фенола, не должна превышать площадь пика 4-гидроксиизофталевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (f) (0.05 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика 4-гидроксибензойной кислоты на хроматограмме раствора сравнения (f) (0.2 %). Не учитывают пики, площадь которых менее 0.01 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (f).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты. Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). 1.0 г субстанции растворяют в 5 мл диметилформамида P и прибавляют 4 мл воды P, тщательно перемешивают. К полученному раствору прибавляют 0.2 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и 0.5 мл 25 % (м/м) раствора бария хлорида P. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного следующим образом: к 2 мл стандартного раствора сульфата (100 мл⁻¹ SO₄²⁻) P прибавляют 0.2 мл кислоты хлороводородной разбавленной, 0.5 мл 25 % (м/м) раствора бария хлорида P, 3 мл воды P и 5 мл диметилформамида P.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод B). Не более 2·10⁻³ % (20 мл⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в 15 мл 96 % спирта P и прибавляют 5 мл воды P. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 мл⁻¹ Pb²⁺), полученный путем разведения стандартного раствора свинца (100 мл⁻¹ Pb²⁺) P смесью растворителей вода P - 96 % спирт P (5:15).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не

более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в эксикаторе.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

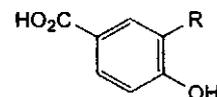
0.120 г субстанции растворяют в 30 мл 96 % спирта P, прибавляют 20 мл воды P и титруют 0.1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора фенолового красного P.

1 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида соответствует 13.81 мг C₇H₆O₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. R = H: 4-гидроксибензойная кислота,

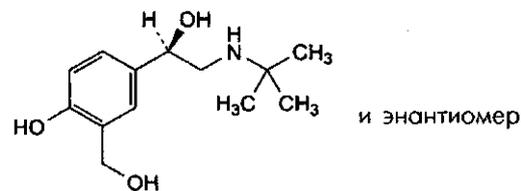
B. R = CO₂H: 4-гидроксиизофталевая кислота,

C. фенол.

САЛЬБУТАМОЛ

Salbutamolum

SALBUTAMOL



C₁₃H₂₁NO₃

M, 239.3

Сальбутамол содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % (1RS)-2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-[4-гидрокси-3-гидроксиметил]фенил]этанола в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. (2.2.14). Около 155 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 80.0 мг субстанции растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят той же кислотой до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором 10 г/л кислоты хлороводородной Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 276 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 66 до 75.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК сальбутамола.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 50 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК сальбутамола растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - вода Р - этилацетат Р - 2-пропанол Р - метилизобутилкетон Р* (3:18:35:45:50). Когда фронт растворителей пройдет 18 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором 1 г/л метилбензотиазолона гидразона гидрохлорида Р в 90 % метаноле Р, затем обрабатывают раствором 20 г/л калия феррицианида Р в смеси *раствор аммиака концентрированный Р1 - вода Р* (1:3) и снова опрыскивают раствором 1 г/л метилбензотиазолона гидразона гидрохлорида Р в 90 % метаноле Р.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по окраске и величине.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 50 мл раствора 20 г/л динатрия тетрабората Р. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора

30 г/л аминопиразолона Р, 10 мл метилхлорида Р, 10 мл раствора 20 г/л калия феррицианида Р, взбалтывают и оставляют до разделения слоев. Слой метилхлорида окрашивается в оранжево-красный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.50 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10° до + 0.10°. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 2.0 мг СО ГФ РК сальбутамола, 2.0 мг СО ГФ РК примеси В сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси D сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси F сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси G сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси I сальбутамола растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 10.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкипированным для хроматографии Р сферическим, с размером частиц 5 мкм, удельной площадью поверхности 335 м²/г, размером пор 10 нм и содержащим 11.7 % углерода;

- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор, содержащий 2.87 г/л натрия гептансульфоната Р и 2.5 г/л калия дигидрофосфата Р, с рН 3.65, установленным кислотой фосфорной разбавленной Р (22:78);

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора 20 мкл раствора сравнения.

Время хроматографирования должно превышать в 25 раз время удерживания сальбутамола. Время удерживания пика сальбутамола должно составлять

около 1.9 мин; относительные времена удерживания примеси В - около 1.3, примеси А - около 1.7, примеси С - около 2.0, примеси D - около 2.7, примеси Н - около 3.0, примеси Е - около 3.1, примеси G - около 4.1, примеси F - около 6.2, примеси I - около 23.2.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков салбутамола и примеси В на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 3.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); площадь пика примеси F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %), площадь пика примеси G не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %), площадь пика примеси I не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); сумма примесей не должна превышать 1.0 %. Не учитывают примеси, содержание которых менее 0.05 %.

Примесь J. Не более 0.2 %. 50.0 мг субстанции растворяют в растворе 1 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят той же кислотой до объема 25.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 310 нм не должна превышать 0.10.

Бор. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹).

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р. Полученный раствор упаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре 120 °С. Остаток быстро сжигают, удаляя органические соединения, охлаждают, добавляют 0.5 мл воды Р и 3.0 мл свежеприготовленного раствора 1.25 г/л куркумина Р в кислоте уксусной ледяной Р. Полученный слегка теплый раствор вновь охлаждают и прибавляют 3.0 мл смеси, приготовленной добавлением к 5 мл кислоты серной Р 5 мл кислоты уксусной ледяной Р при медленном перемешивании. Затем смесь оставляют на 30 мин, доводят 96 % спиртом Р до 100.0 мл, фильтруют и используют фильтрат.

Раствор сравнения. 0.572 г кислоты борной Р растворяют в 1000.0 мл воды Р. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 2.5 мл полученного раствора добавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р. Смесь

обрабатывают таким же способом как испытуемый раствор.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны около 555 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна быть более оптической плотности раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

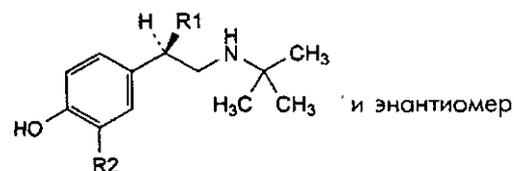
0.200 г субстанции растворяют в 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 23.93 мг $C_{13}H_{21}NO_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

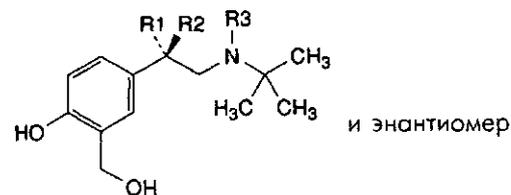


A. $R_1 = OCH_3$, $R_2 = CH_2OH$: [5-[(1RS)-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-метоксиэтил]-2-гидроксифенил] метанол,

B. $R_1 = OH$, $R_2 = H$: (1RS)-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-(4-гидроксифенил)этанол,

C. $R_1 = OH$, $R_2 = CH_3$: (1RS)-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-(4-гидрокси-3-метилфенил)этанол,

D. $R_1 = OH$, $R_2 = CHO$: 5-[[1RS)-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-гидроксиэтил]-2-гидроксибензальдегид,

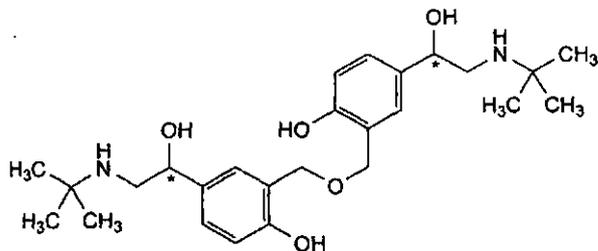


E. $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_2C_6H_5$: (1RS)-2-

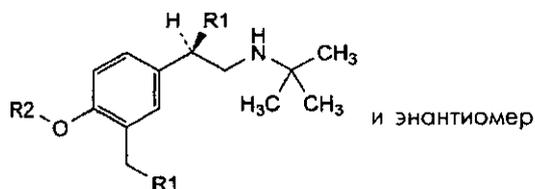
[бензил(1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол,

Г. R1 + R2 = O, R3 = CH₂C₆H₅: 2-[бензил(1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол,

Д. R1 + R2 = O, R3 = H: 2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол (сальбутамон),



Е. 1,1'-[оксибис[метилен(4-гидрокси-1,3-фенилен)]] бис[2-[[1,1-диметилэтил)амино]этанол],



Н. R1 = R2 = H: 4-[2-[[1,1-диметилэтил)амино]этил]-2-метилфенол,

И. R1 = OH, R2 = CH₂C₆H₅: (1*RS*)-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-(3-гидроксиметил)-4-бензилоксифенил]этанол.

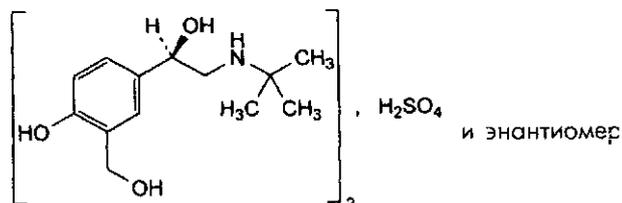


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

САЛЬБУТАМОЛА СУЛЬФАТ

Salbutamoli sulfas

SALBUTAMOL SULPHATE



C₂₆H₄₄N₂O₁₀S

M, 576.7

Сальбутамола сульфат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % бис[[1*RS*]-2-[[1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанол]сульфата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим или очень мало растворим в 96 % спирте и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. 80.0 мг субстанции растворяют в растворе 10 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят той же кислотой до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором 10 г/л кислоты хлороводородной Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 276 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 55 до 64.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом Р, должен соответствовать спектру СО ГФ РК сальбутамола сульфата.

С. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор. 12 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

Раствор сравнения. 12 мг СО ГФ РК сальбутамо-

ла сульфата растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - вода P - этилацетат P - 2-пропанол P - метилизобутилкетон P* (3:18:35:45:50). Когда фронт растворителей пройдет 18 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором 1 г/л метилбензотиазолона гидразона гидрохлорида *P* в 90 % метаноле *P*, затем обрабатывают раствором 20 г/л калия феррицианида *P* в смеси *раствор аммиака концентрированный P1 - вода P* (1:3) и снова опрыскивают раствором 1 г/л метилбензотиазолона гидразона гидрохлорида *P* в 90 % метаноле *P*.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по цвету и величине.

D. Около 10 мг субстанции растворяют в 50 мл раствора 20 г/л динатрия тетрабората *P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 30 г/л аминопиразолона *P*, 10 мл метиленхлорида *P*, 10 мл раствора 20 г/л калия феррицианида *P*, взбалтывают и оставляют до разделения слоев; слой метиленхлорида окрашивается в оранжево-красный цвет.

E. Субстанция дает реакцию (a) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.250 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения VY_6 .

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10 ° до + 0.10 °. Определение проводят, используя раствор *S*.

Кислотность и щелочность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.15 мл раствора метилового красного *P* и 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; появляется желтое окрашивание. Красное окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.4 мл 0.01 М кислоты хлороводородной.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 2.4 мг СО ГФ РК сальбутамола сульфата, 2.0 мг СО ГФ РК примеси В сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси D сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси F сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси G сальбутамола, 3.0 мг СО ГФ РК примеси I сальбутамола растворяют в подвижной фазе, доводят той же подвижной фазой до объема 10.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкипированным для хроматографии *P* сферическим, с размером частиц 5 мкм, удельной площадью поверхности 335 м²/г, размером пор 10 нм и содержащим 11.7 % углерода;

- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - раствор, содержащий 2.87 г/л натрия гептансульфоната *P* и 2.5 г/л калия дигидрофосфата *P*, с pH 3.65, установленным кислотой фосфорной разбавленной *P* (22:78);

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения.

Время хроматографирования должно превышать в 25 раз время удерживания сальбутамола.

Время удерживания пика сальбутамола должно составлять около 1.9 мин; относительные времена удерживания: примеси В - около 1.3, примеси А - около 1.7, примеси С - около 2.0, примеси D - около 2.7, примеси H - около 3.0, примеси E - около 3.1, примеси G - около 4.1, примеси F - около 6.2, примеси I - около 23.2.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков сальбутамола и примеси В на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 3.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); площадь пика примеси F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); площадь пика примеси G не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); площадь пика примеси I не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения

(0.3 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %); сумма примесей не должна превышать 1.0 %. Не учитывают примеси, содержание которых менее 0.05 %.

Примесь J. Не более 0.2 %. 60.0 мг субстанции растворяют в растворе 1 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят той же кислотой до объема 25.0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) раствора при длине волны 310 нм не должна превышать 0.10.

Бор. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 мл⁻¹).

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р. Полученный раствор упаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре 120 °С. Остаток быстро сжигают, удаляя органические соединения, охлаждают, добавляют 0.5 мл воды Р и 3.0 мл свежеприготовленного раствора 1.25 г/л куркумина Р в кислоте уксусной ледяной Р. Полученный слегка теплый раствор охлаждают и добавляют 3.0 мл смеси, приготовленной добавлением к 5 мл кислоты серной Р, медленно, при перемешивании, 5 мл кислоты уксусной ледяной Р. Перемешивают смесь, оставляют на 30 мин, затем доводят 96 % спиртом Р до объема 100.0 мл, фильтруют и используют фильтрат.

Раствор сравнения. 0.572 г кислоты борной Р растворяют в 1000.0 мл воды Р. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 2.5 мл полученного раствора добавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л натрия карбоната безводного Р и 17 г/л калия карбоната Р. Далее смесь обрабатывают таким же способом, что и испытуемый раствор.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны около 555 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна быть более оптической плотности раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

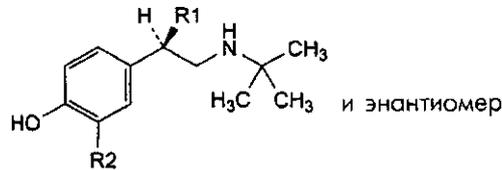
0.400 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 35 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 57.67 мг $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

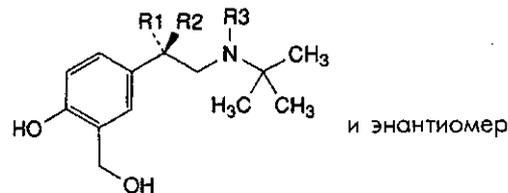


A. R1 = OCH₃, R2 = CH₂OH: [5-[[1*RS*]-2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-метоксиэтил]-2-гидроксифенил]метанол,

B. R1 = OH, R2 = H: (1*RS*)-2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-(4-гидроксифенил)этанол,

C. R1 = OH, R2 = CH₃: (1*RS*)-2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-(4-гидрокси-3-метилфенил)этанол,

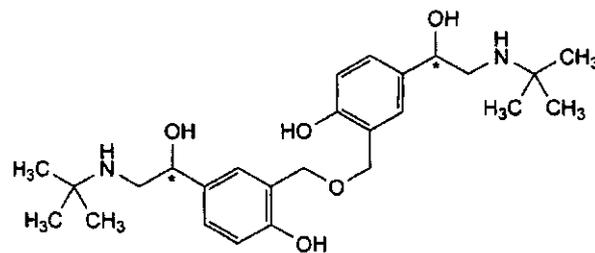
D. R1 = OH, R2 = CHO: 5-[[1*RS*]-2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-гидроксиэтил]-2-гидроксибензальдегид,



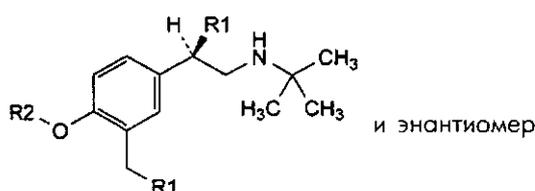
E. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH₂C₆H₅: (1*RS*)-2-[бензил(1,1-диметилэтил)амино]-1-(4-гидрокси-3-гидроксиметил)фенил]этанол,

G. R1 + R2 = O, R3 = CH₂C₆H₅: 2-[бензил(1,1-диметилэтил)амино]-1-[4-гидрокси-3-гидроксиметил]фенил]этанол,

J. R1 + R2 = O, R3 = H: 2-[[1,1-диметилэтил]амино]-1-[4-гидрокси-3-гидроксиметил]фенил]этанол (сальбутамон),



F. 1,1-[оксибис[метилен(4-гидрокси-1,3-фенилен)]]бис[2-[[1,1-диметилэтил]амино]этанол],



Н. R1 = R2 = H: 4-[2-[(1,1-диметилэтил)амино]этил]-2-метилфенол,

І. R1 = OH, R2 = CH₂C₆H₅: (1RS)-2-[(1,1-диметилэтил)амино]-1-(3-гидроксиэтил)-4-бензилоксифенилэтанол.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

СЕРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Sulfur ad usum externum

SULPHUR FOR EXTERNAL USE

S

A, 32.07

Серa содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % S.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок желтого цвета.

Растворимость. Практически не растворима в воде, растворима в углерода дисульфиде, мало растворима в растительных маслах. Размер большинства частиц не превышает 20 мкм, а размер почти всех частиц не превышает 40 мкм.

Плавится при температуре около 120 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция при нагревании на воздухе горит синим пламенем с выделением серы диоксида, которая окрашивает влажную синюю лакмусовую бумагу Р в красный цвет.

В. 0.1 г субстанции нагревают с 0.5 мл бромной воды Р до обесцвечивания раствора, прибавляют 5 мл воды Р и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.7).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 5 г субстанции прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, приготовленной из воды дистиллированной Р, выдерживают в течение 30 мин, часто встряхивая, и фильтруют.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Запах (2.3.4). Субстанция не должна иметь ощущимого запаха сероводорода.

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина Р1; раствор бесцветный. К полученному раствору прибавляют 0.2 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; появляется красное окрашивание. К полученному раствору прибавляют 0.3 мл 0.01 М кислоты хлороводородной; раствор бесцветный. Оранжево-красное окрашивание должно появиться при добавлении 0.15 мл раствора метилового красного Р.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Сульфиды. К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл буферного раствора с рН 3.5 Р, 1 мл свежеприготовленного раствора 1.6 г/л свинца(II) нитрата Р в воде, свободной от углерода диоксида, Р и встряхивают. Через 1 мин окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного одновременно с испытуемым раствором путем использования 1 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Рb²⁺) Р, 9 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, 2 мл буферного раствора с рН 3.5 Р и 1.2 мл тиацетамидного реактива Р.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом сжигания в колбе с кислородом (2.5.10). 60.0 мг субстанции сжигают в колбе для сжигания вместимостью 1000 мл. Остаток после сжигания абсорбируют в смеси 5 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р и 10 мл воды Р, нагревают до кипения, осторожно кипятят в течение 2 мин и охлаждают. К полученной смеси прибавляют 0.2 мл раствора фенолфталеина Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида до перехода окрашивания от бесцветного до красного.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 1.603 мг S.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

СЕРЕБРА НИТРАТ

Argentii nitrates

SILVER NITRATE

AgNO₃ M, 169.9

Серебра нитрат содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % AgNO₃.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или прозрачные, бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 10 мг субстанции дают реакции на нитраты (2.3.1).

B. 10 мг субстанции дают реакцию на серебро (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

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 2 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора бромкрезолового зеленого P; раствор синий. К 2 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора фенолового красного P; раствор желтый.

Посторонние соли. К 30 мл раствора S прибавляют 7.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной P, интенсивно встряхивают, нагревают в течение 5 мин на водяной бане и фильтруют. 20 мл фильтрата выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 2 мг (0.3 %).

Алюминий, свинец, медь и висмут. 1.0 г суб-

станции растворяют в смеси 4 мл раствора аммиака концентрированного P и 6 мл воды P. Раствор должен быть прозрачным (2.2.1) и бесцветным (2.2.2, метод II).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 50 мл воды P, прибавляют 2 мл кислоты азотной разбавленной P, 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2 и титруют 0.1 М раствором аммония тиоционата до красновато-желтого окрашивания.

1 мл 0.1 М раствора аммония тиоционата соответствует 16.99 мг AgNO₃.

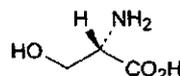
ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере, защищенном от света месте.

СЕРИН

Serinum

SERINE



C₃H₇NO₃ M, 105.1

Серин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК серина.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (b) полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основ-

ное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

D. 1 мл раствора 10 г/л субстанции помещают в пробирку, прибавляют 5 мл раствора 20 г/л *натрия перйодата Р*, закрывают стекловатой, смоченной *водой Р*, и нагревают на водяной бане в течение 5 мин, собирая пары на стекловату. Затем стекловату переносят в другую пробирку, содержащую 1 мл раствора 15 г/л *натриевой соли кислоты хромотроповой Р* и 3 мл *кислоты серной Р*, нагревают на водяной бане в течение 10 мин; появляется фиолетово-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +14.0 до +16.0 в пересчете на сухое вещество. 2.50 г субстанции растворяют в *кислоте хлороводородной разбавленной Р* и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р*.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в 0.1 М *кислоте хлороводородной* и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят *водой Р* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг *СО ГФ РК серина* растворяют в 0.1 М *кислоте хлороводородной* и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят *водой Р* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг *СО ГФ РК серина* и 10 мг *СО ГФ РК метионина* растворяют в 0.1 М *кислоте хлороводородной* и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг серина и 2 мкг

метионина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают *раствором нингидрина Р*. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл *стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и извлекают три раза *метилизобутилкетонам Р1*, порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл *воды Р* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кисло-*

ты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневато-желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина *P*.

1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 10.51 мг $C_3H_7NO_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



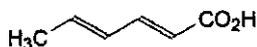
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

СОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum sorbicum

SORBIC ACID



$C_6H_8O_2$

M_r 112.1

Сорбиновая кислота содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (*E,E*)-гекса-2,4-диеновой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A, C*.

Вторая идентификация: *A, B, D*.

A. Температура плавления (2.2.14). От 132 °C до 136 °C.

B. 50.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и до-

водят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.1 *M* кислотой хлороводородной до 200.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 264 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 2150 до 2550.

C. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* кислоты сорбиновой.

D. 0.2 г субстанции растворяют в 2 мл 96 % спирта *P* и прибавляют 0.2 мл воды бромной *P*; раствор обесцвечивается.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.25 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Альдегиды. Не более 0.15 %, в пересчете на C_2H_4O . 1.0 г субстанции растворяют в смеси 30 мл воды *P* и 50 мл 2-пропанола *P*, доводят рН 0.1 *M* кислотой хлороводородной или 0.1 *M* раствором натрия гидроксида до 4 и доводят объем раствора водой *P* до 100 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл обесцвеченного раствора фуксина *P* и выдерживают в течение 30 мин. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемому раствору прибавлением 1 мл обесцвеченного раствора фуксина *P* к смеси 1.5 мл стандартного раствора ацетальдегида (100 $млн^{-1}$ C_2H_4O) *P*, 4 мл 2-пропанола *P* и 4.5 мл воды *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод B). Не более 10⁻³ % (10 $млн^{-1}$). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора свинца (1 $млн^{-1}$ Pb^{2+}) *P* и 5 мл 96 % спирта *P*.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 2.000 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора фенолфталеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11.21 мг $C_6H_5O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

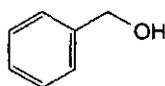


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

СПИРТ БЕНЗИЛОВЫЙ

Alcohol benzylicus

BENZYL ALCOHOL



C_7H_8O

$M, 108.1$

Спирт бензиловый содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % фенолметанола.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость.

Растворимость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, жирными и эфирными маслами.

Относительная плотность. От 1.043 до 1.049.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать стандартному спектру СО ГФ РК спирта бензилового.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.0 мл субстанции встряхивают с 60 мл воды Р. Субстанция должна полностью раствориться. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Кислотность. К 10 мл субстанции прибавляют 10 мл 96 % спирта Р и 1 мл раствора фенолфта-

леина Р; розовое окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Показатель преломления (2.2.6). От 1.538 до 1.541.

Пероксидное число (2.5.5). Не более 5.

Бензальдегид и другие родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.

Стандартный раствор (а). 0.100 г этилбензола Р растворяют в 10.0 мл испытуемого раствора. 2.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 20.0 мл.

Стандартный раствор (б). 2.000 г дициклогексила Р растворяют в 10.0 мл испытуемого раствора. 2.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.750 г бензальдегида Р и 0.500 г циклогексилметанола Р растворяют в испытуемом растворе и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора прибавляют к смеси 2.0 мл стандартного раствора (а) и 3.0 мл стандартного раствора (б), доводят объем раствора испытуемым раствором до 20.0 мл.

Раствор сравнения (б). 0.250 г бензальдегида Р и 0.500 г циклогексилметанола Р растворяют в испытуемом растворе и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора прибавляют к смеси 2.0 мл стандартного раствора (а) и 2.0 мл стандартного раствора (б), доводят объем раствора испытуемым раствором до 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогела 20000 Р толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- линейная скорость газа-носителя 25 см/с.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 34	50 → 220
	34 - 69	220
Блок ввода проб		200
Детектор		310

Спирт бензиловый, не предназначенный для производства лекарственных средств для парентерального применения.

Попеременно хроматографируют по 0.1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

При хроматографировании в указанных условиях относительные времена удерживания пиков к пику спирта бензилового, время удерживания которого около 26 мин, должны быть: этилбензола - около 0.28; дициклогексила - около 0.59; бензальдегида - около 0.68; циклогексилметанола - около 0.71.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (а) коэффициент разделения пиков бензальдегида и циклогексилметанола составляет не менее 3.0.

На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть пиков с временем удерживания пиков стандартов.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика бензальдегида не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) и испытуемого раствора (0.15 %); площадь пика циклогексилметанола не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) и испытуемого раствора (0.10 %); сумма площадей любых других пиков, относительное время удерживания которых меньше времени удерживания спирта бензилового, не должна превышать 4 площади пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.04 %); сумма площадей любых других пиков, относительное время удерживания которых больше времени удерживания спирта бензилового, не должна превышать площадь пика дициклогексила на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.3 %). Не учитывают пики, площади которых менее 0.01 площади этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.0001 %).

Спирт бензиловый, предназначенный для производства лекарственных средств для парентерального применения.

Попеременно хроматографируют 0.1 мкл испытуемого раствора и 0.1 мкл раствора сравнения (б).

При хроматографировании в указанных условиях относительные времена удерживания пиков к пику спирта бензилового, время удерживания которого около 26 мин, должны быть: этилбензола - около 0.28; дициклогексила - около 0.59; бензальдегида - около 0.68; циклогексилметанола - около 0.71.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (б) коэффициент разделения пиков бензальдегида и циклогексилметанола составляет не менее 3.0.

На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть пиков с временем удерживания пиков стандартов.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика бензальдегида не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) и испытуемого раствора (0.05 %); площадь пика циклогексилметанола не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) и испытуемого раствора (0.10 %); сумма площадей любых других пиков, относительное время удерживания которых меньше времени удерживания спирта бензилового, не должна превышать 2 площади пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.02 %); сумма площадей любых других пиков, относительное время удерживания которых больше времени удерживания спирта бензилового, не должна превышать площадь пика дициклогексила на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %). Не учитывают пики, площадь которых менее 0.01 площади этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.0001 %).

Сухой остаток. 10.0 г субстанции, если она выдерживает испытание «Пероксидное число», упаривают досуха на водяной бане, остаток сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч и оставляют в эксикаторе до охлаждения. Масса сухого остатка не должна превышать 5 мг (0.05 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0.900 г (*m*, г) субстанции прибавляют 15.0 мг свежеприготовленной смеси *уксусный ангидрид Р* - *пиридин Р* (1:7), кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и прибавляют 25 мл *воды Р*. Полученный раствор титруют 1 *М* раствором *натрия гидроксида* (V_1 , мл), используя в качестве индикатора 0.25 мл *раствора фенолфталеина Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт (V_2 , мл).

Содержание C_7H_8O , в процентах, вычисляют по формуле:

$$\frac{10.81 \cdot (V_1 - V_2)}{m}$$

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, под азотом в защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.

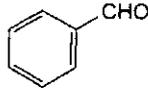
МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

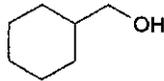
- субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В.



А. бензальдегид,



В. циклогексилметанол.



Галогеноподобные и галогениды. Не более 0.03 % (300 млн⁻¹).

Вся стеклянная посуда должна быть свободной от хлоридов. Для этого посуду выдерживают в течение ночи в растворе 500 г/л кислоты азотной Р, промывают водой Р и хранят заполненными водой Р. Рекомендуется для этого испытания использовать отдельную стеклянную посуду.

Раствор (а). 6.7 г субстанции смешивают с 50 мл 96 % спирта Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 7.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, 0.125 г никель-алюминиевого сплава Р и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры и фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл. Остаток на фильтре промывают тремя порциями по 2 мл 96 % спирта Р. Объем раствора доводят водой Р до 25.0 мл. Полученный раствор используют для приготовления раствора А.

Раствор (б). Готовят аналогично раствору (а) без субстанции. Полученный раствор используют для приготовления раствора В.

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл прибавляют по 10 мл раствора (а), 10 мл раствора (б), 10 мл стандартного раствора хлоридов (8 млн⁻¹ Cl) Р (указанный раствор используют для приготовления раствора С) и 10 мл воды Р. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора железа(III) аммония сульфата Р5 и перемешивают. К полученным растворам каплями, перемешивая вращательными движениями, прибавляют по 2 мл кислоты азотной

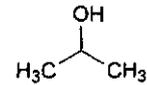
Р, 5 мл раствора ртути(II) тиоционата Р. Колбы встряхивают и содержимое каждой колбы доводят водой Р до объема 25.0 мл (растворы А, В, С и 10 мл воды Р). Полученные растворы выдерживают на водяной бане при температуре 20 °С в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А при длине волны 460 нм, используя в качестве компенсационного раствора раствор В, и оптическую плотность раствора С, используя в качестве компенсационного раствора раствор из 10 мл воды Р. Оптическая плотность раствора А не должна превышать оптическую плотность раствора С.

Остаток после прокаливания. Не более 5·10⁻³ %. 25 мл субстанции выпаривают досуха на водяной бане, затем прокаливают при температуре 900 °С.

СПИРТ ИЗОПРОПИЛОВЫЙ

Alcohol isopropylicus

ISOPROPYL ALCOHOL



C₃H₈O

М, 60.1

Спирт изопропиловый - пропан-2-ол.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Относительная плотность (2.2.5). От 0.785 до 0.789.

В. Показатель преломления (2.2.6). От 1.376 до 1.379.

С. К 1 мл субстанции прибавляют 2 мл раствора калия дихромата Р, 1 мл кислоты серной разбавленной Р и кипятят; образуются пары, которые окрашивают фильтровальную бумагу, пропитанную раствором нитробензальдегида Р, в зеленый цвет. Фильтровальную бумагу смачивают кислотой хлороводородной разбавленной Р; окраска переходит в синюю.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Субстанция

должна быть прозрачной. 1 мл субстанции доводят объем водой *P* до 20 мл. Полученный раствор через 5 мин должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Субстанция должна быть бесцветной.

Кислотность или щелочность. 25 мл субстанции осторожно кипятят в течение 5 мин, прибавляют 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, выдерживают до охлаждения, защищая от углерода диоксида воздуха. К полученному раствору прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина *P*; раствор бесцветный. Слабо-розовое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 0.6 мл 0.01 *M* раствора натрия гидроксида *P*.

Оптическая плотность (2.2.25). Измеряют оптическую плотность при длинах волн от 230 нм до 310 нм, используя в качестве раствора сравнения воду *P*. Оптическая плотность при длине волны 230 нм должна быть не более 0.30, при длине волны 250 нм - не более 0.10, при длине волны 270 нм - не более 0.03, при длине волны 290 нм - не более 0.02, при длине волны 310 нм - не более 0.01. Кривая поглощения должна быть плавной.

Бензол и сопутствующие примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор (а). Испытуемая субстанция.

Испытуемый раствор (б). 1.0 мл 2-бутанола *P1* доводят испытуемым раствором (а) до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором (а) до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.5 мл 2-бутанола *P1* и 0.5 мл пропанола *P* доводят испытуемым раствором (а) до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором (а) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 100 мкл бензола *P* доводят испытуемым раствором (а) до объема 100.0 мл. 0.20 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором (а) до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка капиллярная кварцевая размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем поли[[цианопропил]-(фенил)][диметил]силоксана *P* толщиной 1.8 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- деление потока 1:5 с линейной скоростью 35 см/с;
- скорость газа носителя 1.4 мл/мин;
- для поддувки детектора используют гелий для хроматографии *P* или азот для хроматографии *P*.

Используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
	0-12	40
Колонка	12-32	40 → 240
	32-42	240
Блок ввода проб	-	280
Детектор	-	280

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (в). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика, следующего за основным пиком, со временем удерживания около 10 мин, составляла не менее 10 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота двух пиков, следующих за основным пиком, составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения первого пика (пропанол) и второго пика (2-бутанол) составляет не менее 10.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора (а) и испытуемого раствора (б). На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика бензола не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2 млн⁻¹).

На хроматограмме испытуемого раствора (б) сумма площадей всех пиков примесей, кроме 2-бутанола, не должна превышать 3 площади пика 2-бутанола на хроматограмме испытуемого раствора (б) (0.3 %).

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калий йодидом *P* помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 15 мм, заполняют полностью субстанцией и интенсивно перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин; раствор не должен окрашиваться.

Нелетучий остаток. 100 г субстанции, если она выдержала испытание «Пероксиды», упаривают до суха на водяной бане, затем высушивают при температуре от 100 °C до 105 °C. Масса сухого остатка не должна превышать 2 мг (20 млн⁻¹).

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 5.0 г субстанции полумикрометодом.

ХРАНЕНИЕ

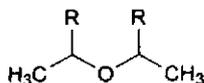
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

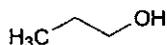
А. ацетон,



В. бензол,

С. R = CH₃: 2-(1-метилэтокси)пропан (диизопропиловый эфир),

D. R = H: этоксиэтан (диэтиловый эфир),

E. CH₃-OH: метанол,F. пропанол-1 (*n*-пропанол).

СТЕАРИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum stearicum

STEARIC ACID

Кислота стеариновая представляет собой смесь в основном кислоты стеариновой [C₁₈H₃₆O₂; M_r 284.5] и кислоты пальмитиновой [C₁₆H₃₂O₂; M_r 256.4], полученную из жиров или масел растительного или животного происхождения.

Состав:

Кислота стеариновая 50	Кислота стеариновая: от 40.0 % до 60.0 %. Сумма кислот стеариновой и пальмитиновой: не менее 90.0 %.
Кислота стеариновая 70	Кислота стеариновая: от 60.0 % до 80.0 %. Сумма кислот стеариновой и пальмитиновой: не менее 90.0 %.
Кислота стеариновая 95	Кислота стеариновая: не менее 90.0 %. Сумма кислот стеариновой и пальмитиновой: не менее 96.0 %.

СВОЙСТВА

Описание. Хлопьевидные, воскообразные кристаллы белого цвета или твердая масса белого цвета, или порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Практически не растворима в воде, растворима в 96 % спирте и эфире петролейном (50-70 °С).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна выдерживать требования по температуре затвердевания, указанные в разделе «Испытания».

В. Кислотное число (2.5.1) должно быть от 194 до 212. Определение проводят из 0.1 г субстанции.

С. Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, должны приблизительно совпадать с временами удерживания основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Описание (2.2.2, метод 1). Субстанцию нагревают до температуры около 75 °С. Окраска полученной жидкости не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇ или BY₇.

Кислотность. 5.0 г субстанции расплавляют, встряхивают с 10 мл горячей воды, свободной от углерода диоксида, Р в течение 2 мин, медленно охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0.05 мл раствора метилового оранжевого Р; не должно образовываться красного окрашивания.

Йодное число (2.5.4). Субстанция должна соответствовать требованиям, указанным в Табл. 1.

Температура затвердевания (2.2.18). Субстанция должна соответствовать требованиям, указанным в Табл. 1.

Таблица 1

Тип	Йодное число	Температура затвердевания (°С)
Кислота стеариновая 50	не более 4.0	53 - 59
Кислота стеариновая 70	не более 4.0	57 - 64
Кислота стеариновая 95	не более 1.5	64 - 69

Никель (2.4.27). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом газовой хромато-

графии (2.2.28), используя процедуру нормализации.

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции помещают в коническую колбу, снабженную обратным холодильником, растворяют в 5 мл раствора бора фторида в метаноле *P*, кипятят в течение 10 мин. Прибавляют 4 мл гептана *P* через холодильник и вновь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. Затем охлаждают, добавляют 20 мл раствора натрия хлорида насыщенного *P*, встряхивают и оставляют до разделения слоев. Около 2 мл органического слоя сушат над 0.2 г натрия сульфата безводного *P*. 1.0 мл полученного раствора доводят гептаном *P* до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо субстанции 50 мг СО ГФ РК кислоты пальмитиновой и 50 мг СО ГФ РК кислоты стеариновой.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогала 20 000 *P* толщиной 0.5 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 2.4 мл/мин;
- температура колонки:

Время (мин)	Температура (°C)
0 - 2	70
2 - 36	70 → 240
36 - 41	240

- температура блока ввода проб 220 °C;
- температура детектора 260 °C;
- объем вводимой пробы 1 мкл.

При хроматографировании в указанных условиях относительное время удерживания пика метилпальмитата к пику метилстеарата должно быть около 0.88. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков метилстеарата и метилпальмитата на хроматограмме раствора сравнения составляет не менее 5.0.

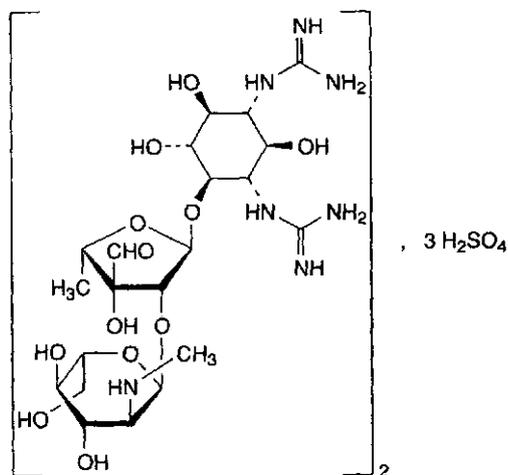
МАРКИРОВКА

Указывают тип кислоты стеариновой (50, 70, 95).

СТРЕПТОМИЦИНА СУЛЬФАТ

Streptomycini sulfas

STREPTOMYCIN SULPHATE



$C_{42}H_{84}N_{14}O_{36}S_3$

$M_r 1457$

Стрептомицина сульфат - бис[*N,N'*-бис(аминоиминиметил)-4-*O*-[5-деокси-2-*O*-[2-деокси-2-(метиламино)- α -L-глюкопиранозил]-3-*C*-формил- α -L-ликсофуранозил]-D-стрептамина] трисульфат - антибиотик, продуцированный определенными штаммами *Streptomyces griseus* или полученный любым другим способом. Могут быть добавлены стабилизаторы. Антимикробная активность должна быть не менее 720 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество.

ПРОИЗВОДСТВО

Способ производства субстанции должен исключать или сводить до минимума содержание веществ снижающих кровяное давление.

Субстанция также должна выдерживать следующее испытание:

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши раствор, содержащий 1 мг субстанции в 0.5 мл воды для инъекций *P*.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Очень легко растворим в воде практически не растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной

хроматографии (2.2.27), используя пластинку, покрытую слоем смеси толщиной 0.75 мм. Смесь получают следующим образом: 0.3 г карбомера Р смешивают с 240 мл воды Р, выдерживают, периодически перемешивая, в течение 1 ч, доводят рН полученной смеси до 7.0, добавляя порциями, постоянно перемешивая, раствор натрия гидроксида разбавленного Р, затем прибавляют 30 г силикагеля Н Р.

Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 1 ч, охлаждают и сразу используют.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК стрептомицина сульфата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК канамицина моносульфата, 10 мг СО ГФ РК неомицина сульфата и 10 мг СО ГФ РК стрептомицина сульфата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с раствором 70 г/л калия дигидрофосфата Р. Когда фронт растворителя пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и опрыскивают смесью равных объемов раствора 2 г/л 1,3-дигидрокси-нафталина Р в 96 % спирте Р и раствора 460 г/л кислоты серной Р. Пластинку нагревают при температуре 150 °С в течение от 5 до 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются три четко разделенных пятна.

В. От 5 мг до 10 мг субстанции растворяют в 4 мл воды Р, прибавляют 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида и нагревают на водяной бане в течение 4 мин. К полученному раствору прибавляют небольшой избыток кислоты хлороводородной разбавленной Р и 0.1 мл раствора железа(III) хлорида Р1; появляется фиолетовое окрашивание.

С. 0.1 г субстанции растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора α-нафтола Р и 2 мл смеси равных объемов раствора натрия гипохлорита концентрированного Р и воды Р; появляется красное окрашивание.

Д. Около 10 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 1 мл 1 М кислоты хлороводородной и нагревают на водяной бане в течение 2 мин. К полученному раствору добавляют 2 мл раствора 5 г/л α-нафтола Р в 1 М растворе натрия гидроксида и нагревают на водяной бане в течение 1 мин; появляется слабо-желтое окрашивание.

Е. Субстанция дает реакции на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S, выдержанный в защищенном от света месте при температуре 20 °С в течение 24 ч, по степени опалесценции не должен превышать суспензию сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения 3 шкалы наиболее подходящего цвета.

рН (2.2.3). От 4.5 до 7.0. Измеряют рН раствора S.

Метанол. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 1.00 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения. 12.0 мг метанола Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером (1.5-2.0) м х (2-4) мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р с размером частиц (150-180) мкм;
- газ-носитель азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя от 30 до 40 мл/мин;
- температура колонки от 120 до 140 °С;
- температура блока ввода проб и детектора не менее чем на 50 °С выше температуры колонки.

Попеременно хроматографируют подходящие объемы испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика метанола не должна превышать площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения (0.3 %).

Стрептомицин В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в свежеприготовленной смеси *кислота серная Р - метанол Р* (3:97) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, холодильник промывают *метанолом Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл (раствор 10 г/л).

Раствор сравнения. 36 мг *маннозы Р* растворяют в свежеприготовленной смеси *кислота серная Р - метанол Р* (3:97) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл. Нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, холодильник промывают *метанолом Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объема 50 мл (раствор 0.3 г/л, в пересчете на стрептомицин В; 1 мг *маннозы Р* соответствует 4.13 мг стрептомицину В).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (3 мкг стрептомицина В) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру со смесью растворителей *кислота уксусная ледяная Р - метанол Р - толуол Р* (25:25:50). Когда фронт растворителей пройдет от 13 см до 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают свежеприготовленной смесью равных объемов раствора 2 г/л *1,3-дигидрокси-нафталина Р* в 96 % спирте *Р* и раствора 20 % (об/об) *кислоты серной Р*. Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее стрептомицину В, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (3.0 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 7.0 %. 1.000 г субстанции сушат над *фосфора(V) оксидом Р* при температуре 60 °С и давлении не более 0.1 кПа в течение 24 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Сульфаты (2.4.13). От 18.0 % до 21.5 % *сульфата (SO₄²⁻)* в пересчете на безводное вещество. 0.250 г субстанции растворяют в 100 мл *воды Р* и доводят рН раствора до 11 *раствором аммиака концентрированным Р*. К полученному раствору прибавляют 10.0 мл 0.1 М раствора *бария хлорида*, около 0.5 мг *фталеинового пурпурового Р* и титруют 0.1 М раствором *натрия эдетата*, добавляя 50 мл 96 % спирта *Р*, когда окрашивание раствора начнет изменяться, продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания.

1 мл 0.1 М раствора *натрия эдетата* соответствует 9.606 мг *сульфата (SO₄²⁻)*.

Колориметрическое определение. Субстанцию и СО ГФ РК *стрептомицина сульфата* отдельно сушат над *фосфора(V) оксидом Р* при температуре 60 °С и давлении не более 0.1 кПа в течение 24 ч. 0.100 г высушенной субстанции растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл (испытуемый раствор). Аналогично испытуемому раствору готовят раствор сравнения, используя 0.100 г высушенного СО ГФ РК *стрептомицина сульфата*.

В две мерные колбы помещают по 5.0 мл испытуемого раствора и раствора сравнения, в третью колбу помещают 5 мл *воды Р*. К содержимому каждой колбы прибавляют по 5.0 мл 0.2 М раствора *натрия гидроксида* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Затем охлаждают на ледяной бане в течение 5 мин. Добавляют по 3 мг раствора 15 г/л *железа(III) аммония сульфата Р* в 0.5 М растворе *кислоты серной*, доводят объем растворов *водой Р* до 25.0 мл и перемешивают. Оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов измеряют точно через 20 мин после добавления раствора *железа(III) аммония сульфата* в кювете с толщиной слоя 2 см в максимуме поглощения при длине волны 525 нм. В качестве компенсационного используют раствор, приготовленный из 5 мл *воды Р*. Оптическая плотность испытуемого раствора должна быть не менее 90.0 % от оптической плотности раствора сравнения.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят микробиологическим методом (2.7.2).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном, воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- название и количество добавленного стабилизатора;
- субстанция стерильная;
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.



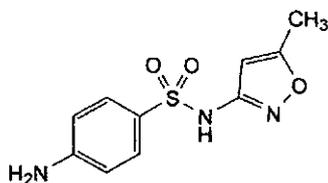
1 ЕД соответствует 1 мкг стрептомицина.

Депрессорные вещества (2.6.11). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, она должна выдерживать испытание на депрессорные вещества. Вводят на 1 кг массы кошки 0.2 мл раствора, содержащего 5 мг субстанции в воде для инъекций Р.

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ

Sulfamethoxazolum

SULFAMETHOXAZOLE



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

$M, 253.5$

Сульфаметоксазол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-Амино-*N*-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных растворах натрия гидроксида и разбавленных кислотах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 169 °С до 172 °С.

В. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК сульфаметоксазола.

С. Определение проводят методом тонкослойной

хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄Р.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в 3 мл смеси раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р (2:48) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл.

Раствор сравнения. 20 мг сульфаметоксазола СО ГФ РК растворяют в 3 мл смеси раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р (2:48) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака разбавленный Р1 - вода Р - нитрометан Р - диоксан Р (3:5:41:51). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

Д. Около 5 мг субстанции растворяют в 10 мл 1 М кислоты хлороводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в смеси 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 5 мл воды Р. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₅, BY₅ или GY₅.

Кислотность. 1.25 г субстанции тщательно растирают в порошок, прибавляют 25 мл воды Р, нагревают при температуре 70 °С в течение 5 мин, затем охлаждают на ледяной бане в течение 15 мин и фильтруют. К 20 мл фильтрата добавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего Р1; окраска раствора должна измениться при добавлении не более 0.3 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в 45 мл подвижной фазы, перемешивают на

ультразвуковой бане 10 мин при температуре около 45 °С, охлаждают и доводят мобильной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят мобильной фазой до 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят мобильной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мг испытуемой субстанции и 1 мг СО ГФ РК примеси А сульфаметоксазола растворяют в мобильной фазе и доводят объем мобильной фазой до 10 мл.

Раствор сравнения (с). 1 мг СО ГФ РК примеси F сульфаметоксазола растворяют в мобильной фазе и доводят объем мобильной фазой до 10 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят мобильной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.250 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р2 - раствор 13.6 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого доводят до 6.0 раствором 100 г/л калия гидроксида Р (35:65);
- скорость подвижной фазы 0.9 мл/мин;
- детектирование при длине волны 210 нм;
- температура 30 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков сульфаметоксазола и примеси А сульфаметоксазола не менее 3.5.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (с). Время хроматографирования испытуемого раствора должно быть в 3 раза больше времени удерживания пика сульфаметоксазола.

Время удерживания пика сульфаметоксазола около 10 мин. Относительные времена удерживания примесей должны быть: примесь D - около 0.3, примесь E - около 0.35, примесь F - около 0.45, примесь C - около 0.5, примесь A - около 1.2, примесь B - около 2.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой примеси А, В, С, D, E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); площади других единичных пиков не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей

всех пиков примеси не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.025 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %
Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят по аминному азоту первичной ароматической аминогруппы (2.5.8), используя 0.2000 г субстанции. Конец титрования определяют электрометрически (2.5.8).

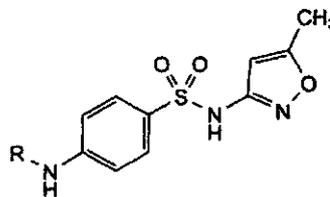
1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита соответствует 25.33 мг C₁₀H₁₁N₃O₃S.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

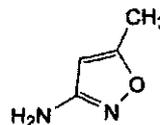
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, E, F.

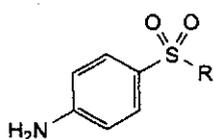


A. R = CO-CH₃; N-[4-[(5-метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]ацетамид,

B. R = SO₂-C₆H₄-лNH₂; 4-[[[4-аминофенил]сульфонил]амино]-N-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид,

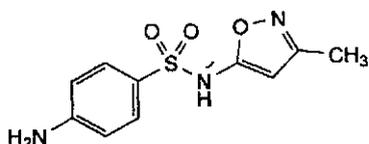


C. 5-метилизоксазол-3-амин,



D. R = OH: 4-аминобензолсульфовая кислота (сульфаниловая кислота),

E. R = NH₂: 4-аминобензолсульфонамид (сульфаниламид),

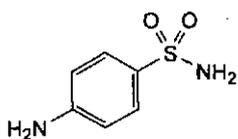


F. 4-амино-N-(3-метилизоксазол-5-ил)бензолсульфонамид.

СУЛЬФАНИЛАМИД

Sulfanilamidum

SULFANILAMIDE



C₆H₈N₂O₂S

M, 172.2

Сульфаниламид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 4-аминобензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллы или тонкий порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте, практически не растворим в метилхлориде. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Температура плавления (2.2.14). От 164.5 °C до 166.0 °C.

V. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК сульфаниламида.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (a), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) такого же размера.

D. Около 5 мг субстанции растворяют в 10 мл 1 M кислоты хлороводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, доводят тем же растворителем до объема 50 мл. Полученный раствор нагревают при температуре 70 °C около 5 мин, охлаждают на ледяной бане около 15 мин и фильтруют.

Кислотность. К 20 мл раствора S прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего P1; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.2 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F₂₅₄ P.

Испытуемый раствор (a). 20 мг субстанции растворяют в 3 мл смеси раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:48) и доводят той же смесью растворителей до объема 5 мл.

Испытуемый раствор (b). 0.10 г субстанции растворяют в 0.5 мл раствора аммиака концентрированного P и доводят метанолом P до объема 5 мл. Если раствор непрозрачный, слегка нагревают до полного растворения.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО ГФ РК сульфаниламида растворяют в 3 мл смеси раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:48) и доводят той же смесью растворителей до объема 5 мл.

Раствор сравнения (b). 1.25 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:48) до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 20 мг субстанции и 20 мг СО ГФ РК сульфамеразина растворяют в 3 мл смеси раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:48) и доводят той же смесью растворителей до объема 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки

наносят 5 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (20 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (20 мкг сульфаниламида и 20 мкг сульфамеразина) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака разбавленный Р1 - вода Р - нитрометан Р - диоксан Р (3:5:40:50)*. Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, ее вынимают, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) любое пятно, кроме основного не должно превышать по интенсивности поглощения пятно на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.000 г субстанции, высушенной в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят из 0.140 г субстанции в соответствии с указаниями в разделе «Определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу» (2.5.8), определяя конечную точку электрометрически.

1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита соответствует 17.22 мг C₈H₉N₂O₃S.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

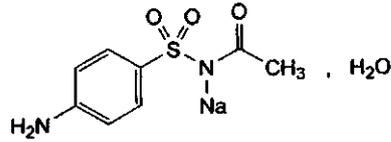


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

СУЛЬФАЦЕТАМИД НАТРИЯ

Sulfacetamidum natricum

SULFACETAMIDE SODIUM



C₈H₉N₂NaO₃S, H₂O

M, 254.2

Сульфациетамид натрия содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % натрия *N*-[[4-аминофенил]сульфонил]ацетамида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, F.

Вторая идентификация: А, С, D, E, F.

А. 0.1 г субстанции растворяют в фосфатном буферном растворе с рН 7.0 Р и доводят объем раствора тем же буферным раствором до 100.0 мл. 1 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором с рН 7.0 Р до объема 100.0 мл.

Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм (2.2.25) должен иметь максимум при длине волны 255 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 660 до 720 в пересчете на безводную субстанцию.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК сульфациетамида натриевой соли.

С. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 6 мл кислоты уксусной разбавленной Р и фильтруют. Полученный осадок промывают небольшим количеством воды Р и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 4 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка должна быть от 181 °С до 185 °С.

Д. 0.1 г остатка, полученного при испытании «Идентификация С», растворяют в 5 мл 96 % спирта этилового Р, прибавляют 0.2 мл кислоты серной Р

и нагревают; появляется характерный запах этилацетата.

Е. 1 мг остатка полученного при испытании «Идентификация С», растворяют при нагревании в 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1) с образованием осадка оранжево-красного цвета.

Ф. Раствор S дает характерную реакцию на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.25 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY₄.

pH (2.2.3). От 8.0 до 9.5. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель HF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 1.5 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл.

Раствор сравнения (a). 5 мг сульфаниламида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл раствора сравнения (a) доводят водой Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (c). 5 мг сульфаниламида Р растворяют в 10 мл испытуемого раствора.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (2.5 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (1.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2.5 мкг сульфаниламида и 500 мкг сульфацетамида натриевой соли) раствора сравнения (c).

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный Р -

этанол Р - вода Р - бутанол Р (10:25:25:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида Р2. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %), при этом только одно пятно может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.2 % (200 млн⁻¹). 2.5 г субстанции растворяют в дистиллированной воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл, прибавляют 25 мл кислоты уксусной разбавленной Р, встряхивают в течение 30 мин и фильтруют. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 12 мл фильтрата, полученного при испытании «Сульфаты», должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). От 6.0 % до 8.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в смеси вода Р - кислота хлороводородная разбавленная Р (50:20), раствор охлаждают на ледяной бане. Определение проводят в соответствии с указаниями в статье «Определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу» (2.5.8). Конечную точку титрования определяют электрометрически.

1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита соответствует 23.62 мг C₈H₉N₂NaO₃S.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

Т

ТАЛЬК

Talcum

TALC

Тальк представляет собой порошок гидратированного магния силиката натурального происхождения. Чистый тальк имеет формулу $[Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2]$, M_r 379,3. Он содержит разнообразный состав связанных минералов, среди которых преобладают хлориты (гидратированные алюминия и магния силикаты), магнезиты (магния карбонат), кальциты (кальция карбонат) и доломиты (кальция и магния карбонаты).

ПРОИЗВОДСТВО

Тальк получают из отложений с известным содержанием связанного асбеста, непригодного для применения в фармации. При производстве талька для подтверждения отсутствия асбеста важным является проведение испытаний на амфиболы и серпентины, указывающие на очистку продукта. Присутствие амфиболов и серпентинов обнаруживают методами рентгеновской дифрактометрии или инфракрасной спектрофотометрии (см. А и В). При обнаружении характерных морфологических критериев асбеста исследование проводят подходящими методами оптической микроскопии. Исследуют присутствие тремолитового асбеста или крисотила, в соответствии с нижеприведенными методиками.

А. Наличие в инфракрасном спектре поглощения (2.2.24) субстанции, полученном в дисках с калия бромидом *P*, полосы поглощения при $758 \pm 1 \text{ см}^{-1}$ в области от 740 см^{-1} до 760 см^{-1} указывает на присутствие тремолита или хлорита. Если полоса абсорбции остается после сжигания субстанции (при температуре $850 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин), это указывает на присутствие тремолита. В области от 600 см^{-1} до 650 см^{-1} любая полоса поглощения или плечо указывают на присутствие серпентинов.

В. Исследуют субстанцию методом рентгеновской дифрактометрии в следующих условиях:

- Cu K α монохроматического излучения 40 кВ от 24 мА до 30 мА,
- случайное расщепление: 1° ,
- определяемое расщепление: 0.2° ,
- скорость гониометра $1/10^\circ 2\theta/\text{мин}$,
- сканируемая область от 10° до $13^\circ 2\theta$ и от 24° до $26^\circ 2\theta$,

- испытуемый образец не ориентирован.

Переносят образец в держатель для образцов, упаковывают и накрывают поверхность покровным микроскопическим стеклом.

Записывают дифрактограммы. Присутствие амфиболов определяют по дифракционному пику при $10.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$, присутствие серпентинов определяют по пикам дифракции при $24.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ и $12.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

Если одним из двух методов определяют амфиболы и (или) серпентины, то характер асбеста определяют подходящим методом оптической микроскопии.

Присутствие асбеста определяют методом оптической микроскопии в следующих подходящих условиях:

- отношение областей длины и ширины от 20:1 до 100:1 или высоты для волокон длиной более 5 мкм.
- способность к расщеплению на очень тонкие волокна; если 2 или более расщеплений, то определяют по 4 следующим критериям:
 - попадают параллельные волокна в узлах,
 - волокна в узлах изношены,
 - волокна в форме иглы,
 - спутанная масса отдельных волокон и (или) волокна имеют кривизну.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый легкий однородный порошок, жирный на ощупь (не колючий), практически не растворим в воде, в этаноле и в разбавленных растворах кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках с калия бромидом, показывает полосы поглощения при $3677 \pm 2 \text{ см}^{-1}$, $1018 \pm 2 \text{ см}^{-1}$ и $669 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В. В платиновый тигель помещают смесь 0.2 г натрия карбоната безводного *P* и 2.0 г калия карбоната *P*, сплавляют с 0.1 г субстанции. Затем охлаждают и переносят сплав в выпарительную чашку при помощи 50 мл горячей воды *P*. Прибавляют кислоту хлороводородную *P* до исчезновения пузырей. Прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной *P* и выпаривают на водяной бане досуха, затем

охлаждают, прибавляют 20 мл воды *P*, нагревают до кипения и фильтруют (остаток используют для идентификации теста *C*). К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл раствора аммиака *P* и 1 мл раствора аммония хлорида *P* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата *P*; образуется белый кристаллический осадок.

C. Остаток, полученный при проведении идентификации теста *B*, дает характерную реакцию на силикаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 10.0 г субстанции помещают в коническую колбу с обратным холодильником, прибавляют постепенно 50 мл 0.5 *M* кислоты хлороводородной *P*, перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают, переносят смесь и нерастворенный материал в стакан. Фильтруют надосадочную жидкость через бумажный фильтр в мерную колбу, по возможности удерживая нерастворенный материал в стакане. Промывают остаток и стакан тремя порциями по 10 мл горячей воды *P*. Промывают фильтр 15 мл горячей воды *P*, затем фильтрат охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор S2. 0.5 г субстанции помещают в политетрафторэтиленовую чашку вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной *P*, 5 мл кислоты азотной, свободной от свинца, *P* и 5 мл кислоты хлорной *P*. Осторожно перемешивают с 35 мл кислоты фтороводородной *P* и медленно упаривают досуха на горячей плитке. К остатку прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной *P*, покрывают часовым стеклом, нагревают до кипения и охлаждают. Промывают часовое стекло и чашку водой *P*. Промывные воды переносят в мерную колбу, вновь промывают чашку водой *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

pH (2.2.3). От 7.0 до 9.0. Измеряют pH фильтрата, полученного при испытании «Водорастворимые примеси», через 1 мин после того, как погружают электрод.

Водорастворимые примеси. Не более 0.2 %. К 10.0 г субстанции прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем охлаждают, фильтруют через бумажный фильтр и доводят объем раствора водой *P*, свободной от углерода диоксида, *P* до 50.0 мл. 25.0 мл фильтрата упаривают досуха при температуре 105 °С в течение 1 ч. Остаток не должен быть более 10 мг.

Алюминий. Не более 2.0 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. К 5.0 мл раствора *S2* прибавляют 10 мл раствора 25.34 г/л цезия хлорида *P*, 10.0 мл кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Растворы сравнения. В 4 одинаковые мерные колбы, содержащие по 10.0 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл раствора 25.34 г/л цезия хлорида *P*, прибавляют соответственно 5.0 мл, 10.0 мл, 15.0 мл и 20.0 мл стандартного раствора алюминия (100 млн⁻¹ Al³⁺) и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 309.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым алюминиевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Кальций. Не более 0.9 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. К 5.0 мл раствора *S2* прибавляют 10.0 мл кислоты хлороводородной *P*, 10 мл раствора лантана хлорида *P*, доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Растворы сравнения. В 4 одинаковые мерные колбы, содержащие по 10.0 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл раствора лантана хлорида *P*, прибавляют соответственно 1.0 мл, 2.0 мл, 3.0 мл и 4.0 мл стандартного раствора кальция (100 млн⁻¹ Ca²⁺) и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 422.7 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кальциевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Железо. Не более 0.25 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. К 2.5 мл раствора *S1* прибавляют 50.0 мл 0.5 *M* кислоты хлороводородной *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Растворы сравнения. В 4 одинаковые мерные колбы, содержащие по 50.0 мл 0.5 *M* кислоты хлороводородной *P*, прибавляют соответственно 2.0 мл, 2.5 мл, 3.0 мл и 4.0 мл стандартного раствора железа (250 млн⁻¹ Fe³⁺) и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 248.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Коррекцию фона проводят с помощью дейтериевой лампы.

Свинец. Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). Определение

проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. Раствор S1.

Раствор сравнения. В 4 одинаковые мерные колбы, содержащие по 50.0 мл 0.5 М кислоты хлороводородной Р, прибавляют соответственно 5.0 мл, 7.5 мл, 10.0 мл и 12.5 мл стандартного раствора свинца ($10 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 217.0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Магний. От 17.0 % до 19.5 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод 1).

Испытуемый раствор. 0.5 мл раствора S2 доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 4.0 мл полученного раствора прибавляют 10.0 мл кислоты хлороводородной Р, 10 мл раствора лантана хлорида Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Растворы сравнения. В 4 одинаковые мерные колбы, содержащие 10.0 мл кислоты хлороводородной Р и 10 мл раствора лантана хлорида Р, прибавляют соответственно 2.5 мл, 3.0 мл, 4.0 мл и 5.0 мл стандартного раствора магния ($10 \text{ млн}^{-1} \text{ Mg}^{2+}$) и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 285.2 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым магниевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Остаток при прокаливании. Не более 7.0 %. 1.0 г субстанции сжигают при температуре от 1050 °С до 1100 °С до постоянной массы.

Микробиологическая чистота (2.6.12). Если субстанция предназначена для наружного применения, в 1 г допускается наличие не более 10^2 микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно). Если субстанция предназначена для орального применения, в 1 г допускается наличие аэробных бактерий не более 10^3 и грибов не более 10^2 .

Маркировка. Должна содержать информацию о пригодности субстанции для орального или наружного применения.



Степень белизны. Не менее 0.9.

Потеря в массе при высушивании (2.4.2).

1.0 г субстанции сушат при температуре 180 °С в течение 1 ч. Потеря в массе не должна превышать 0.5 %.

Потеря в массе при прокаливании.

1.0 г субстанции помещают в фарфоровый тигель и постепенно нагревают до температуры 850 °С, затем выдерживают при этой температуре в течение 1 ч, охлаждают и взвешивают. Потеря в массе при прокаливании не должна превышать 5.0 %.

Вещества, растворимые в кислоте хлороводородной.

1.5 г субстанции помещают в химический стакан, смачивают 3 мл 96 % спирта Р, прибавляют 30 мл 30 г/л кислоты хлороводородной, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 15 мин. Фильтруют через фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Стакан и фильтр с остатком промывают горячей водой Р, собирая промывные воды в ту же колбу. Раствор охлаждают, объем раствора доводят водой Р до метки и перемешивают (допускается фильтрование под вакуумом).

25 мл раствора помещают в фарфоровую или кварцевую чашу, прокаленную до постоянной массы при температуре от 800 °С до 850 °С, упаривают, прокаливают при температуре от 800 °С до 850 °С до постоянной массы и взвешивают. Содержание веществ, растворимых в кислоте хлороводородной должно быть не более 1 %.

Железо, растворимое в воде. К 20 мл раствора, полученного в разделе «Водорастворимые примеси» прибавляют 20 мл раствора 300 г/л кислоты сульфациловой и 2 мл раствора аммиака Р, через 5 мин не должно наблюдаться окрашивания раствора в желто-зеленый цвет.

Тяжелые металлы (2.4.2). Не более 0.001 %.

Мышьяк (2.4.2). Не более 0.0005 %.

Микробиологическая чистота. Не допускаются наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

ТВЕРДЫЙ ЖИР

Adeps solidus

HARD FAT

Твердый жир содержит смесь триглицеридов, диглицеридов и моноглицеридов, которые могут быть получены этерификацией жирных кислот природного происхождения с глицерином или переэтерификацией природных жиров. Каждый тип твердого жира характеризуется своими номинальными значениями

температуры плавления, гидроксильного числа и числа омыления. Твердый жир не содержит добавок.

СВОЙСТВА

Описание. Хрупкая воскообразная масса белого или почти белого цвета. При нагревании до температуры 50 °С плавится с образованием бесцветной или слегка желтоватой жидкости.

Растворимость. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле безводном.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 1.0 г субстанции растворяют в этиленхлориде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей эфир P - этиленхлорид P (10:90). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в камере, насыщенной парами йода, до появления пятен.

Хроматограмму просматривают при дневном свете. На хроматограмме должно обнаруживаться пятно с R_f около 0.6, соответствующее триглицеридам (R_{st} 1), и пятна, соответствующие 1,3-диглицеридам (R_{st} 0.5) и 1,2-диглицеридам (R_{st} 0.3), возможно обнаружение пятна, соответствующего 1-моноглицеридам (R_{st} 0.05).

ИСПЫТАНИЯ

Щелочные примеси. 2.00 г субстанции растворяют в смеси растворителей, содержащей 1.5 мл 96 % спирта P и 3.0 мл эфира P, прибавляют 0.05 мл раствора бромфенолового синего P; желтое окрашивание должно появиться при прибавлении не более 0.15 мл 0.01 M кислоты хлороводородной.

Температура плавления (2.2.15). От 30 °С до 45 °С. Температура плавления не должна отличаться более чем на 2 °С от номинального значения. Субстанцию расплавляют, заполняют капилляр и выдерживают при температуре ниже 10 °С в течение 24 ч.

Кислотное число (2.5.1). Не более 0.5. 5.0 г субстанции растворяют в описанной смеси растворителей.

Гидроксильное число (2.5.3, метод A). Не бо-

лее 50. Значение гидроксильного числа не должно отличаться от номинального значения более чем на 5 единиц. Если номинальное значение гидроксильного числа меньше 5, гидроксильное число должно быть не более 5.

Йодное число (2.5.4). Не более 3.

Перекисное число (2.5.5). Не более 3.

Число омыления (2.5.6). От 210 до 260. Определение проводят из 2.0 г субстанции. Число омыления не должно отличаться более чем на 5 % от номинального значения числа омыления.

Неомыляющиеся вещества (2.5.7). Не более 0.6 %. Определение проводят из 5.0 г субстанции.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Общая зола (2.4.16). Не более 0.05 %. Определение проводят из 2.00 г субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В прохладном защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- номинальное значение температуры плавления,
- номинальное значение гидроксильного числа,
- номинальное значение числа омыления.



ИСПЫТАНИЯ

1-Моноглицериды. Не более 5 % в пересчете на моноглицеростеарат. 10.000 г субстанции помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлороформа P, перемешивают до растворения, затем прибавляют 25 мл раствора 20 г/л кислоты лимонной P и тщательно взбалтывают в течение 1 мин. После разделения слоев верхний (водный) слой отделяют, нижний (хлороформный) слой промывают 2 порциями по 25 мл воды P. В случае образования эмульсии, хлороформный слой промывают 2 порциями по 25 мл раствора 20 г/л кислоты лимонной P. Хлороформный слой переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлороформом P до метки. 10.0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу со стеклянной притертой пробкой вместимостью

100 мл, прибавляют 10.0 мл раствора йодной и уксусной кислоты Р, закрывают пробкой, тщательно перемешивают и выдерживают в течении 30 мин в защищенном от света месте. Затем прибавляют 4 мл раствора калия йодида Р, колбу закрывают пробкой, взбалтывают и точно через 1 мин прибавляют 10 мл воды Р. Выделившийся йод титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата до соломенно-желтого окрашивания, после чего прибавляют 2 мл раствора крахмала Р и продолжают титрование при сильном взбалтывании до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт с 10.0 мл хлороформа Р и 10.0 мл раствора йодной и уксусной кислоты Р.

Содержание 1-моноглицеридов (X) в субстанции в пересчете на моноглицеростеарат в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \cdot K \cdot 0.0179 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 10} = \frac{(V_2 - V_1) \cdot K \cdot 179}{m}$$

где:

0.0179 - количество моноглицеростеарата, соответствующее 1 мл 0.1 М раствора натрия тиосульфата Р, в граммах;

V_1 - объем 0.1 М раствора натрия тиосульфата Р, израсходованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

V_2 - объем 0.1 М раствора натрия тиосульфата Р, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

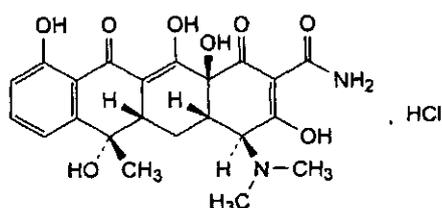
K - поправочный коэффициент к молярности 0.1 М раствора натрия тиосульфата Р;

m - масса навеска субстанции в граммах.

ТЕТРАЦИКЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Tetracyclini hydrochloridum

TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$

M, 480.9

Тетрациклина гидрохлорид содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-

6-метил-1,11-диоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидротетрацен-2-карбоксамид гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтого цвета.

Растворимость. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в ацетоне.

Растворяется в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Водные растворы при стоянии мутнеют вследствие образования осадка тетрациклина.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля октадецилсилильного F_{254} Р.

Испытуемый раствор. 5 мг субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг СО ГФ РК тетрациклина гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК тетрациклина гидрохлорида, 5 мг СО ГФ РК демеклоциклина гидрохлорида и 5 мг СО ГФ РК окситетрациклина гидрохлорида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетонитрил Р - метанол Р - раствор 63 г/л кислоты щавелевой Р, значение рН которого предварительно доведено раствором аммиака концентрированным Р до 2 (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 3/4 высоты пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются три четко разделенных пятна.

B. К 2 мг субстанции прибавляют 5 мл кислоты серной Р; появляется фиолетово-красное окраши-

вание. Раствор приливают к 2.5 мл воды *P*; окраска становится желтой.

C. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 1.8 до 2.8. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 240 ° до - 255 ° в пересчете на сухое вещество. 0.250 г субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг *СО* *ГФ* *РК* тетрациклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 15.0 мг *СО* *ГФ* *РК* 4-эпитетрациклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мг *СО* *ГФ* *РК* ангидротетрациклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 10.0 мг *СО* *ГФ* *РК* 4-эпиангидротетрациклина гидрохлорида растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (е). 1.0 мл раствора сравнения (а), 2.0 мл раствора сравнения (b) и 5.0 мл раствора сравнения (d) смешивают и доводят объем раствора 0.01 М кислотой хлороводородной до 25.0 мл.

Раствор сравнения (f). 20.0 мл раствора сравнения (b), 10.0 мл раствора сравнения (с) и 5.0 мл раствора сравнения (d) смешивают и доводят объем раствора 0.01 М кислотой хлороводородной до 200.0 мл.

Раствор сравнения (g). 1.0 мл раствора сравнения (с) доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная

сополимером стиролдвинилбензола *P* с размером частиц 8 мкм;

- подвижная фаза: 80.0 г 2-метил-2-пропанола *P* с помощью 200 мл воды *P* помещают в мерную колбу вместимостью 1 л; прибавляют 100 мл раствора 35 г/л дикалия гидрофосфата *P*, значение pH которого доведено кислотой фосфорной разбавленной *P* до 9.0, 200 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P*, значение pH которого доведено раствором натрия гидроксида разбавленным *P* до 9.0, 10 мл раствора 40 г/л натрия эдетата *P*, значение pH которого доведено раствором натрия гидроксида разбавленным *P* до 9.0; доводят объем раствора водой *P* до 1000.0 мл;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- температура колонки 60 °С;

- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (е) и 20 мкл раствора сравнения (g).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси А (1-й пик) и тетрациклина (2-й пик) на хроматограмме раствора сравнения (е) должен быть не менее 2.5, коэффициент разделения пиков тетрациклина и примеси D (3-й пик) должен быть не менее 8.0; при необходимости регулируют концентрацию 2-метил-2-пропанола в подвижной фазе;

- отношение сигнал-шум для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (g) должно быть не менее 3;

- коэффициент симметрии пика тетрациклина на хроматограмме раствора сравнения (е) должен быть не более 1.25.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (f).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f) (3.0 %); площадь пика примеси В (элюируется сразу после основного пика) не должна превышать 0.5 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (f) (1.5 %); площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f) (0.5 %); площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (f) (0.5 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *C*). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 мл⁻¹). 0.5 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2.5 мл стандартного раствора свинца (10 мл⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32).

Не более 2.0 %. 1.000 г субстанции сушат над *дифосфора пентоксидом P* при температуре 60 °С и давлении не более 670 Па в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.5 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в соответствии с указаниями в разделе «Родственные примеси» со следующим изменением: хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

Вычисляют процентное содержание $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$.

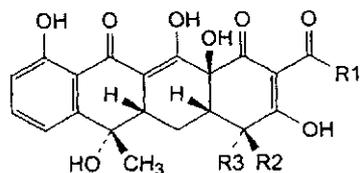
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном, воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

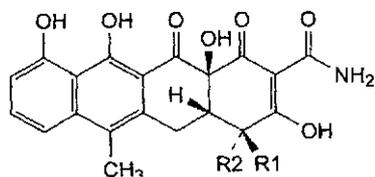
При необходимости указывают:
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ПРИМЕСИ



A. R1 = NH₂, R2 = H, R3 = N(CH₃)₂: (4*R*, 4*aS*, 5*aS*, 6*S*, 12*aS*)-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпитетрациклин),

B. R1 = CH₃, R2 = N(CH₃)₂, R3 = H: (4*S*, 4*aS*, 5*aS*, 6*S*, 12*aS*)-2-ацетил-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12*a*-пентагидрокси-6-метил-4*a*,5*a*,6,12*a*-тетрагидротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-дион (2-ацетил-2-декарбамоилтетрациклин),



C. R1 = N(CH₃)₂, R2 = H: (4*S*, 4*aS*, 12*aS*)-4-(диметиламино)-3,10,11,12*a*-тетрагидрокси-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4*a*,5,12,12*a*-гексагидротетрацен-2-карбоксамид (ангидротетрациклин),

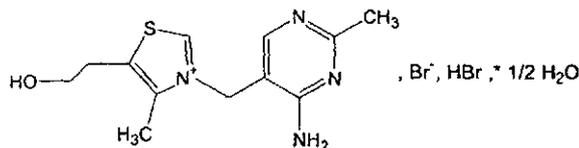
D. R1 = H, R2 = N(CH₃)₂: (4*R*, 4*aS*, 12*aS*)-4-(диметиламино)-3,10,11,12*a*-тетрагидрокси-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4*a*,5,12,12*a*-гексагидротетрацен-2-карбоксамид (4-эпиангидротетрациклин).



ТИАМИНА ГИДРОБРОМИД

Thiamini hydrobromidum

THIAMINE HYDROBROMIDE



$C_{12}H_{18}Br_2N_4OS, 1/2 H_2O$

M_r 435.2

$C_{12}H_{18}Br_2N_4OS$

M_r 426.2

Тиамин гидробромид содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % 3-[[4-амино-2-метилпиримидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий бромид гидробромида полугидрата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде, мале растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, C, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы при температуре 100-105 °С, полученный в дисках с калия бромидом *P*, должен соответствовать спектру СО ГФ РК тиамин гидробромида. В случае различия полученных спектров отдельн

растворяют субстанцию и СО ГФ РК тиамин гидробромида Р, упаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

В. Около 20 мг субстанции растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разбавленной Р и 1.6 мл 1 М раствора натрия гидроксида, нагревают на водяной бане в течение 30 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, 10 мл раствора калия феррицианида Р, 10 мл бутанола Р и интенсивно встряхивают в течение 2 мин. В верхнем (спиртовом) слое наблюдается интенсивная светло-голубая флуоресценция, особенно в УФ-свете при длине волны 365 нм. Приведенное выше испытание повторяют, используя 0.9 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 0.2 г натрия сульфита Р вместо 1.6 мл 1 М раствора натрия гидроксида; флуоресценция не наблюдается.

С. Субстанция дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

Д. 50 мг субстанции растворяют в 25 мл воды Р. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной Р, 1 мл раствора хлорамина Р, 1 мл хлороформа Р и интенсивно встряхивают в течение 2 мин; в хлороформном слое появляется желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения 5 шкалы наиболее подходящего цвета.

pH (2.2.3). От 2.7 до 3.4. 3.0 г субстанции растворяют в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Испытание проводят, защищая растворы от действия прямых солнечных лучей.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 20 мг СО ГФ РК 4-метил-5-β-оксиэтилтиазола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 0.5 мл раствора сравнения (c) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (e). 50.0 мг СО ГФ РК тиамин гидробромида растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.5 мл раствора сравнения (b) и 0.5 мл раствора сравнения (c) и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (f). 250.0 мг СО ГФ РК тиамин гидробромида растворяют в 25.0 мл раствора сравнения (b) и доводят раствором сравнения (d) до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 4 мкм;
- подвижная фаза: 0.60 г натрия гексансульфоната Р растворяют в смеси 80 мл ацетонитрила Р, 915 мл воды Р и 5 мл кислоты уксусной безводной Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- температура колонки 30.0 ± 0.1 °С;
- детектирование при длине волны 250 нм.

При хроматографировании в указанных условиях порядок выхода пиков должен быть следующим: 4-метил-5-β-оксиэтилтиазол; 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидин; тиамин гидробромид.

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (f). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина и тиамин гидробромида, 4-метил-5-β-оксиэтилтиазола и 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина составляет не менее 1.5.

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (e). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент симметрии, рассчитанный по пику тиамин гидробромида, должен быть не более 1.5;
- эффективность хроматографической колонки должна быть не менее 1500 теоретических тарелок;

Попеременно хроматографируют 5 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения (е). На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков 4-метил-5-β-оксиэтилтиазола и 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина не должны превышать площади пиков 4-метил-5-β-оксиэтилтиазола и 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина, соответственно, на хроматограмме раствора сравнения (е) (0.2 %). На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков 4-метил-5-β-оксиэтилтиазола и 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина, не должна превышать площади пика тиамин гидробромида на хроматограмме раствора сравнения (е) (0.1 %).

Нитраты. К 0.4 мл раствора S прибавляют 1.6 мл воды P и 2 мл кислоты серной P и охлаждают. На полученный раствор осторожно наслаивают 2 мл свежеприготовленного раствора 80 г/л железа(III) сульфата P в воде, свободной от углерода диоксида, P; на границе раздела двух слоев не должно образовываться коричневое кольцо.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.05 % (500 мл⁻¹). 5 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод B). Не более 10⁻³ % (10 мл⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 мл⁻¹ Pb²⁺) P.

Вода (2.5.12). Не более 5.0 %. Определение проводят из 0.40 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в смеси 5 мл кислоты муравьиной безводной P, прибавляют 65 мл кислоты уксусной безводной P и при перемешивании 10 мл раствора ртути(II) ацетата P. Полученный раствор титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

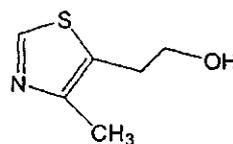
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 21.31 мг C₁₂H₁₈Br₂N₄OS.

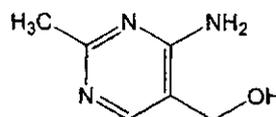
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом неметаллическом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. 4-метил-5-β-оксиэтилтиазол,

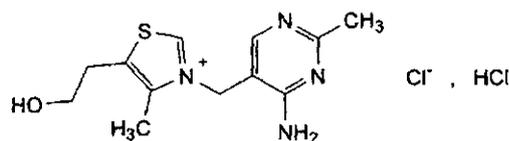


B. 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидин.

ТИАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Thiaini hydrochloridum

THIAMINE HYDROCHLORIDE



C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS

M, 337.3

Тиамин гидрохлорид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 3-[[4-амино-2-метилпиримидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в глицерине, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, C.

Вторая идентификация: B, C.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК тиамин гидрохлорида.

B. Около 20 мг субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разбав-

ленной *P* и 1.6 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида *P*, нагревают на водяной бане в течение 30 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 10 мл раствора калия феррицианида *P*, 10 мл бутанола *P* и интенсивно встряхивают в течение 2 мин. В верхнем (спиртовом) слое наблюдается интенсивная светло-голубая флуоресценция, особенно заметная в УФ-свете при длине волны 365 нм. Приведенное выше испытание повторяют, используя 0.9 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида и 0.2 г натрия сульфита *P* вместо 1.6 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида; флуоресценция не наблюдается.

С. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 2.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 или GY_7 .

pH (2.2.3). От 2.7 до 3.3. 2.5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 10 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Раствор А. Смесь кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* (5:95).

Испытуемый раствор. 0.35 г субстанции растворяют в 15.0 мл раствора *A* и доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг субстанции и 5 мг СО ГФ РК примеси *E* тиамина растворяют в 4 мл раствора *A* и доводят объем водой *P* до 25.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P*, с размером частиц 5 мкм, удельной площадью поверхности 350 м²/г и раз-

мером пор 10 нм;

- подвижная фаза А: 3.764 г/л раствора натрия гексансульфоната *P* с pH 3.1 установленным раствором кислоты фосфорной *P*;

- подвижная фаза В: метанол *P2*;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- температура колонки: 45 °С;

- детектирование при длине волны 248 нм.

Используют следующий градиентный режим:

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0 - 25	90 → 70	10 → 30
25 - 33	70 → 50	30 → 50
33 - 40	50	50
40 - 45	50 → 90	50 → 10

Хроматографируют по 25 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (а) коэффициент разделения пика тиамина и пика примеси *E* составляет не менее 1.6.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика тиамина составляет около 30 мин, относительное время удерживания примеси *A* составляет около 0.3; примеси *B* - около 0.9; примеси *C* - около 1.2.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.4 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.125 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Вода (2.5.12). Не более 5.0 %. Определение проводят из 0.40 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.110 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р и прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной Р. Полученный раствор титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной Р потенциметрически (2.2.20) и завершают титрование в течение двух минут.

Параллельно титруют контрольный раствор.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной Р соответствует 16.86 мг $C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$.

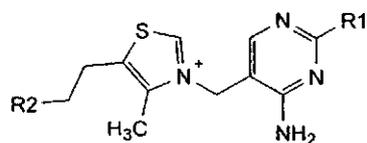
ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С.

Другие обнаруживаемые примеси: D, E, F, G, H.



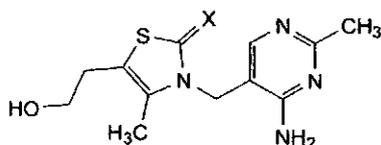
А. R1 = CH₃, R2 = O-SO₃: 3-[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]-4-метил-5-[2-(сульфонатокси)этил]тиазолин(тиамина сульфата эфир),

В. R1 = H, R2 = OH: 3-[[4-аминопириимидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолин (диметилтиамин),

С. R1 = CH₃, R2 = Cl: 3-[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]-5-(2-хлорэтил)-4-метилтиазолин (хлортиамин),

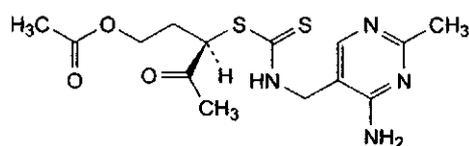
Е. R1 = C₂H₅, R2 = OH: 3-[[4-амино-2-этилпириимидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолин (этилтиамин),

Г. R1 = CH₃, R2 = O-CO-CH₃: 5-[2-(ацетилокси)этил]-3-[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]-4-метилтиазолин (ацетилтиамин),



Д. X = O: 3-[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-2(3H)-он (окситиамин),

Е. X = S: 3-[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-2(3H)-тион (тиокситиамин),



и энантиомер

Н. (3R,S)-3[[[4-амино-2-метилпириимидин-5-ил]метил]тиокарбамил]сульфанил]-4-оксипентил ацетат (кетодитиокарбамат).

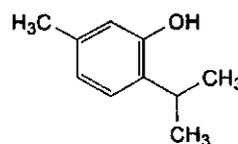


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ТИМОЛ

Thymolum

THYMOL



$C_{10}H_{14}O$

M_r 150.2

Тимол представляет собой 5-метил-2-(метилэтил)фенол.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, легко растворим в эфирных и жирных маслах, умеренно растворим в глицерине.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, Д.

А. Температура плавления (2.2.14). От 48 °С до 52 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК тимолола.

С. 0.2 г субстанции растворяют при нагревании в 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, прибавляют 0.2 мл хлороформа Р и нагревают на водяной бане; появляется фиолетовое окрашивание.

Д. Около 2 мг субстанции растворяют в 1 мл кислоты уксусной безводной Р, прибавляют 0.15 мл кислоты серной Р и 0.05 мл кислоты азотной Р; появляется сине-зеленое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в 10 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения IV.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения R₆.

Кислотность. 1.0 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл воды Р, кипятят до полного растворения, охлаждают, закрывают колбу и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Затем к полученному раствору добавляют несколько кристаллов субстанции для начала кристаллизации, интенсивно встряхивают в течение 1 мин и фильтруют. К 5 мл фильтрата добавляют 0.05 мл раствора метилового красного Р и 0.05 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; раствор должен быть желтым.

Родственные примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1 мл испытуемого раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (а) доводят 96 % спиртом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мл раствора сравнения (b) доводят 96 % спиртом Р до объема 10 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная или стальная размером 4 м x 2 мм, заполненная диатомитом для газовой хроматографии Р с нанесенным слоем, подходящим

для разделения свободных жирных кислот;

- газ-носитель азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя 30 мл/мин;

- температура колонки 80 °С;

- температура блока ввода проб 250 °С и детектора 300 °С.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а), раствора сравнения (b), раствора сравнения (с). Через 2 мин после введения проб повышают температуру колонки со скоростью 8 °С/мин до 240 °С и выдерживают эту температуру в течение 15 мин. Хроматографическая система считается пригодной, если отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 5.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

Сухой остаток. 2.00 г субстанции выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 1.0 мг (0.05 %).

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Субстанция содержит не менее 99.0 % 5-метил-2-(метилэтил)фенола.

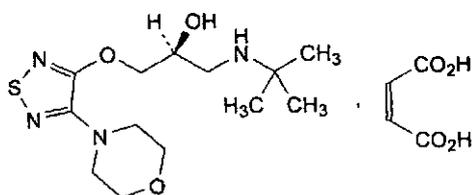
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.500 г субстанции растворяют в 5.0 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 0.5 г калия бромиды Р, 45 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и, интенсивно взбалтывая, титруют 0.02 М раствором калия бромата до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0.3 мл раствора 1 г/л метилового оранжевого Р в начале титрования и 0.2 мл того же раствора перед концом титрования.

1 мл 0.02 М раствора калия бромата соответствует 0.004506 г C₁₀H₁₄O.

ТИМОЛОЛА МАЛЕАТ*Timololi maleas*

TIMOLOL MALEATE

 $C_{17}H_{28}N_4O_7S$ M_r 432.5

Тимолола малеат содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (2S)-1-[[1,1-диметилэтил)амино]-3-[[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]-окси]пропан-2-ол (Z)-бутендиоата малеата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления около 199 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. 1.000 г субстанции растворяют в 1 М кислоте хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 10.0 мл. Удельное оптическое вращение (2.2.7) раствора от - 5.7 до - 6.2.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК тимолола малеата.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», после обработки парами йода должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. 0.1 г субстанции растворяют в смеси растворителей, состоящей из 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 3 мл воды Р. Экстрагируют 5 мл эфира Р трижды. К 0.1 мл водного слоя прибавляют 10 мг резорцина Р в 3 мл кислоты серной Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Не должно появляться фиолетово-красного окрашивания. Нейтрализуют оставшийся водный слой кис-

лотой серной разбавленной Р и прибавляют 1 мл бромной воды Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин, затем доводят до кипения и охлаждают. К 0.2 мл полученного раствора прибавляют раствор 10 мг резорцина Р в 3 мл кислоты серной Р. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин; появляется фиолетово-красное окрашивание. Прибавляют 0.2 мл 100 г/л раствора калия бромидс Р и нагревают в течение 5 мин на водяной бане; появляется фиолетово-голубое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения В₈.

pH (2.2.3). От 3.8 до 4.3. Измеряют pH раствора S.

Энантиомеры. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытание проводят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. 30.0 мг субстанции растворяют в смеси растворителей метилхлорид Р - 2-пропанол Р (1:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 30 мг СО ГФ РК тимолола малеата растворяют в смеси растворителей метилхлорид Р - 2-пропанол Р (1:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 15.0 мг СО ГФ РК (R)-тимолола малеата растворяют в смеси растворителей метилхлорид Р - 2-пропанол Р (1:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1 мл раствора сравнения (a) доводят до объема 100 мл смесью растворителей метилхлорид Р - 2-пропанол Р (1:3). Смешивают 1 мл полученного раствора с 1 мл раствора сравнения (b).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем OD для хирального разделения Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: смесь растворителей *диэтиламин Р - 2-пропанол Р - гексан Р* (2:40:960);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 297 нм.

При хроматографировании в указанных условиях пик (*R*)-изомера выходит первым.

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность хроматографической системы устанавливают таким образом, чтобы высота основного пика составляла менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют по 5 мкл каждого раствора.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков (*R*)-энантиомера и (*S*)-энантиомера на хроматограмме раствора сравнения (c) составляет не менее 4.0;
- время удерживания основного пика (*S*)-энантиомера на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания пика (*S*)-энантиомера на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика (*R*)-энантиомера не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя *ТСХ* пластинку со слоем силикагеля *GF₂₅₄ Р*.

Испытуемый раствор (a). 0.50 г субстанции растворяют в *метаноле Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят *метанолом Р* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг *СО ГФ РК тимола маалеата Р* растворяют в *метаноле Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мл испытуемого раствора (b) доводят *метанолом Р* до объема 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a) и 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *аммиак концентрированный Р - метанол Р - метилхлорид Р* (1:20:80). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсив-

нее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.4 %). Пятна на старте не учитывают.

Затем помещают пластинку в камеру, насыщенную парами йода, на 2 ч. На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.4 %). Пятна на старте не учитывают.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

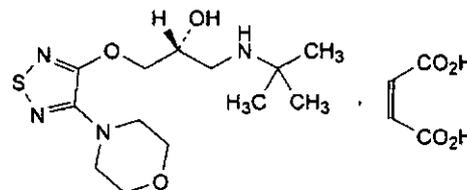
0.350 г субстанции растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 43.25 мг $C_{17}H_{28}N_4O_7S$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. (2*R*)-1-[[1,1-диметилэтил]амино]-3-[[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]пропан-2-ол(Z)-бутендиоат.

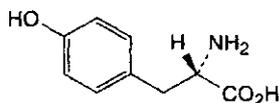


Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

ТИРОЗИН

Tyrosinum

TYROSINE

 $C_9H_{11}NO_3$ M_r 181.2

Тирозин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D, E.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК тирозина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. К около 50 мг субстанции прибавляют 1 мл кислоты азотной разбавленной Р; в течение 15 мин появляется темно-красное окрашивание.

Е. Около 30 мг субстанции растворяют в 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Прибавляют 3 мл свежеприготовленной смеси равных объемов раствора 100 г/л натрия нитрита Р и раствора 0.5 г кислоты сульфаниловой Р в смеси 6 мл кислоты хлороводородной Р1 и 94 мл воды Р; появляется оранжево-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 11.0 до - 12.3 в пересчете на сухое вещество 1.25 г субстанции растворяют в смеси равных объемов кислоты хлороводородной разбавленной Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в растворе аммиака разбавленного Р2 и доводят раствор тем же растворителем до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК тирозина растворяют в 1 мл раствора аммиака разбавленного Р2 и доводят раствор водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК тирозина и 10 мг СО ГФ РК фенилаланина растворяют в 1 мл раствора аммиака разбавленного Р2 и доводят раствор водой Р до объема 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг тирозина и 2 мкг фенилаланина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р1 - пропанол Р (30:70)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенс-

нее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без последующего прибавления кислоты азотной разбавленной Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют при слабом нагревании в 5 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.10 г субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.2 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р. Заменяют магния оксид тяжелый Р 2.0 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетаном Р1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 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 18.12 мг C₉H₁₁NO₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ТИТАНА ДИОКСИД

Titanii dioxidum

TITANIUM DIOXIDE

TiO₂

M_r 79.9

Титана диоксид содержит не менее 98.0 % и не более 100.5 % TiO₂.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде. Не растворяется в разбавленных минеральных кислотах, но медленно растворяется в горячей кислоте серной концентрированной.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция при сильном нагревании окрашивается в бледно-желтый цвет; при охлаждении окрашивание исчезает.

В. К 5 мл раствора S2, приготовленного в разделе «Испытания», прибавляют 0.1 мл раствора пероксида водорода концентрированного Р; появляется оранжево-красное окрашивание.

С. К 5 мл раствора S2 прибавляют 0.5 г цинка Р в гранулах; через 45 мин появляется фиолетово-синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 20.0 г субстанции встряхивают с 30 мл кислоты хлороводородной Р в течение

1 мин, добавляют 100 мл воды дистиллированной *P* и смесь нагревают до кипения. Горячую смесь фильтруют через плотный бумажный фильтр до получения прозрачного фильтрата. Фильтр промывают 60 мл воды дистиллированной *P* и доводят объем полученного фильтрата водой дистиллированной *P* до 200 мл.

Раствор S2. 0.500 г субстанции помещают в колбу с длинным горлышком для сжигания вместимостью 300 мл, смешивают с 5 г натрия сульфата безводного *P*. К полученной смеси добавляют 10 мл воды *P* и перемешивают. Затем добавляют 10 мл кислоты серной *P* и интенсивно кипятят с особой осторожностью до получения прозрачного раствора. Охлаждают и медленно добавляют охлажденную смесь к 30 мл воды *P* и 10 мл кислоты серной *P*, снова охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S2 не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S2 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. 5.0 г субстанции встряхивают с 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* в течение 5 мин и центрифугируют или фильтруют до получения прозрачного раствора. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего *P1*; окрашивание раствора должно измениться при добавлении не более 1.0 мл 0.01 *M* кислоты хлороводородной или 0.01 *M* раствора натрия гидроксида.

Водорастворимые вещества. К 10.0 г субстанции прибавляют раствор 0.5 г аммония сульфата *P* в 150 мл воды *P*, кипятят в течение 5 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой *P* до 200 мл. Смесь фильтруют до получения прозрачного раствора. 100 мл полученного раствора упаривают досуха в предварительно высушенной и взвешенной выпарительной чашке и прокаливают. Масса сухого остатка не должна превышать 25 мг (0.5 %).

Сурьма. Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К 10 мл раствора S2 прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл воды *P*. Полученный раствор, при необходимости, охлаждают до температуры 20 °С и добавляют к нему 0.15 мл раствора натрия нитрита *P*. Через 5 мин добавляют 5 мл раствора 10 г/л гидроксилamina гидрохлорида *P* и 10 мл свежеприготовленного раствора 0.1 г/л родамина *B* *P*. После добавления каждого раствора тщательно перемешивают. Полученную смесь энергично встряхивают с 10.0 мл толуола *P* в течение 1 мин и отстаивают до разделения слоев, а при необходимости центрифугируют в течение 2 мин.

Розовая окраска толуольного слоя не должна быть интенсивнее окраски толуольного слоя раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования смеси 5.0 мл стандартного раствора сурьмы (1 млн⁻¹ Sb⁵⁺) *P*, 10 мл кислоты хлороводородной *P* и 15 мл раствора, содержащего 0.5 г натрия сульфата безводного *P* и 2 мл кислоты серной *P* вместо смеси 10 мл раствора S2, 10 мл кислоты хлороводородной *P* и 10 мл воды *P*.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 5·10⁻⁴ % (5 млн⁻¹). 0.50 г субстанции помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, снабженную термометром, воронкой с краном и трубкой для отвода пара, соединенной с колбой, содержащей 30 мл воды *P*. Прибавляют 50 мл воды *P*, 0.5 г гидразина сульфата *P*, 0.5 г калия бромида *P* и 20 г натрия хлорида *P*. Из воронки по каплям прибавляют 25 мл кислоты серной *P*. Смесь нагревают и поддерживают температуру жидкости от 110 °С до 115 °С в течение 20 мин. Образующийся пар, собирают в колбу с 30 мл воды *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50 мл. 20 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на мышьяк.

Барий. К 10 мл раствора S1 прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. Через 30 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора S1 и 1 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 10 мл раствора S1 доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Железо. Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 8 мл раствора S2 прибавляют 4 мл воды *P*, перемешивают и добавляют 0.05 мл бромной воды *P*. Выдерживают в течение 5 мин и удаляют избыток брома потоком воздуха. К полученному раствору добавляют 3 мл раствора калия тиоционата *P*. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с испытуемым раствором путем использования смеси 4 мл стандартного раствора железа (2 млн⁻¹ Fe³⁺) *P* и 8 мл раствора 200 г/л кислоты серной *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 300 г цинка *P* в гранулах (710) прибавляют 300 мл раствора 20 г/л ртути(II) нитрата *P* и 2 мл кислоты азотной *P*, встряхивают в течение 10 мин и промывают водой *P*. Полученный амальгамированный цинк помещают в стеклянную трубку высотой около 400 мм и диаметром около 20 мм, снаб-

женную краном и пластиной для фильтрации. Через колонку пропускают 100 мл кислоты серной разбавленной Р, затем 100 мл воды Р так, чтобы слой амальгамы всегда был надежно покрыт слоем жидкости. Через колонку медленно, со скоростью около 3 мл/мин, пропускают смесь 100 мл кислоты серной разбавленной Р и 100 мл воды Р, а затем 100 мл воды Р. Элюат собирают в коническую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 50.0 мл раствора 150 г/л железа(III) аммония сульфата Р в смеси кислота серная Р - вода Р (1:3). К полученному раствору добавляют 0.1 мл ферроина Р и сразу титруют 0.1 М раствором аммония церия нитрата до зеленоватого окрашивания (V_1 , мл).

Через колонку медленно, со скоростью 3 мл/мин, пропускают смесь 50 мл кислоты серной разбавленной Р и 50 мл воды Р, затем 20.0 мл раствора S2, смесь 50 мл кислоты серной разбавленной Р и 50 мл воды Р и перед концом 100 мл воды Р. Элюат собирают в коническую колбу вместимостью 500 мл, содержащую 50.0 мл раствора 150 г/л железа(III) аммония сульфата Р в смеси кислота серная Р - вода Р (1:3). Нижний конец колонки промывают водой Р, добавляют 0.1 мл ферроина Р и сразу титруют 0.1 М раствором аммония церия нитрата до зеленоватого окрашивания (V_2 , мл).

Содержание TiO_2 (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{3.99 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

где:

m - масса навески субстанции, взятая для приготовления раствора S2, в граммах.

ТОЗИЛХЛОРАМИД НАТРИЯ

Tosylchloramidum natricum

TOSYLCHLORAMIDE SODIUM



$C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$

M_r , 281.7

Тозилхлорамид натрия содержит не менее 98.0 % и не более 103.0 % натрия *N*-хлор-4-метилбензолсульфонимидата тригидрата.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», окрашивает красную лакмусовую бумагу Р в синий цвет, а затем обесцвечивает ее.

B. К 10 мл раствора S прибавляют 10 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р; образуется белый осадок, который растворяется при нагревании. Полученный горячий раствор фильтруют и охлаждают. Образовавшиеся белые кристаллы, промытые и высушенные при температуре от 100 °С до 105 °С, должны иметь температуру плавления (2.2.14) от 137 °С до 140 °С.

C. 1.0 г субстанции прокаливают, соблюдая меры предосторожности от возгорания. Остаток растворяют в 10 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

D. Раствор, приготовленный для идентификации С дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

E. Раствор, приготовленный для идентификации С дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 8.0 до 10.0. Измеряют pH раствора S.

Ортопроизводные. К 2.0 г субстанции прибавляют 10 мл воды Р, перемешивают, прибавляют 1 г натрия метабисульфита Р и нагревают до кипения. Охлаждают до температуры 0 °С, быстро фильтруют и промывают тремя порциями ледяной воды Р, по 5 мл каждая. Осадок, высушенный над фосфора(V) оксидом Р при давлении, не превышающем 600 Па, должен иметь температуру плавления (2.2.14) не ниже 134 °С.

Остаток, нерастворимый в этаноле. 1.00 г субстанции взбалтывают с 20 мл этанола Р в течение 30 мин и фильтруют через предварительно взвешенный фильтр. Остаток на фильтре промыва-

ют 5 мл этанола *P* и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 20 мг (2 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.125 г субстанции помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 100 мл воды *P*, прибавляют 1.0 г калия йодида *P* и 5 мл кислоты серной разбавленной *P*, выдерживают в течение 3 мин и титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0.1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 14.08 мг $C_{16}H_{25}ClNO_2 \cdot 3H_2O$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте, при температуре от 8 °С до 15 °С.

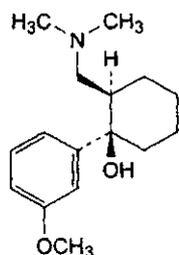


Известны следующие виды монохлораминов: хлорамин Б (натрия N-хлор-4-бензолсульфонимидата тригидрат) $-G_6H_5SO_2N(Na)Cl \cdot 3H_2O$; хлорамин Т (натрия N-хлор-4-метилбензолсульфонимидата тригидрат) $-CH_3C_6H_4SO_2N(Na)Cl \cdot 3H_2O$.

ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИД

Tramadoli hydrochloridum

TRAMADOL HYDROCHLORIDE



и энантиомер, HCl

$C_{16}H_{25}ClNO_2$

M, 299.8

Трамедола гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (1*RS*,2*RS*)-2-[[диметиламино]метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексанола гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, очень мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *B, D*.

Вторая идентификация: *A, C, D*.

A. Температура плавления (2.2.14). От 180 °С до 184 °С.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК трамадола гидрохлорида*.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (*b*), полученной при испытании «Примесь Е», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (*a*).

D. Субстанция дает реакцию (*a*) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Кислотность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 0.2 мл раствора метилового красного *P* и 0.2 мл 0.01 М кислоты хлороводородной; появляется красное окрашивание, переходящее в желтое при прибавлении не более 0.4 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 0.10 до + 0.10. Определение проводят, используя раствор *S*.

Примесь Е. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} *P*, обработанного метанолом *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (*a*) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 25 мг *СО ГФ РК трамадола гидрохлорида* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг *СО ГФ РК примеси*

Е трамадола растворяют в метаноле *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *Р* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг СО ГФ РК примеси *А* трамадола растворяют в 1 мл раствора сравнения (а).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (а), 10 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (б), 10 мкл (50 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (б) и 10 мкл (50 мкг) раствора сравнения (с).

Пластинку насыщают раствором аммиака концентрированным *Р* в течение 20 мин, для чего в одно из двух отделений камеры добавляют подвижную фазу *раствор аммиака концентрированный Р - 2-пропанол Р - толуол Р (1:19:80)*. Пластинку ставят, ориентируя слой силикагеля к середине камеры.

Когда фронт растворителей пройдет 2/3 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, выдерживают в парах йода в течение 1 ч и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно, соответствующее примеси *Е*, не должно превышать по интенсивности и размеру пятно на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.15 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100 мл.

Раствор сравнения (а). 2.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК примеси *А* трамадола растворяют в 4.0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора подвижной фазой до 100 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *Р* - 0.2 мл кисло-

ты трифторуксусной *Р*, разбавленной водой *Р* до объема 100 мл (295:705);

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 270 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (б).

Время хроматографирования должно превышать в 4 раза время удерживания трамадола. Время удерживания пика трамадола должно составлять около 5 мин; относительное время удерживания примеси *А* - около 0.85.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков трамадола и примеси *А* на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 2.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *А* не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.2 %); площадь любого другого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.4 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.02 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) *Р*.

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.000 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

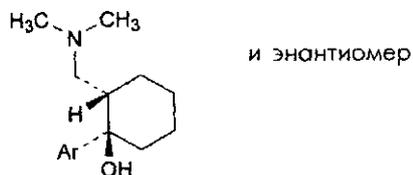
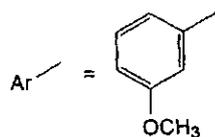
0.180 г субстанции растворяют в 25 мл кислоты уксусной безводной *Р*, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида *Р* и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29.98 мг C₁₆H₂₆ClNO₂.

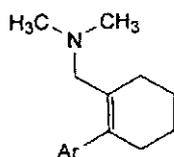
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

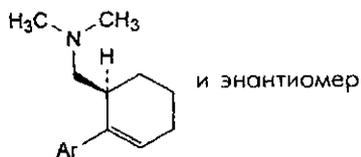
ПРИМЕСИ



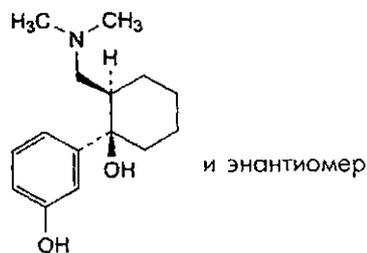
A. (1*RS*,2*SR*)-2-[[диметиламино]метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексанол,



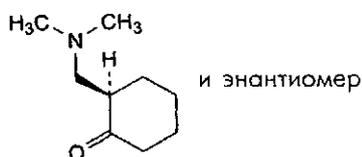
B. [2-(3-метоксифенил)циклогекс-1-энил]-*N,N*-диметилметанамин,



C. (1*RS*)-[2-(3-метоксифенил)циклогекс-2-энил]-*N,N*-диметилметанамин,



D. (1*RS*,2*RS*)-2-[[диметиламино]метил]-1-(3-гидроксифенил)циклогексанол,



E. (2*RS*)-2-[[диметиламино]метил]циклогексанон.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

МАРКИРОВКА

При проведении испытания «Пирогены» вместо «Субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают «Субстанция апиrogenна».

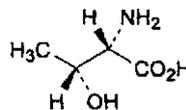
ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

ТРЕОНИН

Threoninum

THREONINE



$C_4H_9NO_3$

M, 119.1

Треонин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % (2*S*,3*R*)-2-амино-3-гидроксибутановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК треонина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. 1 мл раствора 2 г/л субстанции смешивают с 1 мл раствора 20 г/л натрия перйодата Р, прибавляют 0.2 мл пиперидина Р и 0.1 мл раствора 25 г/л натрия нитропруссиды Р; появляется голубое окрашивание, через несколько минут переходящее в желтое.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 5.0 до 6.5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 27.6 до - 29.0 в пересчете на сухое вещество. 1.50 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в кислоте хлороводородной разбавленной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК треонина растворяют в 1 % кислоте хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят водой Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК треонина и 10 мг СО ГФ РК пролина растворяют в 1 % кислоте хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг треонина и 2 мкг пролина) раствора сравнения (c). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 10 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод B). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.10 г субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.2 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонам Р1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор срав-

нения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца ($10 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 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 11.91 мг $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



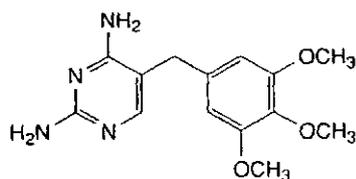
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ТРИМЕТОПРИМ

Trimethoprimum

TRIMETHOPRIM



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$

М, 290.3

Триметоприм содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2,4-диамина в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 199 °С до 203 °С.

В. Около 20 мг субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 10.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 287 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 240 до 250.

С. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК триметоприма.

Д. Около 25 мг субстанции растворяют, нагревая при необходимости, в 5 мл 0.005 М раствора кислоты серной и добавляют 2 мл раствора 16 г/г: калия перманганата Р в 0.1 М растворе натрия гидроксида. Полученный раствор нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 0.4 мг формальдегида Р, перемешивают, прибавляют 1 мл 0.5 М раствора кислоты серной и перемешивают. Полученный раствор снова нагревают до кипения, затем охлаждают и фильтруют. К фильтрату добавляют 2 мл метилхлорида Р и интенсивно встряхивают; органический слой в УФ-свете при длине волны 365 нм имеет зеленую флуоресценцию.

ИСПЫТАНИЯ

Цветность раствора (2.2.2, метод II). 0.5 г субстанции растворяют в 10 мл смеси вода Р - метанол Р - метилхлорид Р (1:4.5:5). Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Родственные примеси.

А. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК триметопри-ма и 2.5 мг СО ГФ РК примеси Е триметопри-ма растворяют в подвижной фазе и доводят объ-ем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих усло-виях:

- колонка размером 0.250 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, дезактивирован-ным по отношению к основанию, для хроматогра-фии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - раствор 1.4 г/л натрия перхлората Р, рН которого доводят до 3.6 кислотой фосфорной Р, (30:70);
- скорость подвижной фазы 1.3 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков триметопри-ма и примеси Е составляет не менее 2.5.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл испытуемого раствора. Время хроматогра-фирования испытуемого раствора должно быть в 11 раз больше времени удерживания триметопри-ма.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика триметопри-ма составляет около 5 мин. Относительные времена удерживания пиков примесей составляют: примеси С - около 0.8, примеси Е - около 0.9, примеси А - около 1.5, при-меси D - около 2.0, примеси G - около 2.1, при-меси В - около 2.3, примеси J - около 2.7, примеси F - около 4.0. При расчете содержания примесей площади их пиков умножают на соответствующие корректирующие факторы: для примеси В - 0.43, для примеси Е - 0.53 и для примеси J - 0.66.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превы-шать 0.2 площади основного пика на хроматограм-ме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0.4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.2 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.04 площади основного пика на хроматограмме раствора срав-нения (а) (0.02 %), и пик, соответствующий примеси Н (относительное время удерживания около 10.3).

В. Определение проводят методом жидкостной хро-матографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции раство-

ряют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раство-ра доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК тримето-при-ма и 5.0 мг СО ГФ РК примеси В триметопри-ма растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих усло-виях:

- колонка размером 0.250 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем нитрильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм, удельной площадью по-верхности 350 м²/г и диаметром пор 10 нм;
- подвижная фаза: 1.14 г натрия гексансульфоната Р растворяют в 600 мл раствора 13.6 г/л калия дигидрофосфата Р, доводят рН раствора до 3.1 кис-лотой фосфорной Р и смешивают с 400 мл мета-нола Р;
- скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков триметопри-ма и примеси В составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл испытуемого раствора. Время хроматогра-фирования испытуемого раствора должно быть в 6 раз больше времени удерживания триметопри-ма.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика триметопри-ма составля-ет около 4 мин. Относительное время удержива-ния пика примеси Н составляет около 1.8, примеси I - около 4.9. При расчете содержания примесей площади их пиков умножают на соответствующие корректирующие факторы: для примеси Н - 0.43, для примеси I - 0.28.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превы-шать 0.2 площади основного пика на хроматограм-ме раствора сравнения (а) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0.4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.2 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.04 площади основного пика на хроматограмме раство-ра сравнения (а) (0.02 %) и пик, соответствующий примеси В (относительное время удерживания около 1.3).

Примесь К. Определение проводят методом га-зовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор. 0.500 г субстанции растворя-ют в 35.0 мл цитратного буферного раствора с рН

5.0 Р, добавляют 10.0 мл 1,1-диметилэтилметилового эфира Р, тщательно встряхивают и центрифугируют в течение 10 мин. Используют верхний слой.

Раствор сравнения. 5.0 мл кислоты хлороводородной концентрированной Р доводят водой Р до объема 50.0 мл, добавляют 12.5 мг анилина Р и тщательно встряхивают (раствор А). К 35.0 мл цитратного буферного раствора с рН 5.0 Р добавляют 10.0 мкл раствора А и 10.0 мл 1,1-диметилэтилметилового эфира Р, тщательно встряхивают и центрифугируют в течение 10 мин. Используют верхний слой.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с азот-фосфорным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0.53 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р толщиной 3 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 12 мл/мин;
- температура колонки 80 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 230 °С и 270 °С, соответственно.

Время хроматографирования должно быть 15 мин.

Хроматографируют по 3 мкл раствора сравнения шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади основного пика не превышает 5.0 %.

Хроматографируют 3 мкл испытуемого раствора.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси К не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения ($5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹)).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

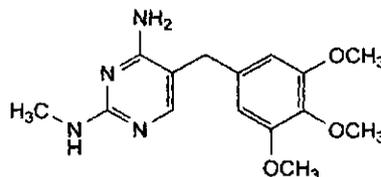
1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29.03 мг C₁₄H₁₈N₄O₃.

ПРИМЕСИ

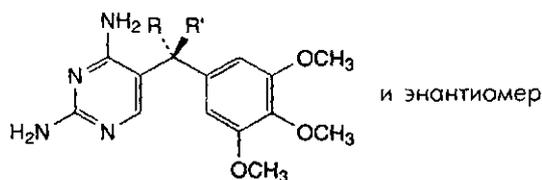
Примеси, определенные методом жидкостной хроматографии (А): А, В, С, D, E, F, G, H, I.

Примеси, определенные методом жидкостной хроматографии (В): В, H, I.

Примесь, определенная методом газовой хроматографии: К.

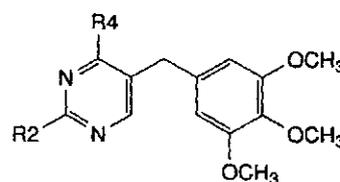


А. N²-метил-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиримидин-2,4-диамин,



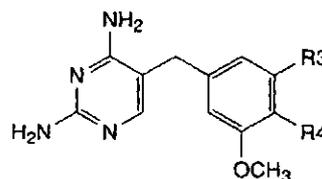
В. R + R' = O: (2,4-диаминопиримидин-5-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон,

С. R = OH, R' = H: (RS)-(2,4-диаминопиримидин-5-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанол,



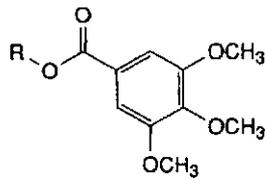
Д. R₂ = NH₂, R₄ = OH: 2-амино-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиримидин-4-ол,

Е. R₂ = OH, R₄ = NH₂: 4-амино-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиримидин-2-ол,

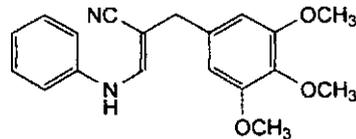


Ф. R₃ = Br, R₄ = OCH₃: 5-(3-бром-4,5-диметоксифенил)пиримидин-2,4-диамин,

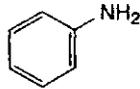
Г. R₃ = OCH₃, R₄ = OC₂H₅: 5-(4-этоксифенил)пиримидин-2,4-диамин,



- H. R = CH₃: метил-3,4,5-триметоксибензоат,
 J. R = H: 3,4,5-триметоксибензойная кислота,



- I. 3-(фениламино)-2-(3,4,5-триметоксибензил)проп-2-ененилтрил,

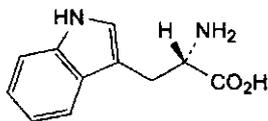


- K. анилин.

ТРИПТОФАН

Tryptophanum

TRYPTOPHAN



C₁₁H₁₂N₂O₂

M, 204.2

Триптофан содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический или аморфный порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК триптофана.

C. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. Около 20 мг субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 5 мл раствора диметиламинобензальдегида P6 и 2 мл кислоты хлороводородной P1. Полученный раствор нагревают на водяной бане; появляется фиолетово-синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.1 г субстанции растворяют в 1 M кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 30.0 до - 33.0 в пересчете на сухое вещество. 0.25 г субстанции растворяют в воде P, при необходимости нагревают на водяной бане, и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля P.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной P и воды P и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью равных объемов кислоты уксусной ледяной P и воды P до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК триптофана растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной P и воды P и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят смесью равных объемов кислоты уксус-

ной ледяной *P* и воды *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг СО ГФ РК триптофана и 10 мг СО ГФ РК тирозина растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной *P* и воды *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (а), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг триптофана и 2 мкг тирозина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором нингидрина *P*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

1,1'-Этилиденбистриптофан и другие родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Буферный раствор с рН 2.3. 3.90 г натрия дигидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P*, прибавляют около 700 мл раствора 2.9 г/л кислоты фосфорной *P* и доводят тем же раствором до рН 2.3.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Стандартный раствор. 10.0 мг *N*-ацетилтриптофана *P* растворяют в смеси ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл.

Испытуемый раствор (а). 0.10 г субстанции растворяют в смеси растворителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 0.10 г субстанции растворяют в стандартном растворе и доводят объем раствора тем же раствором до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мг СО ГФ РК 1,1'-этилиденбистриптофана растворяют в смеси рас-

творителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мл раствора сравнения (а) доводят стандартным раствором до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью растворителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (d). 0.10 г субстанции растворяют в растворе сравнения (с) и доводят объем раствора тем же раствором до 10.0 мл.

Раствор сравнения (e). 1.0 мл раствора сравнения (с) доводят смесью растворителей ацетонитрил *P* - вода *P* (10:90) до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил *P* - буферный раствор с рН 2.3 (115:885);
- подвижная фаза В: ацетонитрил *P* - буферный раствор с рН 2.3 (350:650);
- скорость подвижной фазы 0.7 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм;
- температура колонки 40 °С.

Используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0-10	100	0	изократический режим
10-45	100 → 0	0 → 100	линейный градиент
45-65	0	100	изократический режим
65-66	0 → 100	100 → 0	линейный градиент
66-80	100	0	установление равновесия

Попеременно хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b), 20 мкл раствора сравнения (d) и 20 мкл раствора сравнения (e). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: триптофана - около 8 мин; *N*-ацетилтриптофана - около 29 мин; 1,1'-этилиденбистриптофана - около 34 мин. Чувств-

тельность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b) составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на хроматограмме раствора сравнения (b) коэффициент разделения пиков *N*-ацетилтриптофана и 1,1'-этилиденбистриптофана составляет не менее 8.0. При необходимости изменяют программу градиента. Увеличение продолжительности элюирования подвижной фазой А увеличивает времена удерживания и приводит к лучшему разделению;
- на хроматограмме раствора сравнения (e) отношение сигнал/шум составляет не менее 15.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора (a) и 20 мкл испытуемого раствора (b). Проверяют появление пика с временем удерживания, соответствующим *N*-ацетилтриптофану на хроматограмме испытуемого раствора (a). При появлении подобного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) корректируют площадь пика *N*-ацетилтриптофана, вычитая из нее площадь пика *N*-ацетилтриптофана, рассчитанную из хроматограммы испытуемого раствора (a). На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика 1,1'-этилиденбистриптофана не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (e) (10 млн⁻¹); сумма площадей всех пиков с меньшим временем удерживания, чем время удерживания пика триптофана, не должна превышать 0.6 площади пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b) (100 млн⁻¹); сумма площадей всех пиков с большим временем удерживания, чем время удерживания пика триптофана, кроме пика *N*-ацетилтриптофана и пиков, время удерживания которых в 1.8 раз больше времени удерживания пика *N*-ацетилтриптофана, не должна превышать 1.9 площади пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b) (300 млн⁻¹). Не учитывают пики, площадь которых меньше 0.02 площади пика *N*-ацетилтриптофана на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты азотной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без последующего прибавления раствора кислоты азотной разбавленной Р.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в смеси кислота хлороводородная разбавленная Р - вода дистиллированная Р (5:25) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 15 мл. Полученный рас-

твор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.10 г субстанции должны выдерживать испытание на аммония соли. Раствор сравнения готовят, используя 0.2 мл стандартного раствора аммония (100 млн⁻¹ NH₄⁺) Р.

Железо (2.4.9). Не более 2·10⁻³ % (20 млн⁻¹). 0.50 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и извлекают три раза метилизобутилкетонотом Р1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

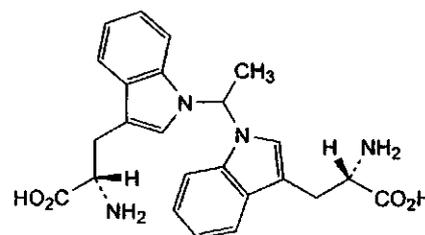
0.150 г субстанции растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора нафтолбензеина Р.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 20.42 мг C₁₁H₁₂N₂O₂.

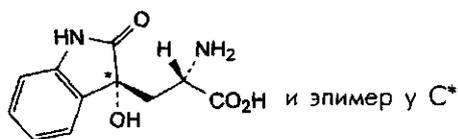
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



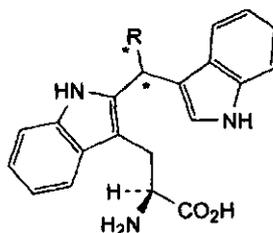
А. 3,3'-[этилиденбис(1*H*-индол-1,3-диил)] бис[[2*S*]-2-аминопропановая] кислота (1,1'-этилиденбистриптофан),



3-карбоновая кислота,

I. R = CH₃: 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9H-β-карболин-3-карбоновая кислота,

B. (S)-2-амино-3-[(3RS)-3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил]пропановая кислота (диоксииндолилаланин),

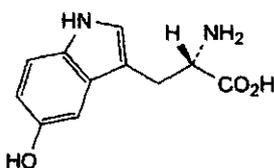


C. R = H: (S)-2-амино-4-[2-аминофенил]-4-оксобутановая кислота (кинуренин),

E. R = CHO: (S)-2-амино-4-[2-(формиламино)фенил]-4-оксобутановая кислота (N-формилкинуренин),

J. R = CHOH-CH₂-OH: (S)-2-амино-3-[2-[2,3-дигидрокси-1-(1H-индол-3-ил)пропил]-1H-индол-3-ил]пропановая кислота,

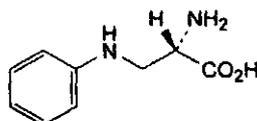
K. R = H: (S)-2-амино-3-[2-(1H-индол-3-илметил)-1H-индол-3-ил]пропановая кислота,



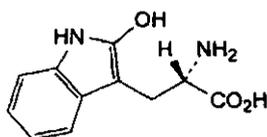
D. (S)-2-амино-3-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)пропановая кислота (5-гидрокситриптофан),



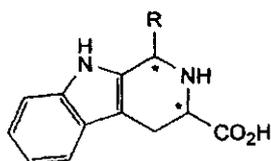
L. 1-(1H-индол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-β-карболин-3-карбоновая кислота.



F. (S)-2-амино-3-(фениламино)пропановая кислота (3-фениламиноаланин),



G. (S)-2-амино-3-(2-гидрокси-1H-индол-3-ил)пропановая кислота (2-гидрокситриптофан),



H. R = H: (3RS)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-β-карболин-

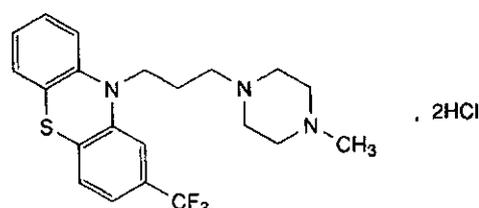
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «пирогены» (2.6.8) или «бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ТРИФТОРПЕРАЗИНА ГИДРОХЛОРИД

Trifluoperazini hydrochloridum

TRIFLUOPERAZINE HYDROCHLORIDE

 $C_{21}H_{26}Cl_2F_3N_3S$

M, 480.4

Трифторперазина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 10-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-2-(трифторметил)-10H-фенотиазина дигидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок от белого до бледно-желтого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Плавится при температуре около 242 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Растворы готовят в защищенном от яркого света месте и измеряют оптическое поглощение растворов сразу после приготовления.

50 мг субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 280 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 305 нм. 5 мл раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 280 нм должен иметь максимум при длине волны 255 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть около 650.

В. Субстанция должна выдерживать испытания на фенотиазины методом тонкослойной хроматографии (2.2.3).

С. 0.25 г субстанции помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл воды Р, 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 20 мл эфира Р, интенсивно встряхивают. Эфирный слой промывают 5 мл воды Р, прибавляют 0.15 г кислоты малеиновой Р и выпаривают эфир.

Температура плавления (2.2.14) полученного остатка, перекристаллизованного из 30 мл 96 % спирта Р и высушенного, должна быть около 192 °С.

Д. Около 0.5 мг субстанции растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 0.1 мл бромной воды Р и встряхивают в течение 1 мин. К полученному раствору каплями, при постоянном и интенсивном перемешивании, добавляют 1 мл кислоты серной Р; появляется красное окрашивание.

Е. Около 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р и прибавляют 2 мл кислоты азотной Р; появляется темно-красное окрашивание, которое переходит в бледно-желтое. Раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 1.6 до 2.5. 2.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Родственные примеси. Испытания проводят в защищенном от яркого света месте.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в смеси диэтиламин Р - метанол Р (5:95) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед применением.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят смесью диэтиламин Р - метанол Р (5:95) до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - диэтиламин Р - циклогексан Р (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 50 мл 96 % спирта *R*, добавляют 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 48.04 мг $C_{21}H_{26}Cl_2F_3N_3S$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.



ТРИФТАЗИН

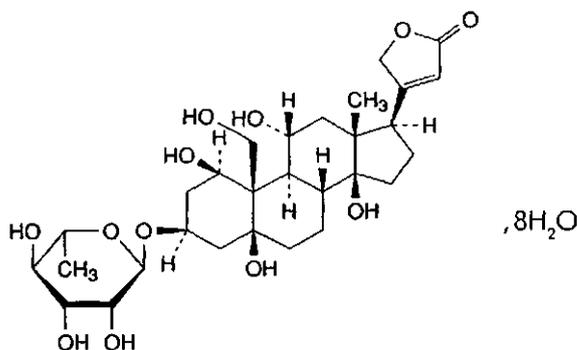
Triphthazinum

У

УАБАИН

Ouabainum

OUABAIN

 $C_{29}H_{44}O_{12} \cdot 8H_2O$

M, 729

Уабаин содержит не менее 96 % и не более 104.0 % 3β -[[6-дезоксид- α -L-маннопиранозил]окси]- $1\beta,5,11\alpha,14,19$ -пентагидрокси- $5\beta,14\beta$ -кард-20(22)-энолида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Умеренно растворим в воде и этаноле, практически не растворим в этилацетате.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске.

B. От 2 мг до 3 мг субстанции растворяют в 2 мл кислоты серной P; появляется розовое окрашивание, быстро переходящее в красное. Полученный раствор в УФ-свете проявляет зеленую флуоресценцию.

C. Около 1 мг субстанции растворяют в 1 мл раствора динитробензола P и прибавляют 0.2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P; появляется интенсивное синее окрашивание.

D. 0.1 г субстанции растворяют в 5 мл раствора 150 г/л кислоты серной P и кипятят в течение нескольких минут; раствор окрашивается в желтый

цвет и мутнеет. Полученный раствор фильтруют, к фильтрату прибавляют 5 мл раствора 120 г/л натрия гидроксида P, 3 мл раствора медно-тартратного P и нагревают; образуется красный осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.20 г субстанции растворяют в 15 мл воды P при нагревании на водяной бане, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 20.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -30 до -33 в пересчете на безводное вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор. Навеску субстанции, соответствующую 20 мг безводного вещества, растворяют в 1.0 мл смеси вода P - хлороформ P - метанол P (32:100:100).

Раствор сравнения (а). Навеску СО ГФ РК уабаина, соответствующую 20 мг безводного вещества, растворяют в 1.0 мл смеси вода P - хлороформ P - метанол P (32:100:100).

Раствор сравнения (b). Навеску СО ГФ РК уабаина, соответствующую 10 мг безводного вещества, растворяют в смеси вода P - хлороформ P - метанол P (32:100:100) и доводят объем раствора этой же смесью растворителей до 25 мл.

Раствор сравнения (с). 2.5 мл раствора сравнения (b) доводят смесью вода P - хлороформ P - метанол P (32:100:100) до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (100 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (2 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода P - метанол P - диметилсульфоксид P - хлороформ P (4:15:15:70). Когда фронт растворителей пройдет 13 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сразу сушат в вентилируемом сушильном шкафу при температуре 140 °С в течение 30 мин. После охлаж-

дения пластинку опрыскивают раствором кислоты серной спиртовым *P* и нагревают при температуре 140 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.0 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если основное пятно на хроматограмме раствора сравнения (a) и основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора четко отделяются от любых других пятен и на хроматограмме раствора сравнения (c) четко видно пятно.

Алкалоиды и строфантин-К. К 5.0 мл раствора *S* прибавляют 0.5 мл раствора 100 г/л кислоты таниновой *P*; не должен образовываться осадок.

Вода (2.5.12). От 18.0 % до 22.0 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

40.0 мг субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл. Аналогичным

способом готовят раствор сравнения, используя 40.0 мг *СО* ГФ РК убаина.

К 5.0 мл каждого раствора прибавляют по 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного *P* и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от яркого света месте. Оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов измеряют в максимуме поглощения при длине волны 495 нм, используя в качестве компенсационного раствора смесь 5.0 мл 96 % спирта *P* и 3.0 мл раствора натрия пикрата щелочного *P*, приготовленного одновременно с измеряемыми растворами.

Содержание $C_{29}H_{44}O_{12}$ рассчитывают, исходя из значений оптических плотностей и концентраций растворов.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



СТРОФАНТИН G

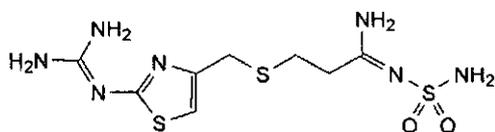
Strophanthinum G

Ф

ФАМОТИДИН

Famotidinum

FAMOTIDINE

 $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

M, 337.5

Фамотидин содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]-N'-сульфамойлпропанамидида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок или кристаллы белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в кислоте уксусной ледяной, очень мало растворим в безводном этаноле, практически не растворим в этилацетате. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах.

Проявляет полиморфизм.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК фамотидина. В случае различия полученных спектров отдельно суспендируют 0.10 г субстанции и 0.10 г СО ГФ РК фамотидина в 5 мл воды Р, нагревают до кипения, охлаждают, ускоряют кристаллизацию потиранием стеклянной палочкой стенок пробирки. Фильтруют, кристаллы на фильтре промывают 2 мл ледяной воды Р и высушивают в сушильном шкафу при температуре 80 °С и давлении не выше 670 Па в течение 1 ч. Повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.20 г субстанции растворяют в растворе 50 г/л кислоты хлороводородной Р, при необходимости нагревая до температуры 40 °С, и доводят объем раствора той же кислотой до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод 1). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 12.5 мг субстанции растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.5 мг СО ГФ РК примеси D фамотидина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 0.50 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора подвижной фазой А до 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5.0 мг СО ГФ РК фамотидина для проверки пригодности хроматографической системы (фамотидин с примесями А, В, С, D, Е, F, G) растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: метанол Р - ацетонитрил Р
- раствор 1.882 г/л натрия гексансульфоната Р, значение рН которого предварительно доведено кислотой уксусной Р до 3.5 (6:94:900);
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- используют следующую программу градиента:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Скорость подвижной фазы (мл/мин)
0 - 23	100 → 96	0 → 4	1
23 - 27	96	4	1 → 2
27 - 47	96 → 78	4 → 22	2
47 - 48	78 → 100	22 → 0	2
48 - 54	100	0	2 → 1

- температура колонки 50 °С;
- детектирование при длине волны 265 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b) и 20 мкл раствора сравнения (c). При хроматографировании в описанных условиях время удерживания пика фамотидина - около 21 мин, относительные времена удерживания пиков: примеси D - около 1.1, примеси C - около 1.2, примеси G - около 1.4, примеси F - около 1.5, примеси A - около 1.6, примеси B - около 2.0, примеси E - около 2.1.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- хроматограмма раствора сравнения (c) должна совпадать с прилагаемой хроматограммой раствора фамотидина для проверки пригодности хроматографической системы;

- время удерживания пика фамотидина должно быть 19 - 23 мин на всех хроматограммах, примеси E фамотидина - не более 48 мин на хроматограммах раствора сравнения (c);

- коэффициент разделения пика фамотидина и пика примеси D фамотидина на хроматограмме раствора сравнения (b) должен быть не менее 3.5.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (a).

Корректирующие факторы для расчета содержания примесей: примесь A - 1.9, примесь B - 2.5, примесь C - 1.9, примесь F - 1.7, примесь G - 1.4.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси A и площадь пика примеси G не должны превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %); площадь пика примеси B, площадь пика примеси C, площадь пика примеси D и площадь пика примеси E не должны превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.3 %). Допускается не более трех таких пиков с площадью, большей площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); площадь пика любой другой примеси с временем удерживания пика менее 25 мин не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); площадь пика любой другой примеси с временем удерживания пика более 25 мин не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a). Сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 10 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдержи-

вать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 80 °С и давлении не более 670 Па в течение 5 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.120 г субстанции растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной P потенциометрически (2.2.20).

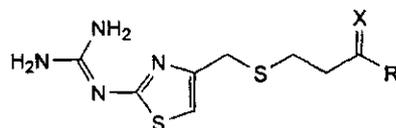
1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной P соответствует 16.87 мг C₈H₁₅N₇O₂S₃.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G.



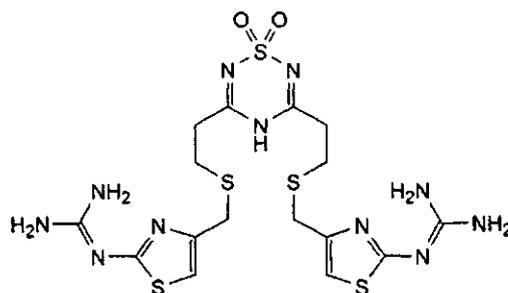
A. R = NH₂, X = NH: 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанамид,

C. R = NH-SO₂-NH₂, X = O: 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]-N-сульфамойлпропанамид,

D. R = NH₂, X = O: 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанамид,

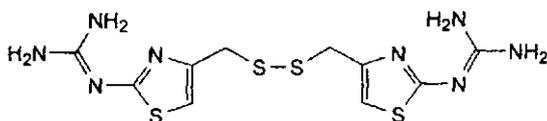
F. R = OH, X = O: 3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропановая кислота,

G. R = NH-CN, X = NH: N-циано-3-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]пропанамид,



B. 3,5-бис[2-[[[2-[(диаминометил)амино]тиазол-

4-ил]метил]сульфанил]этил]-4*H*-1,2,4,6-тиатриазин
1,1-диоксид,

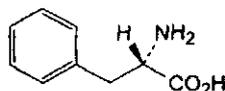


Е. 2,2'-[дисульфандиилбис(метилентиазол-4,2-диил)]
дигуанидин.

ФЕНИЛАЛАНИН

Phenylalaninum

PHENYLALANINE



$C_9H_{11}NO_2$

$M, 165.2$

Фенилаланин содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % (S)-2-амино-3-фенилпропановой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или блестящие, белые пластинки.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям по удельному оптическому вращению, указанным в разделе «Испытания».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК фенилаланина.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Вещества, обнаруживаемые нингидрином», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

D. К около 10 мг субстанции прибавляют 0.5 г калия нитрата Р и 2 мл кислоты серной Р, нагревают на водяной бане в течение 20 мин, охлаждают, прибавляют 5 мл раствора 50 г/л гидроксилamina гидрохлорида Р и выдерживают на ледяной бане в течение 10 мин. К полученному раствору прибавляют 9 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р; появляется фиолетово-красное или фиолетово-коричневое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.5 г субстанции растворяют в 1 М кислоте хлороводородной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 33.0 до - 35.5 в пересчете на сухое вещество. 0.50 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК фенилаланина растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора (b) доводят смесью равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК фенилаланина и 10 мг СО ГФ РК тирозина растворяют в смеси равных объемов кислоты уксусной ледяной Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (1 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (2 мкг фенилаланина и 2 мкг

тирозина) раствора сравнения (с). Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей *кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором *нингидрина Р*. Пластинку нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятен на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в 3 мл *кислоты азотной разбавленной Р* и доводят объем раствора водой *Р* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды без последующего прибавления *кислоты азотной разбавленной Р*.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в смеси *кислота хлородородная разбавленная Р - вода дистиллированная Р* (5:25) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции должны выдерживать испытание на соли аммония. Раствор сравнения готовят, используя 0.1 мл *стандартного раствора аммония* (100 млн⁻¹ NH₄⁺) *Р*.

Железо (2.4.9). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р* и извлекают три раза *метилизобутилкетонам Р1* порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл *воды Р* и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл *стандартного раствора свинца* (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0.1 М раствором *кислоты хлорной* до перехода окраски от желтой к зеленой, используя в качестве индикатора 0.1 мл *раствора нафтолбензеина Р*.

1 мл 0.1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 16.52 мг C₉H₁₁NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



pH (2.2.3). От 5.3 до 6.3. 0.02 г субстанции растворяют при нагревании в 20 мл *воды Р* и охлаждают.

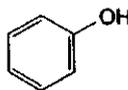
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

ФЕНОЛ

Phenolum

PHENOL



C₆H₅O

M_r 94.1

Фенол содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % C₆H₅O.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные или слабо-розовые, или бледно-желтоватые кристаллы или кристаллическая масса. Расплавается на воздухе.

Растворимость. Растворим в воде, очень легко

растворим в 96 % спирте, глицерине, метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0.5 г субстанции растворяют в 2 мл раствора аммиака концентрированного *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 0.05 мл раствора натрия гипохлорита концентрированного *P*; появляется голубое окрашивание, которое со временем становится более интенсивным.

В. К 1 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 10 мл воды *P* и 0.1 мл раствора железа(III) хлорида *P1*; появляется фиолетовое окрашивание, которое исчезает при прибавлении 5 мл 2-пропанола *P*.

С. К 1 мл раствора *S* прибавляют 10 мл воды *P* и 1 мл бромной воды *P*; выпадает осадок бледно-желтого цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде *P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения *B_s*.

Кислотность. К 2 мл раствора *S* прибавляют 0.05 мл раствора метилового оранжевого *P*. Полученный раствор должен быть желтым.

Температура затвердевания (2.2.18). Не менее 39.5 °С.

Сухой остаток. Не более 0.05 %. 5.000 г субстанции упаривают на водяной бане досуха затем сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.000 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл. 25.0 мл полученного раствора помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 50.0 мл 0.0167 *M* раствора бромид-бромата и 5 мл кислоты хлороводородной *P*, закрывают пробкой, выдерживают в течение 30 мин, периодически перемешивая, затем оставляют на 15 мин. Прибавляют 5 мл раствора 200 г/л калия йодида *P*, перемешивают и титруют 0.1 *M* раствором натрия тиосульфата до слабо-желтой окраски. Затем прибавляют 0.5 мл раствора крахмала *P*, 10 мл хлороформа *P*

и продолжают титрование при энергичном перемешивании до полного обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.0167 *M* раствора бромид-бромата соответствует 1.569 мг C_6H_5O .

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.



СВОЙСТВА

Описание. На поверхности субстанции допускается наличие отдельных или сросшихся игольчатых кристаллов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *D*.

Вторая идентификация: *A, B, C*.

D. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) раствора 3 г/л субстанции в углероде тетрахлориде для хроматографии должен соответствовать стандартному спектру *CO* ГФ РК фенола.

ИСПЫТАНИЯ

Крезолы и другие летучие примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя тимол *P* в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 50.0 мг тимола *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Испытуемый раствор. 1.000 г субстанции растворяют в метаноле *P*, прибавляют 2.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг *o*-крезола *P*, 50.0 мг *m*-крезола, 50.0 мг *p*-крезола растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). К 1.0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 2.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора метанолом *P* до 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 50.0 мг субстанции и 50.0 мг дифенилоксида растворяют в метаноле *P* и

доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл раствора сравнения (а), 2.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора метанолом *P* до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка капиллярная кварцевая размером 25 м x 0.35 мм с поли(диметил)дифенилсилоксаном *P*, с толщиной слоя 0.2 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя 1.5 мл/мин;
- температуру колонки программируют: 50 °С в течение 2 мин, затем повышают температуру со скоростью 7 °С/мин до 180 °С и выдерживают при этой температуре в течение 10 мин;
- температура детектора и блока ввода проб 220 °С;
- время хроматографирования должно на 10 % превышать время удерживания дифенилоксида на хроматограмме раствора сравнения (с) и составлять около 20 мин.

Попеременно хроматографируют по 2 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (b), раствора сравнения (с), получая не менее пяти хроматограмм для каждого раствора. Последовательность выхода пиков на хроматограмме раствора сравнения (b) должна быть следующей: метанол, *о*-крезол, суммарный пик *л*- и *м*-крезолов, тимол (внутренний стандарт).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику *о*-крезола из хроматограмм раствора сравнения (с), должна быть не менее 6000 теоретических тарелок;
- коэффициент разделения пиков фенола и *о*-крезола, рассчитанный из хроматограмм раствора сравнения (с), должен быть не менее 4.7;
- коэффициент разделения пиков тимола (внутренний стандарт) и дифенилоксида, рассчитанный из хроматограмм раствора сравнения (с), должен быть не менее 5.9;
- высота пика *о*-крезола на хроматограмме раствора сравнения (b) должна быть не менее 30 % шкалы регистрирующего устройства.

Содержание суммы крезолов (*X*) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_1 \cdot \sum_1^3 m_{oi} \cdot 10 \cdot 100}{V_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 10} = \frac{V_1 \cdot \sum_1^3 m_{oi} \cdot 2}{V_0 \cdot m_1}$$

где:

V_1 - среднее значение отношения суммы площадей пиков всех изомеров крезола к площади пика внутреннего стандарта, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

V_0 - среднее значение отношения суммы площадей пиков всех изомеров крезола к площади пика внутреннего стандарта, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения (b);

m_1 - масса навески субстанции в граммах;

m_{oi} - масса навески *о*-крезола, *м*-крезола и *л*-крезола в граммах.

Содержание суммы крезолов в субстанции должно быть не более 0.3 %.

Сумма площадей всех остальных дополнительных пиков на хроматограммах испытуемого раствора не должна превышать площадь пика *о*-крезола на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.1 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). 10 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 12 мл раствора 100 г/л субстанции в воде *P* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 0.800 г субстанции.

ПРИМЕЧАНИЕ

м-Крезол. C₇H₈O. (*M_r*, 108.1). 3-Метилфенол.

Бесцветная или окрашенная в красный цвет прозрачная жидкость. Быстро темнеет при хранении. Не растворим в воде, легко растворим в спиртах, эфире.

d_4^{20} : около 1.03.

n_D^{20} : от 1.5395 до 1.5403.

Температура кипения в пределах 200 °С - 204 °С.

Температура затвердевания (2.2.18) не ниже 10.5 °С.

л-Крезол. C₇H₈O. (*M_r*, 108.1). 4-Метилфенол.

Кристаллы бесцветные или слегка окрашенные, быстро темнеют на воздухе. Легко растворим в 96 % спирте.

Температура кипения (при 760 мм рт.ст.) в пределах 200 °С - 202 °С.

Температура затвердевания (2.2.18) не ниже 32.5 °С.

Дифенилоксид. C₁₂H₁₀O. (M_r 170.2).

Бесцветные кристаллы. При температуре выше 26.5 °С - жидкость с запахом герани.

Практически не растворим в воде, легко растворим в органических растворителях. Не растворим в минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура кипения. От 256 °С до 259 °С.

Температура затвердевания (2.2.18). От 26.5 °С до 28.0 °С.

Углерода тетрахлорид для хроматографии. CCl₄ (M_r 153.8).

Бесцветная прозрачная жидкость.

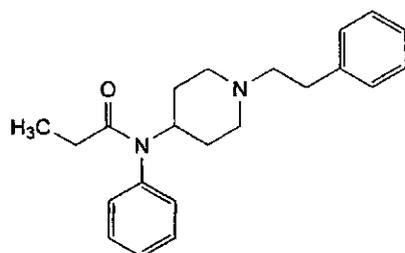
n_D^{20} : 1.4603±0.0002.

Вода: не более 0.05 %.

ФЕНТАНИЛ

Fentanylum

FENTANYL



C₂₂H₂₃N₂O

M_r 336.5

Фентанил содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % *N*-фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил] пропанамида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру поглощения СО ГФ РК фентанила. В случае различия спек-

тров субстанцию растворяют в минимальном объеме этанола *P*, выпаривают досуха при комнатной температуре в потоке воздуха и повторно записывают спектр полученного остатка.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). Для приготовления продукта деградации (примесь D фентанила) *in situ* 10 мг субстанции растворяют в 10.0 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*, нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 4 ч. Нейтрализуют 10.0 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, упаривают досуха на водяной бане и охлаждают. Полученный остаток растворяют в 10 мл метанола *P* и фильтруют.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.1 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 5 г/л аммония карбоната *P* в смеси тетрагидрофуран *P* - вода *P* (10:90);
- подвижная фаза В: ацетонитрил *P*;
- используют следующий градиентный режим:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	Примечания
0 - 15	90 → 40	10 → 60	линейный градиент
15 - 20	40	60	изократический режим
20 - 25	90	10	переход к начальному составу подвижной фазы
20 - 0	90	10	повторный старт градиента

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

Уравновешивают колонку ацетонитрилом *P* в течение 30 мин. Затем уравновешивают начальным составом подвижной фазы в течение 5 мин.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (a). При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков должны быть: фентанила - около 10 мин, примеси D фентанила - около 12 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков фентанила и примеси D фентанила составляет не менее 8.0. При необходимости регулируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе или время хроматографирования в режиме линейного градиента.

В качестве контрольного опыта хроматографируют 10 мкл метанола *P*.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пик растворителя и пики, площади которых составляют менее 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 50 °С.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 50 мл смеси кислоты уксусная безводная *P* - метилэтилкетон *P* (1:7) и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора нафтаболбензеина *P*.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 33.65 мг $C_{22}H_{28}N_2O$.

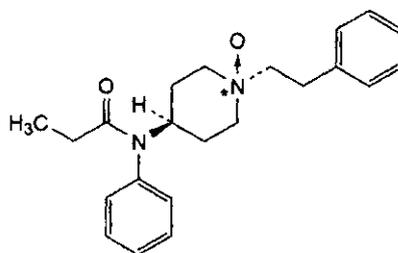
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

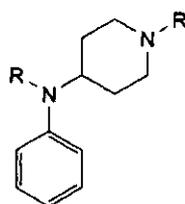
Идентифицированные примеси: A, B, C, D.

Другие обнаруживаемые примеси: E, F, G.



и эписмер при N*

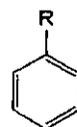
A. *N*-фенил-*N*-[цис, транс-1-оксидо-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]пропанамида,



B. R = CO-C₂H₅, R' = H: *N*-фенил-*N*-(пиперидин-4-ил)пропанамида,

C. R = CO-CH₃, R' = CH₂-CH₂-C₆H₅: *N*-фенил-*N*-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]ацетамида,

D. R = H, R' = CH₂-CH₂-C₆H₅: *N*-фенил-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-амин,



E. R = CHO: бензальдегид,

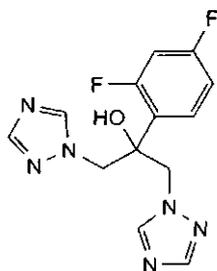
F. R = NH₂: анилин (фениламин),

G. R = NH-CO-C₂H₅: *N*-фенилпропанамида.

ФЛУКОНАЗОЛ

Fluconazolium

FLUCONAZOLE

 $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

M, 306.3

Флуконазол содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый гигроскопичный кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в ацетоне.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру поглощения СО ГФ РК флуконазола.

В случае различия полученных спектров отдельно растворяют субстанцию и СО ГФ РК флуконазола в минимальном объеме метиленхлорида Р, упаривают досуха на водяной бане и повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г субстанции растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в подвижной фазе, используя при необходимости ультразвуковую баню, и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 5.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК флуконазола для идентификации пиков (содержит примесь А) растворяют в подвижной фазе, используя при необходимости ультразвуковую баню, и доводят подвижной фазой до объема 10 мл.

Раствор сравнения (c). 3.0 мг СО ГФ РК примеси В флуконазола растворяют в подвижной фазе, используя при необходимости ультразвуковую баню, и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 2.0 мг СО ГФ РК примеси С флуконазола растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р1 с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 0.63 г/л аммония формиата Р (14:86);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 260 нм;
- температура колонки 40 °С.

Время хроматографирования должно в 3.5 раза превышать время удерживания флуконазола.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (d).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика примеси С и пика флуконазола составляет не менее 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (a), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (c).

При хроматографировании в указанных условиях относительные времена удерживания составляют: примеси В - около 0.4; примеси А - около 0.5; примеси С - около 0.8 (время удерживания флуконазола около 11 мин).

Для идентификации примесей используют хроматограмму СО ГФ РК флуконазола для идентификации пиков, хроматограмму раствора сравнения (b) для идентификации пика примеси А, хроматограмму раствора сравнения (c) для идентификации пика примеси В и хроматограмму раствора сравнения (d) для идентификации пика примеси С.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь

пика примеси А не должна превышать 0.8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.4 %). Площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.3 %). Площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.1 %). Площадь пика каждой неидентифицированной примеси не должна превышать 0.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %). Сумма площадей всех примесей не должна превышать 1.2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.6 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹).

2.0 г субстанции растворяют в смеси вода Р - метанол Р (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20.0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.125 г субстанции растворяют в 60 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствор кислоты хлорной соответствует 15.32 мг C₁₃H₁₂F₂N₆O.

ХРАНЕНИЕ

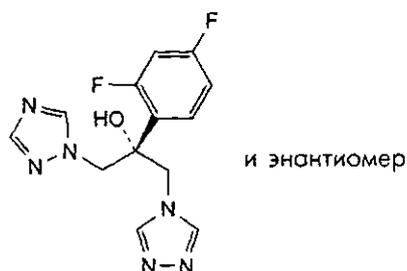
В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

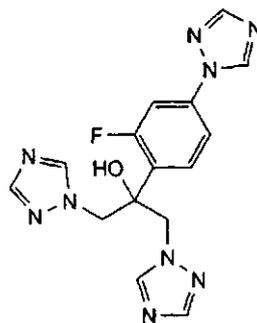
Идентифицированные примеси: А, В, С.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным не-

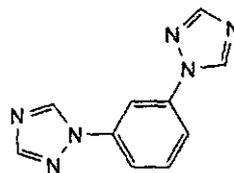
обходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»: D, E, F, G, H, I.



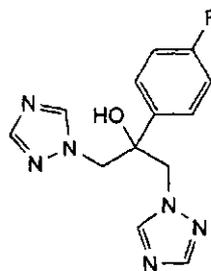
А. (2RS)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол,



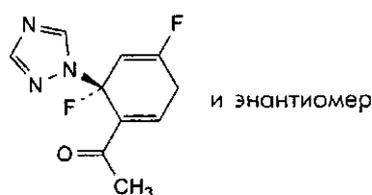
В. 2-[2-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол,



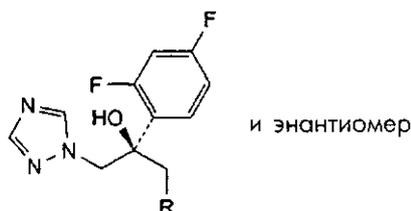
С. 1,1'-(1,3-фенилен)ди-1H-1,2,4-триазол,



Д. 2-(4-фторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол,

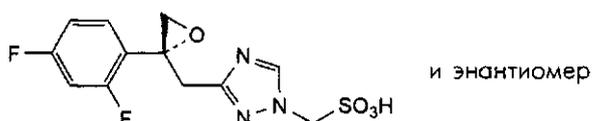


- Е. 1-[[6RS]-4,6-дифтор-6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогекса-1,4-диенил]этанон,

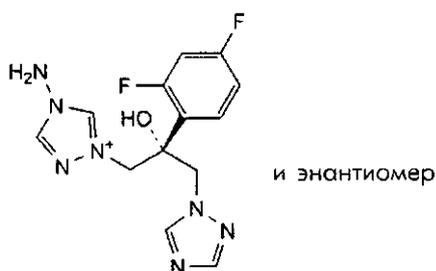


- Ф. R = OH: (2RS)-2-(2,4-дифторфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1,2-диол,

- Н. R = Br: (2RS)-1-бром-2-(2,4-дифторфенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол,



- Г. [3-[[[(2RS)-2-(2,4-дифторфенил)оксиран-2-ил]метил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]метансульфоновая кислота,

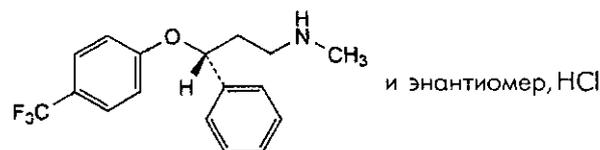


- И. 4-амино-1-[[[2RS]-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4H-1,2,4-триазол.

ФЛУОКСЕТИНА ГИДРОХЛОРИД

Fluoxetine hydrochloridum

FLUOXETINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{19}ClF_3NO$

M, 345.8

Флуоксетина гидрохлорид содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % (3RS)-N-метил-3-фенил-3-[4-(трифторметил)феноксипропан-1-амин] гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру поглощения СО ГФ РК флуоксетина гидрохлорида.

В. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в смеси вода Р - метанол Р (15:85) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.5. 0.20 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Оптическое вращение (2.2.7). От - 0.05 до + 0.05. Определение проводят для раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Количественное определение», проводя детектирование при длине волны 215 нм.

Испытуемый раствор (a). 55.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 2.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. 22.0 мг СО ГФ РК флуоксетина гидрохлорида растворяют в 0.5 М растворе кислоты серной и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Нагревают при температуре около 85 °С в течение 3 ч и выдерживают до охлаждения. Полученный раствор содержит значительное количество примеси А флуоксетина и 4-трифторметилфенола. К 0.4 мл полученного раствора прибавляют 28.0 мг СО ГФ РК флуоксетина гидрохлорида, около 1 мг СО ГФ РК примеси В флуоксетина и СО ГФ РК примеси С флуоксетина и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- отношение h/v должно быть не более 1.1 (h - расстояние от базовой линии до максимума пика примеси С флуоксетина; v - расстояние от максимума пика примеси С флуоксетина до точки между пиками примеси С флуоксетина и флуоксетина, которая имеет минимальную высоту над базовой линией). Если отношения больше 1.1, уменьшают объем метанола и увеличивают объем раствора триэтиламина в подвижной фазе.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика флуоксетина составляет от 10 мин до 18 мин, пика 4-трифторметилфенола - не более 35 мин. Относительные времена удерживания пиков примесей к пику флуоксетина составляют: примеси А - около 0.24, примеси В - около 0.27, примеси С - около 0.94.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (a) и 10 мкл испытуемого раствора (b). Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания пика флуоксетина.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика примеси С флуоксетина не должно превышать 0.0015 площади основного пика (0.15 %).

На хроматограмме испытуемого раствора (a) площади пиков примеси А флуоксетина и примеси В флуоксетина не должны превышать 0.0125 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) (0.25 %); площадь еще одного пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должны превышать 0.005 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не

должна превышать 0.025 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых менее 0.0025 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (b) (0.05 %).

Ацетонитрил. Не более 0.1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии [2.2.28].

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в диметилформамиде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Раствор сравнения. К 1.0 г ацетонитрила Р прибавляют диметилформамид Р, перемешивают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят диметилформамидом Р до объема 1000.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0.53 мм, покрытая слоем макрогела 20000 Р толщиной 1 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 10 мл/мин;
- температуру колонки программируют: 35 °С в течение 2 мин, затем повышают температуру со скоростью 15 °С/мин до 220 °С; температуру 220 °С выдерживают в течение 10 мин;
- температура детектора и блока ввода проб 250 °С.

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора, 1 мкл раствора сравнения и 1 мкл растворителя. Отмечают время удерживания пика ацетонитрила на хроматограмме раствора сравнения. На хроматограмме растворителя не должно быть пика с временем удерживания пика ацетонитрила.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика ацетонитрила не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

Тяжелые металлы [2.4.8, метод С]. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺)Р.

Вода [2.5.12]. Не более 0.5 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола [2.4.14]. Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии [2.2.29].

Испытуемый раствор. 55.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 55.0 мг *СО ГФ РК флуоксетина гидрохлорида* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол *P* - тетрагидрофуран *P*
- раствор триэтиламина *P* (8:30:62). Раствор триэтиламина *P* готовят следующим образом: к 10 мл триэтиламина *P* прибавляют 980 мл воды *P*, перемешивают, доводят pH раствора до 6.0 кислотой фосфорной *P* (около 4.5 мл) и доводят объем раствора водой *P* до 1000 мл;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 227 нм.

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме раствора сравнения составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

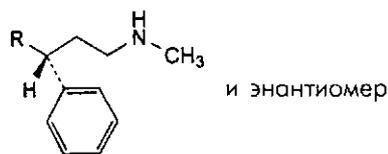
Регулируют содержание метанола и раствора триэтиламина в подвижной фазе таким образом, чтобы время удерживания пика флуоксетина было между 10 мин и 18 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент симметрии, рассчитанный по пику флуоксетина на высоте 10 % от базовой линии, составляет не более 2.0.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения.

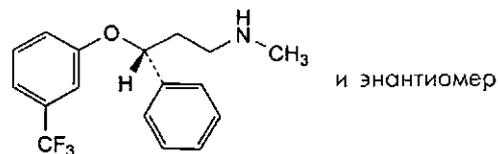
Содержание $C_{17}H_{19}ClF_3NO$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{19}ClF_3NO$ в *СО ГФ РК флуоксетина гидрохлорида*.

ПРИМЕСИ



A. R = OH: (1*RS*)-3-метиламино-1-фенилпропан-1-ол,

B. R = H: *N*-метил-3-фенилпропан-1-амин,

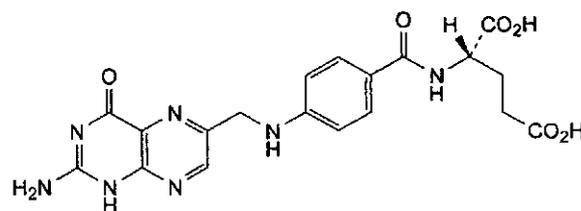


C. (3*RS*)-*N*-метил-3-фенил-3-[3-(трифторметил)фенокси]-пропан-1-амин.

ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА

Acidum folicum

FOLIC ACID



$C_{19}H_{19}N_7O_6$

M_r 441.4

Кислота фолиевая содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % (2*S*)-2-[[4-[[2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил]метил]амино]бензоил]амино]пентандионовой кислоты в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок желтоватого или оранжевого цвета.

Растворимость. Практически не растворима в воде и в большинстве органических растворителей. Растворяется в разбавленных кислотах и растворах щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. 0.25 г субстанции растворяют в 0.1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. Удельное оптическое вращение (2.2.7) полученного раствора должно быть от + 18 до + 22 в пересчете на безводное вещество.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии [2.2.27], используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в смеси *раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:9)* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК кислоты *фолиевой* растворяют в смеси *раствор аммиака концентрированный P - метанол P (2:9)* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора и 2 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - пропанол P - 96 % спирт P (20:20:60)*. Когда фронт растворителей пройдет 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и флуоресценции.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Испытание проводят методом жидкостной хроматографии [2.2.29].

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в 5 мл раствора 28.6 г/л *натрия карбоната P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 0.100 г СО ГФ РК кислоты *фолиевой* растворяют в 5 мл раствора 28.6 г/л *натрия карбоната P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 20 мг кислоты *птеревой P* растворяют в 5 мл раствора 28.6 г/л *натрия карбоната P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл, перемешивают до полного растворения. 1.0 мл полученного раствора смешивают с 1.0 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 2.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (d). 10.0 мг *N-(4-аминобензоил)-L-глутаминовой кислоты P* растворяют в 1 мл раствора 28.6 г/л *натрия карбоната P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (e). 12.0 мг кислоты *птеревой P* растворяют в 1 мл раствора 28.6 г/л *натрия карбоната P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл, перемешивают до полного растворения. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная сферическим силикагелем *актилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм, с содержанием углерода в неподвижной фазе 12.5 %, удельной площадью поверхности 350 м²/г и размером пор 10 нм;
- подвижная фаза: *метанол P* - раствор, содержащий 11.16 г/л *калия дигидрофосфата P* и 5.50 г/л *дикалия гидрофосфата P (12:88)*;
- скорость подвижной фазы 0.6 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c), (d) и (e).

Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания кислоты *фолиевой*.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика кислоты *фолиевой* составляет около 8.5 мин; относительные времена удерживания пиков примесей составляет: примеси А - около 0.5, примеси В - около 0.6, примеси С - около 0.9, примеси Е - около 1.27, примеси D - около 1.33, примеси F - около 2.2.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков кислоты *фолиевой* и примеси D на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 4.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.5 %); площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (e) (0.6 %); площадь любого другого пика не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора срав-

нения (с) (0.5 %) и сумма площадей всех этих пиков не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %). Не учитывают пики, площади которых менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Вода (2.5.12). От 5.0 до 8.5 %. Определение проводят из 0.150 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

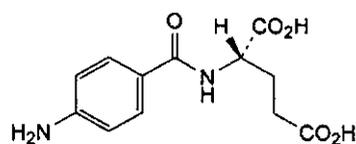
Попеременно хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения (а).

ХРАНЕНИЕ

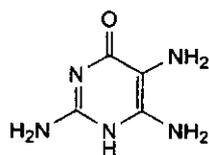
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

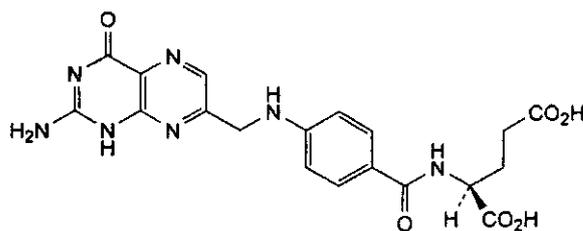
Идентифицированные примеси: А, В, С, D, E, F.



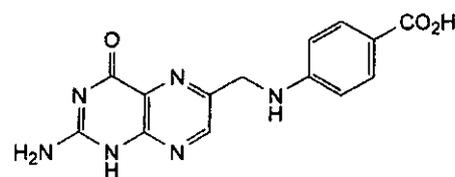
А. (2S)-2-[[4-аминобензоил]амино]пентандионовая кислота (N-(4-аминобензоил)-L-глутаминовая кислота),



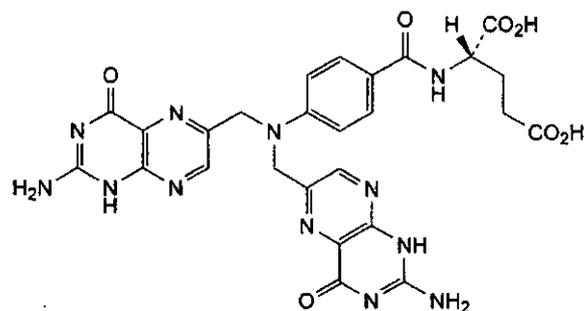
В. 2,5,6-триаминопиримидин-4(1H)-он,



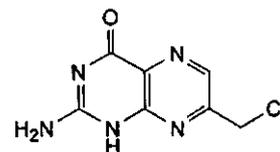
С. (2S)-2-[[4-[[[2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-7-ил]метил]амино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (изофолиевая кислота),



Д. 4-[[[2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил]метил]амино]бензойная кислота (птероевая кислота),



Е. (2S)-2-[[4-[бис[[2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил]метил]амино]бензоил]амино]пентандионовая кислота (6-птеринилфолиевая кислота),



F. 2-амино-7-(хлорметил)птеридин-4(1H)-он.

ФОРМАЛЬДЕГИДА РАСТВОР (35 %)

Formaldehydi solutio (35 per centum)

FORMALDEHYDE SOLUTION (35 PER CENT)

Формальдегида раствор (35 %) содержит не менее 34.5 % (м/м) и не более 38.0 % (м/м) формальдегида (CH₂O; M, 30.03) с метанолом в качестве стабилизатора.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом. При хранении может мутнеть.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 1 мл раствора S, приготовленного в соответ-

ствии с указаниями в разделе «Испытания», доводят водой *P* до объема 10 мл. К 0.05 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора 15 г/л хромотроповой кислоты натриевой соли *P*, 2 мл воды *P* и 8 мл кислоты серной *P*; в течение 5 мин появляется фиолетово-синее или фиолетово-красное окрашивание.

В. К 0.1 мл раствора *S* прибавляют 10 мл воды *P*, 2 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л фенилгидразина гидрохлорида *P*, 1 мл раствора калия феррицианида *P* и 5 мл кислоты хлороводородной *P*; появляется интенсивное красное окрашивание.

С. 0.5 мл субстанции смешивают в пробирке с 2 мл воды *P* и 2 мл раствора серебра нитрата *P2*. К полученному раствору прибавляют раствор аммиака разбавленный *P2* до слабо щелочной реакции и нагревают на водяной бане; образуется серый осадок или серебряное зеркало.

Д. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10 мл субстанции при необходимости фильтруют и доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 50 мл.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Кислотность. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл раствора фенолфталеина *P*; красное окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 0.4 мл 0.1 *M* раствора натрия гидроксида.

Метанол. От 9.0 % (об/об) до 15.0 % (об/об). Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), используя этанол *P1* в качестве внутреннего стандарта.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мл этанола *P1* доводят водой *P* до объема 100 мл.

Испытуемый раствор. К 10.0 мл субстанции прибавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Раствор сравнения. К 1.0 мл метанола *P* прибавляют 10.0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 1.5 м - 2.0 м x 2 мм - 4 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола *P* с размером частиц от 150 мкм до 180 мкм;

- газ-носитель азот для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя от 30 мл/мин до 40 мл/мин;
- температура колонки 120 °С;
- температура блока ввода проб и детектора 150 °С.

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения. Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты пиков составляли не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков метанола и этанола составляет не менее 2.0.

Попеременно хроматографируют 1 мкл испытуемого раствора и 1 мкл раствора сравнения. Рассчитывают содержание метанола в процентах.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.000 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 2.5 мл воды *P* и 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, встряхивают и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 30.0 мл 0.05 *M* раствора йода, перемешивают и прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*. Через 15 мин прибавляют 25 мл кислоты серной разбавленной *P*, 2 мл раствора крахмала *P* и титруют 0.1 *M* раствором натрия тиосульфата.

1 мл 0.05 *M* раствора йода соответствует 1.501 мг CH_2O .

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

ФОСФОРНАЯ КИСЛОТА КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ

Acidum phosphoricum concentratum

PHOSPHORIC ACID, CONCENTRATED

H_3PO_4 M, 98.0

Кислота фосфорная концентрированная содержит не менее 84.0 % (м/м) и не более 90.0 % (м/м) H_3PO_4 .

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная сиропообраз-

ная едкая жидкость. При хранении при низких температурах может затвердеть в бесцветную кристаллическую массу, которая не плавится при температуре ниже 28 °С.

Растворимость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

Относительная плотность около 1.7.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанцию разводят *водой Р*. Полученный раствор должен иметь сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания» и нейтрализованный *раствором натрия гидроксида разбавленного Р*, дает реакции на фосфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции доводят *водой Р* до объема 150 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Вещества, осаждаемые аммиаком. К 10 мл раствора *S* прибавляют 8 мл *раствора аммиака разбавленного Р1*. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора *S* и 8 мл *воды Р*.

Гипофосфористая и фосфористая кислоты. К 5 мл раствора *S* прибавляют 2 мл *раствора серебра нитрата Р2*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин; не должно быть видимых изменений раствора.

Хлориды (2.4.4). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 15 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 10^{-2} % (100 млн⁻¹). 1.5 г субстанции доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 7.5 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). 3 мл раствора *S* доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). К 2.5 г субстанции прибавляют 4 мл *раствора аммиака разбавленного Р1* и доводят объем раствора *водой Р* до 25 мл. 12 мл по-

лученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя *стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 1.000 г субстанции добавляют раствор, содержащий 10 г *натрия хлорида Р* и 30 мл *воды Р*, и титруют 1 М *раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора *раствор фенолфталеина Р*.

1 мл 1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 49.00 мг H₃PO₄.

ХРАНЕНИЕ

В стеклянном контейнере.

ФОСФОРНАЯ КИСЛОТА РАЗБАВЛЕННАЯ

Acidum phosphoricum dilutum

PHOSPHORIC ACID, DILUTE

Кислота фосфорная разбавленная содержит не менее 9.5 % (м/м) и не более 10.5 % (м/м) H₃PO₄ (М, 98.0).

ПРИГОТОВЛЕНИЕ

К 115 г кислоты фосфорной концентрированной прибавляют 885 г *воды Р* и перемешивают.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна иметь сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Раствор *S*, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания» и нейтрализованный *раствором натрия гидроксида разбавленного Р*, дает реакции на фосфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 86 г субстанции доводят *водой Р* до объема 150 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор *S* должен быть бесцветным.

Вещества, осаждаемые аммиаком. К 10 мл раствора *S* прибавляют 8 мл *раствора аммиака разбавленного Р1*. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 10 мл раствора *S* и 8 мл *воды Р*.

Гипофосфористая и фосфористая кислоты.

К 5 мл раствора S добавляют 2 мл раствора *серебра нитрата P2*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин; не должно быть видимых изменений раствора.

Хлориды (2.4.4). Не более $6 \cdot 10^{-4}$ % (6 млн⁻¹). Раствор S должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). Раствор, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Приготовление», должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $2 \cdot 10^{-5}$ % (0.2 млн⁻¹). 7.5 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $6 \cdot 10^{-4}$ % (6 млн⁻¹). 3 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 10^{-4} % (1 млн⁻¹). К 20 г субстанции прибавляют 4 мл раствора аммиака разбавленного P1 и доводят объем раствора водой P до 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя смесь 8 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P и 2 мл воды P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

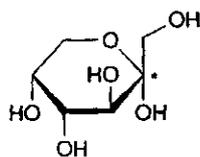
К 8.60 г субстанции прибавляют раствор, содержащий 10 г натрия хлорида P и 30 мл воды P, титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина P.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 49.00 мг H₃PO₄.

ФРУКТОЗА

Fructosum

FRUCTOSE



и эимер при C*

C₆H₁₂O₆

M, 180.2

Фруктоза представляет собой (-)-D-арабино-гекс-2-улопиранозу. Субстанция, описанная в данной монографии, может быть непригодной для парентерального применения.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, очень сладкий на вкус.

Растворимость. Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК фруктозы растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

Раствор сравнения (b). По 10 мг СО ГФ РК фруктозы, СО ГФ РК глюкозы, СО ГФ РК лактозы и СО ГФ РК сахарозы растворяют в смеси вода P - метанол P (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора, 2 мкл раствора сравнения (a) и 2 мкл раствора сравнения (b) и тщательно высушивают пятна на старте.

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода P - метанол P - кислота уксусная безводная P - этиленхлорид P (10:15:25:50). Точно отмеривают объемы компонентов указанной смеси, так как небольшой избыток воды вызывает помутнение. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и сразу повторно хроматографируют со свежей подвижной фазой. Пластинку сушат в потоке теплого воздуха и равномерно опрыскивают раствором 0.5 г тимоло P в смеси 5 мл кислоты серной P и 95 мл 96 % спирта P. Пластинку нагревают при температуре 130 °C в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются четыре четко разделенных пятна.

B. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 3 мл раствора медно-тарtrateного P и нагревают; образуется красный осадок.

C. К 1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», прибавляют 9 мл воды P. К 1 мл полученного раствора

прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной *P* и нагревают при температуре 70 °С; появляется коричневое окрашивание.

D. 5 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К 0.5 мл полученного раствора прибавляют 0.2 г резорцина *P*, 9 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и нагревают на водяной бане в течение 2 мин; появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10.0 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 5.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). К раствору, приготовленному для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды *P*. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. 6.0 г субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, прибавляют 0.3 мл раствора фенолфталеина *P*; раствор бесцветный. Розовое окрашивание раствора должно появиться при добавлении не более 0.15 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 91.0 до - 93.5 в пересчете на безводное вещество. 10.0 г субстанции растворяют в 80 мл воды *P*, прибавляют 0.2 мл раствора аммиака разбавленного *P1*, выдерживают в течение 30 мин и доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Посторонние сахара. 5.0 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 9 мл 96 % спирта *P*. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси 1 мл исходного раствора и 9 мл воды *P*.

5-Гидроксиметилфурфурол и родственные соединения. К 5 мл раствора *S* прибавляют 5 мл воды *P*. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 284 нм, не должна превышать 0.32.

Барий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. Опалесценция полученного раствора сразу после приготовления и через 1 ч не должна превышать опалесценцию смеси 1 мл воды дистиллированной *P* и 10 мл раствора *S*.

Свинец (2.4.10). Не более $5 \cdot 10^{-5}$ % (0.5 млн⁻¹). Субстанция должна выдерживать испытание на свинец.

Вода (2.5.12). Не более 0.5 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. 5.0 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, упаривают досуха на водяной бане и прокаливают до постоянной массы.

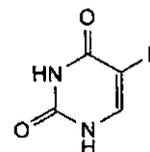


При проведении испытания «Растворимость» в 96 % спирте *P* допускается использование ультразвуковой бани.

ФТОРУРАЦИЛ

Fluorouracilum

FLUOROURACIL



$C_4H_3FN_2O_2$

M_r 130.1

Фторурацил содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 5-фторпиримидин-2,4(1H,3H)-диона в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: *A*.

Вторая идентификация: *B, C*.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* фторурацила.

B. Хроматограммы, полученные при испытании «Родственные примеси», просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

С. 0.5 мл насыщенного раствора хрома(VI) оксида *P* в кислоте серной концентрированной *P* нагревают в термостойкой пробирке на открытом пламени горелки до появления белых паров в верхней части пробирки, при этом раствор не образует пленки на стенках пробирки. К полученной смеси прибавляют 2 мг субстанции и снова нагревают на открытом пламени горелки до выделения белых паров из верхней части пробирки; при перемешивании раствор стекает по стенкам пробирки пленкой.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_7 , или Y_7 .

pH (2.2.3). От 4.5 до 5.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254} *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и воды *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг СО ГФ РК фторурацила растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и воды *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2.5 мл раствора сравнения (a) доводят смесью равных объемов метанола *P* и воды *P* до объема 200 мл.

Раствор сравнения (c). 5 мг 5-гидроксиурацила *P* растворяют в смеси равных объемов метанола *P* и воды *P* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a), 10 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (b) и 10 мкл (0.25 мкг) рас-

твора сравнения (c). Пластинку сушат в потоке теплого воздуха и помещают в камеру с системой растворителей метанол *P* - вода *P* - этилацетат *P* (15:15:70). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %).

Пластинку опрыскивают свежеприготовленным раствором 5 г/л соли прочного синего В *P* и затем 0.1 М раствором натрия гидроксида.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее 5-гидроксиурацилу, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.25 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). Определение проводят в платиновом тигле. 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb^{2+}) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 80 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции в платиновом тигле.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.1000 г субстанции растворяют, осторожно нагревая, в 80 мл диметилформамида *P* и титруют 0.1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида, используя в качестве индикатора 0.25 мл раствора 10 г/л тимолового синего *P* в диметилформамиде *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 13.01 мг $C_4H_3FN_2O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



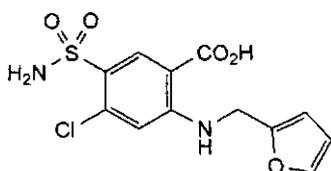
Следует соблюдать осторожность при работе с фторурацилом: не допускать вдыхания частиц, попадания на кожу!

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ФУРОСЕМИД

Furosemidum

FUROSEMIDE



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

M_r 330.7

Фуросемид содержит не менее 98.5 % и не более 101.0 % 4-хлор-2-[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамойлбензойной кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Практически не растворим в воде и метилхлориде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Плавится при температуре около 210 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

А. 50 мг субстанции растворяют в растворе 4 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят раствором 4 г/л натрия гидроксида Р до объема 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь три максимума при длинах волн 228 нм, 270 нм и 333 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 270 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 228 нм должно быть от 0.52 до 0.57.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру поглощения СО ГФ РК фуросемида.

С. Около 25 мг субстанции растворяют в 10 мл

96 % спирта Р. К 5 мл полученного раствора прибавляют 10 мл воды Р. К 0.2 мл полученного раствора прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и нагревают с обратным холодильником в течение 15 мин. Полученный раствор охлаждают, прибавляют 18 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1 мл раствора 5 г/л натрия нитрита Р, выдерживают в течение 3 мин, прибавляют 2 мл раствора 25 г/л кислоты сульфаминовой Р и перемешивают. Затем прибавляют 1 мл раствора 5 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р; появляется фиолетово-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света.

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 20.0 мг СО ГФ РК примеси А фуросемида растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл.

Раствор сравнения (б). Смесь 1.0 мл испытуемого раствора и 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 0.2 г калия дигидрофосфата Р и 0.25 г цетримиды Р растворяют в 70 мл воды Р, доводят рН раствора до 7.0 раствором аммиака Р и прибавляют 30 мл пропанола Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 238 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух пиков, полученных на хроматограмме раствора сравнения (б), составляли не менее 20 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика примеси А фуросемида (первый пик) и пика фуросемида (второй пик) составляет не менее 4.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора.

Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания фуросемида.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь пика примеси А фуросемида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.25 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.025 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). К 0.5 г субстанции прибавляют смесь 0.2 мл кислоты азотной Р и 30 мл воды Р, встряхивают в течение 5 мин, выдерживают в течение 15 мин и фильтруют. 15 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). К 1.0 г субстанции прибавляют смесь 0.2 мл кислоты уксусной Р и 30 мл воды дистиллированной Р, встряхивают в течение 5 мин, выдерживают в течение 15 мин и фильтруют. 15 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 20 мл диметилформамида Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0.2 мл раствора бромтимолового синего Р2.

Параллельно проводят контрольный опыт.

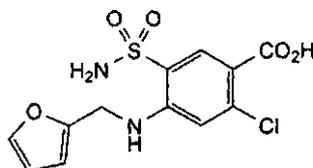
1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33.07 мг C₁₂H₁₁ClN₂O₅S.

ХРАНЕНИЕ

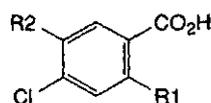
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, Е.



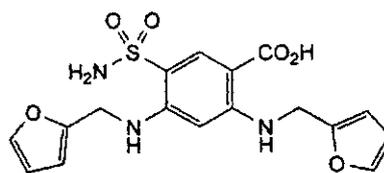
А. 2-хлор-4-[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамойлбензойная кислота,



В. R1 = Cl, R2 = SO₂-NH₂; 2,4-дихлор-5-сульфамойлбензойная кислота,

С. R1 = NH₂, R2 = SO₂-NH₂; 2-амино-4-хлор-5-сульфамойлбензойная кислота,

Е. R1 = Cl, R2 = H; 2,4-дихлорбензойная кислота,



Д. 2,4-бис[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамойлбензойная кислота.



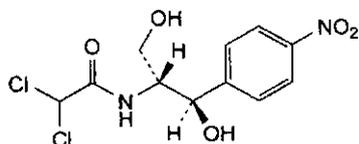
Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

X

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Chloramphenicolum

CHLORAMPHENICOL

 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ M_r 323.1

Хлорамфеникол представляет собой 2,2-дихлор-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамид, продуцируемый определенными штаммами *Streptomyces venezuelae* в подходящей среде. Обычно получают путем синтеза. Субстанция содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Тонкий, кристаллический порошок или тонкие кристаллы в виде игл или продолговатых пластинок белого, серовато-белого или желтовато-белого цвета.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и пропиленгликоле.

Раствор в этаноле является правовращающим и раствор в этилацетате - левовращающим.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

A. Температура плавления (2.2.14). От 149 °C до 153 °C.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК хлорамфеникола.

C. На хроматограмме 1 мкл испытуемого раствора, полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

D. Около 10 мг субстанции растворяют в 1 мл 50 % (об/об) спирта P, прибавляют 3 мл раствора 10 г/л кальция хлорида P, 50 мг цинка порошка P

и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Горячий раствор фильтруют, охлаждают, добавляют 0.1 мл раствора бензоилхлорида P, встряхивают в течение 1 мин, добавляют 0.5 мл раствора железа хлорида P1, 2 мл хлороформа P и вновь встряхивают; водный слой окрашивается от светло-фиолетово-красного до пурпурного цвета.

E. К 50 мг субстанции в фарфоровом тигле прибавляют 0.5 г натрия карбоната безводного P. Нагревают над открытым пламенем в течение 10 мин и охлаждают. К остатку добавляют 5 мл кислоты азотной разбавленной P и фильтруют. К 1 мл фильтрата добавляют 1 мл воды P. Полученный раствор дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 0.1 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, P, встряхивают и добавляют 0.1 мл раствора бромтимолового синего R1; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0.1 мл 0.02 M кислоты хлороводородной или 0.02 M раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 18.5 до + 20.5. 1.50 г субстанции растворяют в этаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в ацетоне P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (a). 0.10 г СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в ацетоне P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл раствора сравнения (a) доводят ацетоном P до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки отдельно наносят 1 мкл (10 мкг) и 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a) и 20 мкл (1 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода P - метанол P - хлороформ P (1:10:90). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора 20 мкл любое пятно,

кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К 1.00 г субстанции прибавляют 20 мл воды Р и 10 мл кислоты азотной Р, встряхивают в течение 5 мин. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр, предварительно промытый порциями воды Р по 5 мл до тех пор, пока 5 мл фильтрата не перестанут давать опалесценцию при прибавлении 0.1 мл кислоты азотной Р и 0.1 мл раствора серебра нитрата Р1. 15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытания на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 2.5 мл раствора, содержащего 2 мг субстанции в 1 мл растворителя.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме поглощения при длине волны 278 нм.

Содержание $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 297.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, хранят в стерильном, герметичном контейнере с контролем первого вскрытия.

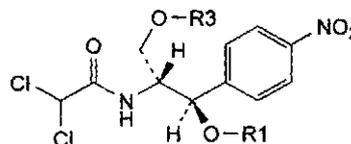
МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке указывают, что субстанция является апирогенной.

ХЛОРАМФЕНИКОЛА НАТРИЯ СУКЦИНАТ

Chloramphenicoli natrii succinas

CHLORAMPHENICOL SODIUM SUCCINATE



1 изомер: R1 = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na, R3 = H

3 изомер: R1 = H, R3 = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na

$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$

M_r 445.2

Хлорамфеникола натрия сукцинат представляет собой смесь натрия (2*R*,3*R*)-2-[(дихлорацетил)амино]-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропилбутандиоата (3 изомер) и натрия (1*R*,2*R*)-2-[(дихлорацетил)амино]-3-гидрокси-1-(4-нитрофенил)пропилбутандиоата (1 изомер) в различных пропорциях. Субстанция содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или желтовато-белого цвета. Гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 20 мг субстанции растворяют в 2 мл ацетона Р.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ГФ РК хлорамфеникола натрия сукцината растворяют в 2 мл ацетона Р.

Раствор сравнения (б). 20 мг СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в 2 мл ацетона Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная разбавленная Р - метанол Р - хлороформ Р (1:14:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хрома-

тограмме испытуемого раствора должны обнаружиться два основных пятна на уровне аналогичных пятен на хроматограмме раствора сравнения (а) и соответствующие им по размерам. Уровень пятен должен отличаться от уровня основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

В. Около 10 мг субстанции растворяют в 1 мл 50 % (об/об) спирта *P*, прибавляют 3 мл раствора 10 г/л кальция хлорида *P*, 50 мг цинка порошка *P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Горячий раствор фильтруют, охлаждают, добавляют 0.1 мл раствора бензоилхлорида *P*, встряхивают в течение 1 мин, добавляют 0.5 мл раствора железа хлорида *P1*, 2 мл хлороформа *P* и вновь встряхивают; верхний слой окрашивается от светло-фиолетово-красного до пурпурного цвета.

С. 50 мг субстанции растворяют в 1 мл пиридина *P*, прибавляют 0.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, 1.5 мл воды *P* и нагревают на водяной бане в течение 3 мин; появляется красное окрашивание. К полученному раствору прибавляют 2 мл кислоты азотной *P*, охлаждают проточной водой и добавляют 1 мл 0.1 М серебра нитрата; медленно образуется белый осадок.

Д. Субстанция дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 6.4 до 7.0. 2.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 5.0 до + 8.0 в пересчете на безводное вещество. 0.50 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Хлорамфеникол и хлорамфеникола динатрия дисукцинат. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл (*раствор а*). 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг СО ГФ РК хлорамфеникола динатрия дисукцината растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл (*раствор b*). 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 25 мг субстанции растворяют в подвижной фазе, добавляют 5 мл раствора (а), 5 мл раствора (b) и доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 20 г/л кислоты фосфорной *P* - метанол *P* - вода *P* (5:40:55);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 275 нм.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора, 20 мкл раствора сравнения (а), 20 мкл раствора сравнения (b) и 20 мкл раствора сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (с) два пика, соответствующие тем же пикам на хроматограммах растворов сравнения (а) и (b) четко отделяются от пиков, соответствующих двум основным пикам на хроматограмме испытуемого раствора. При необходимости регулируют содержание метанола в подвижной фазе.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего хлорамфениколу не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (2.0 %); площадь пика, соответствующего хлорамфениколу динатрия дисукцинату не должна быть более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.0 %).

Вода (2.5.12). Не более 2.0 %. Определение проводят из 0.500 г субстанции полумикрометодом.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытания на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 2.5 мл раствора, содержащего 2 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций *P*.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 500.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100.0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 276 нм.

Содержание $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ рассчитывают, используя удельный показатель поглощения, равный 220.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, хранят в стерильном, воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия и защищенном от света месте.

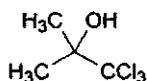
МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке указывают, что субстанция является апирогенной.

ХЛОРБУТАНОЛ БЕЗВОДНЫЙ

Chlorobutanolum anhydricum

CHLOROBUTANOL, ANHYDROUS

 $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$

M, 177.5

Хлорбутанол безводный содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % 1,1,1-трихлор-2-метилпропан-2-ола в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко сублимируется.

Растворимость. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, растворим в глицерине (85 %).

Плавится при температуре около 95 °С без предварительного высушивания.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Около 20 мг субстанции прибавляют к смеси 1 мл пиридина P и 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного P, нагревают на водяной бане и встряхивают; после отстаивания пиридиновый слой окрашивается в красный цвет.

B. Около 20 мг субстанции прибавляют к 5 мл раствора серебра нитрата аммиачного P и слегка нагревают; образуется черный осадок.

C. К приблизительно 20 мг субстанции прибавляют 3 мл 1 M раствора натрия гидроксида P, встряхивают до растворения, прибавляют 5 мл воды P и затем медленно 2 мл раствора калия йодида йодноватого P; образуется желтоватый осадок.

D. Субстанция должна выдерживать испытание

«Вода» в соответствии с указаниями в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5 г субстанции растворяют в 96 % спирте P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

Кислотность. К 4 мл раствора S прибавляют 15 мл 96 % спирта P и 0.1 мл раствора бромтимолового синего P1; голубое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 1.0 мл 0.01 M раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.03 % (300 млн⁻¹). 0.17 г субстанции растворяют в 5 мл 96 % спирта P и доводят объем раствора водой P до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. При приготовлении раствора сравнения вместо 5 мл воды P используют 5 мл 96 % спирта P.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 2.00 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта P, прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разбавленного P, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 20 мл кислоты азотной разбавленной P, 25.0 мл 0.1 M раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата P, интенсивно встряхивают. Затем прибавляют 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата P2 и титруют 0.1 M раствором аммония тиоционата до оранжевого окрашивания.

1 мл 0.1 M раствора серебра нитрата соответствует 5.92 мг $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$.

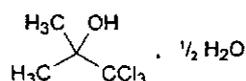
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ХЛОРБУТАНОЛА ГЕМИГИДРАТ

Chlorobutanolum hemihydricum

CHLOROBUTANOL HEMIHYDRATE

 $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

M, 186.5

Хлорбутанола гемигидрат содержит не менее 98.0 % и не более 101.0 % 1,1,1-трихлор-2-метилпропан-2-ола в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко сублимируется.

Растворимость. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, растворим в глицерине (85 %).

Плавится при температуре около 78 °С без предварительного высушивания.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Около 20 мг субстанции прибавляют к смеси 1 мл пиридина Р и 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, нагревают на водяной бане и встряхивают; после отстаивания пиридиновый слой окрашивается в красный цвет.

В. Около 20 мг субстанции прибавляют к 5 мл раствора серебра нитрата аммиачного Р и слегка нагревают; образуется черный осадок.

С. К приблизительно 20 мг субстанции прибавляют 3 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р, встряхивают до растворения, прибавляют 5 мл воды Р и затем медленно 2 мл раствора калия йодида йодированного Р; образуется желтоватый осадок.

Д. Субстанция должна выдерживать испытание «Вода» в соответствии с требованиями раздела «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5 г субстанции растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

Кислотность. К 4 мл раствора S прибавляют 15 мл 96 % спирта Р и 0.1 мл раствора бромтимолового синего Р1; голубое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 1.0 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.01 % (100 млн⁻¹). К 1 мл раствора S прибавляют 4 мл 96 % спирта Р и доводят объем раствора водой Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. При приготовлении раствора сравнения вместо 5 мл воды Р используют 5 мл 96 % спирта Р.

Вода (2.5.12). От 4.5 до 5.5 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 20 мл 96 % спирта Р, прибавляют 10 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 20 мл кислоты азотной разбавленной Р, 25.0 мл 0.1 М раствора серебра нитрата и 2 мл дибутилфталата Р, интенсивно встряхивают. Затем прибавляют 2 мл раствора железа(III) аммония сульфата Р2 и титруют 0.1 М раствором аммония тиоционата до оранжевого окрашивания.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.92 мг $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

**ХЛОРОВОДОРОДНАЯ КИСЛОТА
КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ**

Acidum hydrochloridum concentratum

HYDROCHLORIC ACID, CONCENTRATED

HCl

M, 36.46

Кислота хлороводородная концентрированная содержит не менее 35.0 % и не более 39.0 % (м/м) HCl.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная дымящая жидкость.

Растворимость. Смешивается с водой.

Относительная плотность. Около 1.18.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанцию разводят водой *P*. Полученный раствор должен иметь сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Субстанция дает реакции на хлориды (2.3.1).

С. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). К 2 мл субстанции прибавляют 8 мл воды *P*. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

Свободный хлор. Не более $4 \cdot 10^{-4}$ % (4 млн⁻¹). К 15 мл субстанции прибавляют 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, 1 мл раствора 100 г/л калия йодида *P* и 0.5 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, *P*. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 2 мин; голубое окрашивание раствора должно появляться при добавлении 0.2 мл 0.01 *M* раствора натрия тиосульфата.

Сульфаты (2.4.13). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). К 6.4 мл субстанции прибавляют 10 мг натрия гидрокарбоната *P* и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 15 мл воды дистиллированной *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). Остаток полученный при испытании «Сухой остаток», растворяют в 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P* и доводят объем раствора водой *P* 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⁺) *P*.

Сухой остаток. 100.0 г субстанции выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 10 мг (0.01 %).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Точно взвешивают закрытую коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, содержащую 30 мл воды *P*. Добавляют 1.5 мл субстанции, колбу закрывают пробкой и снова взвешивают. Полученный раствор титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора раствор метилового красного *P*.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 36.46 мг *HCl*.

ХРАНЕНИЕ

В контейнере из стекла или другого инертного материала при температуре ниже 30 °С.



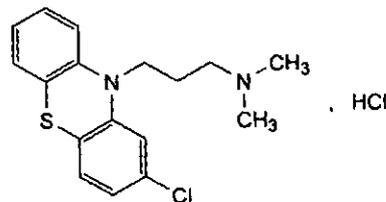
Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $2 \cdot 10^{-4}$ % (2 млн⁻¹). 4.2 мл субстанции доводят водой *P* до объема 10 мл. 1 мл полученного раствора должно выдерживать испытание на мышьяк.

Железо (2.4.9). Не более $15 \cdot 10^{-5}$ % (1.5 млн⁻¹). 6.7 мл субстанции доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

ХЛОРПРОМАЗИНА ГИДРОХЛОРИД

Chlorpromazini hydrochloridum

CHLORPROMAZINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$

M, 355.3

Хлорпромазина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 3-(2-хлор-10Н-фенотиазин-10-ил)-*N,N*-диметилпропан-1-амино гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Разлагается под действием воздуха и света.

Температура плавления. Около 196 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Растворы готовят в защищенном от яркого света месте и измеряют оптическое поглощение растворов тотчас после приготовления.

50.0 мг субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 500.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 230 нм до 340 нм должен иметь два максимума при длинах волн 254 нм и 306 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 254 нм должен быть от 890 до 960.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) раствора 60 г/л субстанции в метилхлориде Р при измерении в кювете с толщиной слоя 0.1 мм должен соответствовать спектру СО ГФ РК хлорпромазина гидрохлорида.

С. Субстанция должна выдерживать испытание «Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии» (2.3.3).

D. Субстанция дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.5. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Измеряют pH свежеприготовленного раствора.

Родственные примеси. Испытание проводят в защищенном от яркого света месте.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 0.2 г субстанции растворяют в смеси диэтиламин Р - метанол Р (5:95) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей диэтиламин Р - метанол Р (5:95) до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон Р - диэтиламин Р - циклогексан Р (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от ли-

нии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %). Не учитывают пятно на линии старта.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 1.0 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в смеси 5.0 мл 0.01 М кислоты хлороводородной, 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). В расчет принимают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 35.53 мг C₁₇H₂₀Cl₂N₂S.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.



АМИНАЗИН

Aminazinum

Работу с субстанцией следует проводить под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки необходимо вымыть холодной, слегка подкисленной водой без мыла.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Ц

ЦЕТИРИЗИНА ДИГИДРОХЛОРИД

Cetirizini dihydrochloridum

CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE

 $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ M_r 461.8

Цетиризина дигидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % (RS)-2-[2-[4-[[4-хлорфенил]фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксусной кислоты дигидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически не растворим в ацетоне и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: B, D.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в 50 мл раствора 10.3 г/л кислоты хлороводородной P и доводят объем раствора той же кислотой до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят раствором 10.3 г/л кислоты хлороводородной P до объема 100.0 мл.

Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора в области от 210 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 231 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 231 нм должен быть от 359 до 381.

B. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида.

C. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг СО ГФ РК хлорфенамина малеата растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения (a).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (a) и раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака P - метанол P - метиленхлорид P (1:10:90). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 высоты пластинки, пластинку вынимают из камеры сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

D. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

pH (2.2.3). От 1.2 до 1.8. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 20.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида и 5.0 мг СО ГФ РК примеси А цетиризина растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 2.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота серная разбавленная Р - вода Р - ацетонитрил Р (0.4:6.6:93);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков цетиризина и примеси А цетиризина на полученной хроматограмме составляет не менее 3;
- коэффициент симметрии пиков составляет не более 2.0.

Попеременно хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (б). Время хроматографирования испытуемого раствора должно быть в 3 раза больше времени удерживания пика цетиризина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А, площадь пика примеси В, площадь пика примеси С, площадь пика примеси D, площадь пика примеси Е и площадь пика примеси F не должны превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %); площадь пика любой другой неидентифицированной примеси не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.1 %); сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.02 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 70 мл смеси вода Р - ацетон Р (30:70) и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20) до второго скачка потенциала на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15.39 мг $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$.

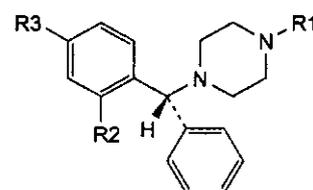
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, Е, F.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным, необходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»): G.



A. R1 = R2 = H, R3 = Cl: (RS)-1-[[4-хлорфенил]фенилметил]пиперазин,

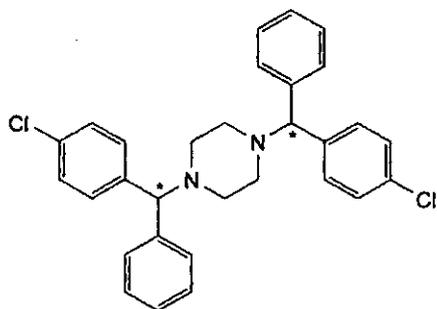
B. R1 = CH_2-CO_2H , R2 = H, R3 = Cl: (RS)-2-[4-[[4-хлорфенил]фенилметил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота,

C. R1 = $CH_2-CH_2-O-CH_2-CO_2H$, R2 = Cl, R3 = H: (RS)-2-[2-[4-[[2-хлорфенил]фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота,

E. R1 = $CH_2-[CH_2-O-CH_2]_2-CO_2H$, R2 = H, R3 = Cl: (RS)-2-[2-[2-[4-[[4-хлорфенил]фенилметил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]уксусная кислота (этоксидетиризин),

F. R1 = $CH_2-CH_2-O-CH_2-CO_2H$, R2 = R3 = H: 2-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]этокси]уксусная кислота,

G. R1 = CH₂-CH₂-OH, R2 = H, R3 = Cl: 2-[4-[(RS)-(4-хлорфенил)фенилметил]пиперазин-1-ил]этанол,

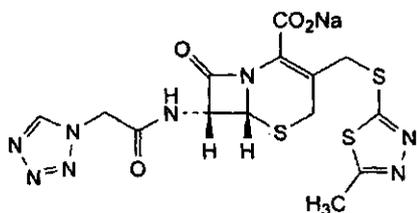


D. 1,4-бис[[4-хлорфенил]фенилметил]пиперазин.

ЦЕФАЗОЛИН НАТРИЯ

Cefazolinum natricum

CEFAZOLIN SODIUM



C₁₄H₁₃N₈NaO₄S₃

M_r 476.5

Цефазолин натрия содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % натрия (6R,7R)-3-[[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-7-[[1H-тетразол-1-илацетил]амино]-5-тиа-1-азабиикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета, очень гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

Проявляет полиморфизм (5.9).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК цефазолина. 0.150 г субстанции растворяют в 5 мл воды P, прибавляют 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной P, перемешивают круговыми движениями

и оставляют на ледяной бане в течение 10 мин, затем фильтруют. Осадок промывают 1-2 мл воды P, растворяют в смеси ацетон P - вода P (9:1). Растворитель упаривают почти досуха, затем остаток сушат при температуре 60 °С в течение 30 мин.

B. Субстанция дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.7). Раствор S должен быть прозрачным. Оптическая плотность (2.2.25) при длине волны 430 нм должна быть не более 0.15.

pH (2.2.3). От 4.0 до 6.0. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -15 до -24 в пересчете на безводное вещество. 1.25 г субстанции растворяют в воде P и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 0.100 г субстанции растворяют в воде P и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят раствором натрия гидрокарбоната P до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 272 нм. Удельный показатель поглощения испытуемого раствора в максимуме должен быть от 260 до 300 в пересчете на безводное вещество.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе A и доводят той же подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой A до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 20 мг субстанции растворяют в 10 мл раствора 2 г/л натрия гидроксида P и оставляют на 15-30 мин. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой A до объема 20 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.125 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза A: раствор, содержащий

14.54 г/л динатрия гидрофосфата Р и 3.53 г/л калия дигидрофосфата Р;

- подвижная фаза В: ацетонитрил для хроматографии Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)	λ (нм)
0 - 1	98	2	210
1 - 2	98	2	254
2 - 4	98 → 85	2 → 15	254
4 - 10	85 → 60	15 → 40	254
10 - 11.5	60 → 35	40 → 65	254
11.5 - 12	35	65	254
12 - 15	35 → 98	65 → 2	254
15 - 16	98	2	254
16 - 21	98	2	210

- скорость подвижной фазы 1.2 мл/мин;
- температура колонки 45 °С;
- детектирование при длине волны 210 нм и 254 нм (см. Табл.).

Хроматографируют 5 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков цефазолина и примеси I составляет не менее 2.0 (см. Рис. 0988.-1).

Попеременно хроматографируют 5 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения (a). На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика (при длине волны 210 нм или 254 нм), кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (1.0 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (3.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.05 %).

N,N-диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹).

Вода (2.5.12). Не более 6.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.15 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для

производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК цефазолина растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК натрия цефуроксима растворяют в 10.0 мл раствора сравнения (a) и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор, содержащий 2.77 г/л динатрия гидрофосфата Р и 1.86 г/л кислоты лимонной Р (10:90);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 270 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков цефазолина и цефуроксима составляет не менее 2.0.

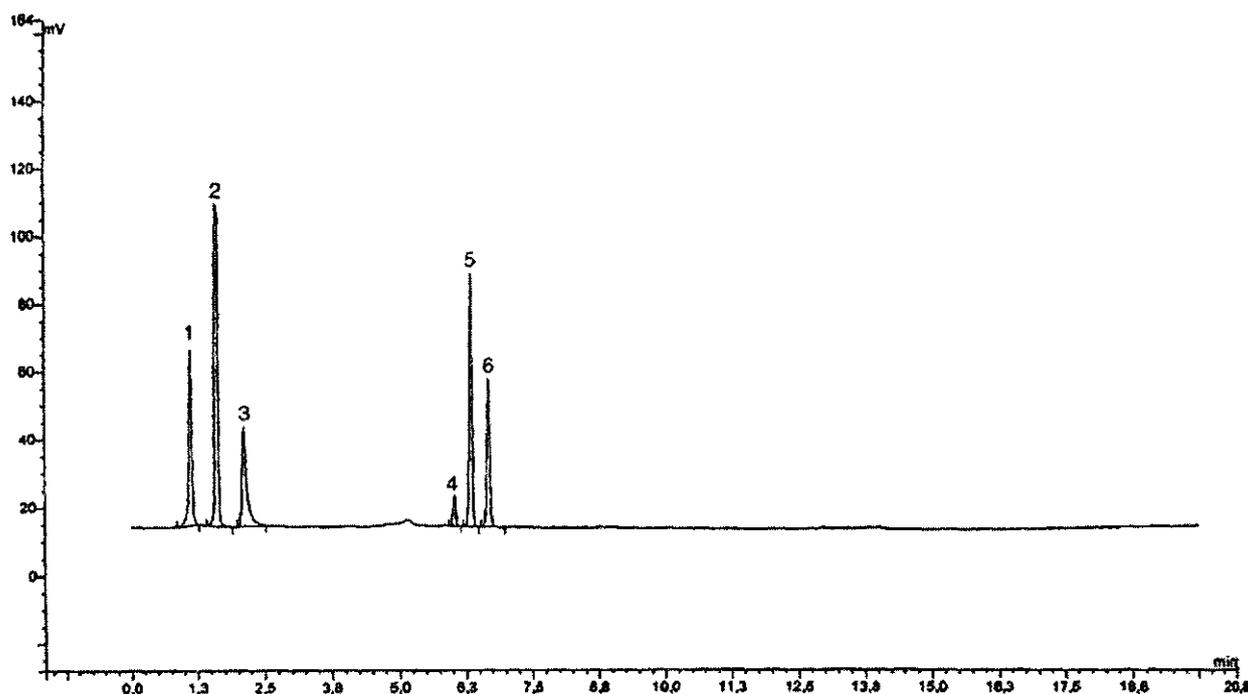
Содержание цефазолина натрия вычисляют в процентах, рассчитывая путем умножения процентного содержания цефазолина на 1.048.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

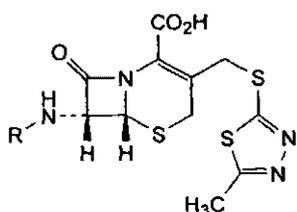
При необходимости на этикетке указывают, что субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.



1. Примесь F; 2. Примесь J; 3. Примесь E; 4. Неизвестная примесь; 5. Цефазолин; 6. Примесь I.

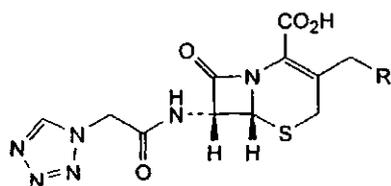
Рисунок 0988.-1. - Хроматограмма раствора сравнения (b) (деградация *in situ*) при определении содержания родственных примесей цефазолина натриевой соли

ПРИМЕСИ



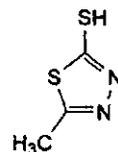
A. R = H: (6*R*,7*R*)-7-амино-3-[[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабификло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

B. R = CO-C(CH₃)₂: (6*R*,7*R*)-7-[[2,2-диметилпропаноил]амино]-3-[[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабификло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

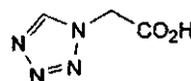


C. R = H: (6*R*,7*R*)-3-метил-8-оксо-7-[[1*H*-тетразол-1-илацетил]амино]-5-тиа-1-азабификло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

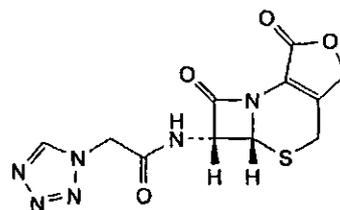
D. R = O-CO-CH₃: (6*R*,7*R*)-3-[[ацетилокси]метил]-8-оксо-7-[[1*H*-тетразол-1-илацетил]амино]-5-тиа-1-азабификло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,



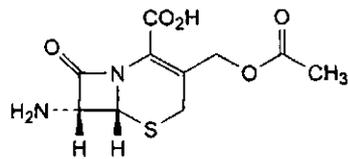
E. 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиол (MMTD),



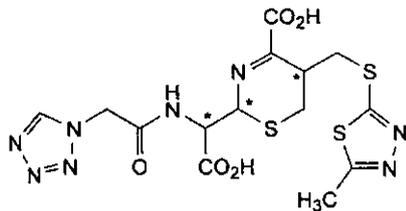
F. (1*H*-тетразол-1-ил)уксусная кислота,



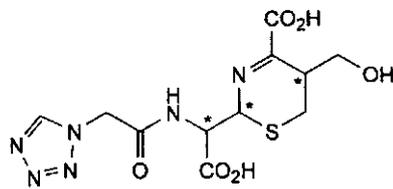
G. (5*aR*,6*R*)-6-[[1*H*-тетразол-1-илацетил]амино]-5*a*,6-дигидро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тиазин-1,7(4*H*)-дион,



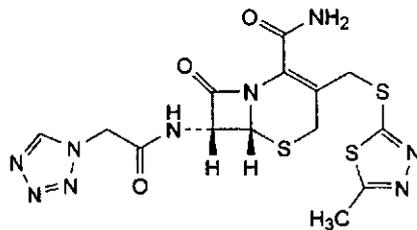
Н. (6*R*,7*R*)-3-[[ацетилокси]метил]-7-амино-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-ACA),



И. 2-[карбокси[[1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]метил]-5-[[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]сульфанил]метил]-5,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-4-карбоновая кислота (кислота цефазолиновая),



Ј. 2-[карбокси[[1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]метил]-5-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-4-карбоновая кислота (кислота цефазолиновая гидролизованная),



К. (6*R*,7*R*)-3-[[[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-7-[[1*H*-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксамид (цефазолинамид).



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вместо испытания «Бактериальные эндотоксины» допускается применение испытания «Пирогены» (2.6.8).

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для применения в производстве парентеральных лекарственных средств без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 1 мл раствора, содержащего 10 мг цефазолина натрия в 1 мл растворителя.

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для применения в производстве парентеральных лекарственных средств, она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность. Вводят каждой мыши внутривенно в течение 30 с 0.5 мг цефазолина натрия в 1 мл растворителя. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для применения в производстве парентеральных и глазных лекарственных средств без последующей процедуры стерилизации, она должна выдерживать испытание на стерильность.

МАРКИРОВКА

При проведении испытания «Пирогены» вместо «субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают:
- субстанция апиrogenна.

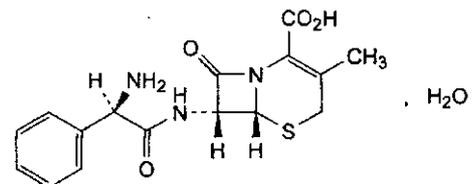
ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

ЦЕФАЛЕКСИНА МОНОГИДРАТ

Cefalexinum monohydricum

CEFALEXIN MONOHYDRATE



C₁₆H₁₇N₃O₄S·H₂O

M, 365.4

Цефалексина моногидрат содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % (6*R*,7*R*)-7-[[[2*R*]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты моногидрата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК цефалексина моногидрата*.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 4.0 до 5.5. 50 мг субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 149 до + 158 в пересчете на безводное вещество. 0.125 г субстанции растворяют в *фталатном* буферном растворе с *pH 4.4 P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 50 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 330 нм не должна превышать 0.05. 2.0 мл раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 262 нм. Удельный показатель поглощения испытуемого раствора в максимуме должен быть от 220 до 245 в пересчете на безводное вещество.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе *A* и доводят объем раствора подвижной фазой *A* до 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10.0 мг *D*-фенилглицина *P* растворяют в подвижной фазе *A* и доводят объем раствора подвижной фазой *A* до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг *СО ГФ РК 7-аминодезацетоксицефалоспориновой кислоты* растворяют в *фосфатном буферном растворе с pH 7.0 P5* и доводят объем раствора подвижной фазой *A* до 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) и 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой *A* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 10 мг *диметилформамида P* и 10 мг *диметилацетамида P* растворяют в подвижной фазе *A* и доводят объем раствора подвижной

фазой *A* до 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой *A* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (e). 1.0 мл раствора сравнения (c) доводят подвижной фазой *A* до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (f). 10.0 мг *СО ГФ РК натрия цефотаксима* растворяют в подвижной фазе *A* и доводят объем раствора подвижной фазой *A* до 10.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят объем подвижной фазой *A* до 100 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем *октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза *A*: *фосфатный буферный раствор с pH 5.0 P*;
- подвижная фаза *B*: *метанол P2*;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм.

Используют следующий линейный градиент:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30
20 - 23	70 → 98	30 → 2
23 - 30	98	2

Хроматографируют по 20 мкл растворов сравнения (c) и (f).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков примеси *A* и примеси *B* на хроматограмме раствора сравнения (c) составляет не менее 2.0;
- коэффициент разделения пиков *цефалексина* и *цефотаксима* на хроматограмме раствора сравнения (f) составляет не менее 1.5.

Попеременно хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (c)(d) и (e).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *B* не должна превышать площадь второго пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь первого пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %). Не учитывают пики *диметилформамида* и *диметилацетамида*; сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади первого пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (3.0 %).

Не учитывают площадь второго пика на хроматограмме раствора сравнения (е) (0.05 %).

***N,N*-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹).

Вода (2.5.12). От 4.0 до 8.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК цефалексина моногидрата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в 20 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - ацетонитрил Р - раствор 13.6 г/л калия дигидрофосфата Р - вода Р (2:5:10:83);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

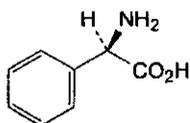
Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков цефалексина и цефрадина составляет не менее 4.0.

Попеременно хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а). Рассчитывают содержание цефалексина моногидрата в процентах.

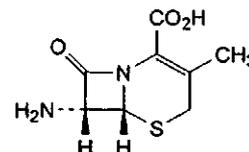
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

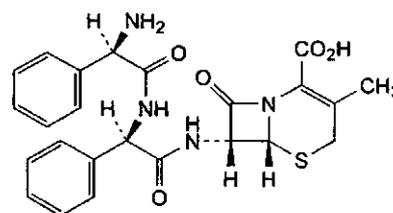
ПРИМЕСИ



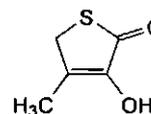
А. (2*R*)-2-амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин),



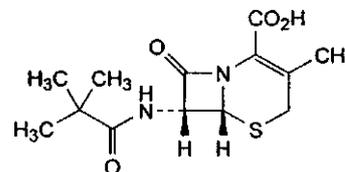
В. (6*R*,7*R*)-7-амино-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабисцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-аминодезацетоксицефалоспориновая кислота, 7-ADCA),



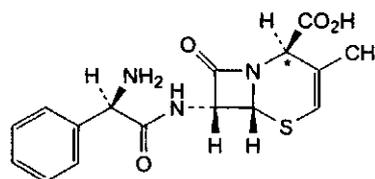
С. (6*R*,7*R*)-7-[[[2*R*]-2-[[[2*R*]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабисцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,



Д. 3-гидрокси-4-метилтиофен-2(5*H*)-он,



Е. (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-диметилпропанол)амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабисцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (7-ADCA пиваламид),



и эписмер при С*

Ф. (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[[2*R*]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабисцикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоновая кислота (дельта-2-цефалексин).

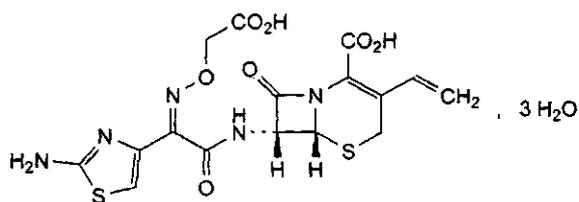


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ЦЕФИКСИМ

Cefiximum

CEFIXIME



$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$

M_r 507.5

Цефиксим содержит не менее 95.0 % и не более 101.0 % (6*R*,7*R*)-7-[[[*Z*]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[карбоксиметокси]имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты тригидрата в пересчете на безводное и свободное от этанола вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или почти белого цвета. Слегка гигроскопичный.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, практически не растворим в этилацетате.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК цефиксима. В случае разницы спектров субстанцию и СО ГФ РК цефиксима отдельно растворяют в метаноле *P*, выпаривают досуха и повторно записывают спектры полученных остатков.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 2.6 до 4.1. 0.5 г субстанции суспендируют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем суспензии тем же растворителем до 10 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29)

в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют раствор сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют испытуемый раствор. Время хроматографирования должно быть в 3 раза больше времени удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (3 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Этанол (2.4.24). Не более 1.0 % (м/м). Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии (2.2.28), используя метод стандартных добавок.

Испытуемый раствор. 0.250 г субстанции растворяют в смеси диметилацетамид *P* - вода *P* (1:4) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 25.0 мл.

Вода (2.5.12). От 9.0 до 12.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (a). 25.0 мг СО ГФ РК цефиксима растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 10 мг СО ГФ РК цефиксима растворяют в 10 мл воды *P* и нагревают на водяной бане в течение 45 мин. Полученный раствор охлаждают и сразу хроматографируют.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.125 м x 4 мм, заполненная

силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор тетрабутиламмония гидроксида (250:750). Раствор тетрабутиламмония гидроксида готовят следующим образом: 8.2 г тетрабутиламмония гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 800 мл; устанавливают рН раствора до 6.5 кислотой фосфорной разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм;
- температура колонки 40 °С.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (с). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 20 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения двух основных пиков (цефиксима и Е-изомера) составляет не менее 2.0. При необходимости корректируют содержание ацетонитрила в подвижной фазе.

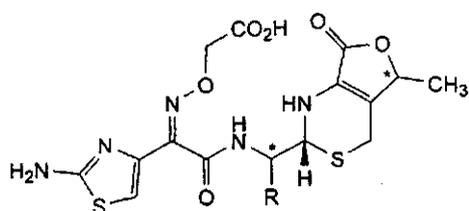
Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (а) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика цефиксима составляет не более 1.0 %.

Попеременно хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (а).

ХРАНЕНИЕ

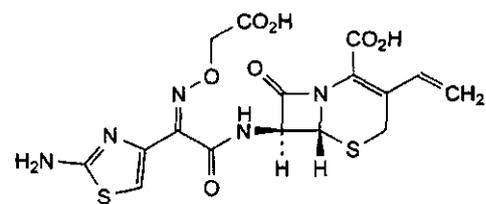
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

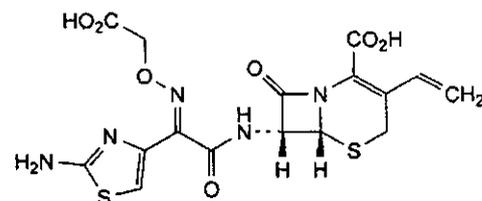


А. R = CO₂H: 2-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[карбоксиметокси]имино]ацетил]амино]-2-[[2R]-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагидро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тиазин-2-ил]уксусная кислота,

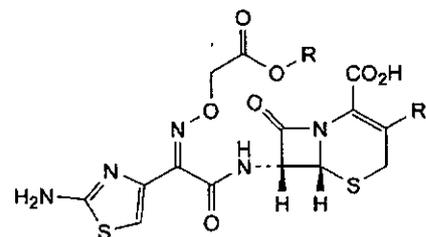
В. R = H: 2-[[[Z]-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[[2R,5RS]-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагидро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тиазин-2-ил]метил]амино]-2-оксоэтилиден]амино]окси]уксусная кислота,



С. (6R,7S)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[карбоксиметокси]имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (Z-эпимер цефиксима),



Д. (6R,7R)-7-[[[E]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[карбоксиметокси]имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (E-изомер цефиксима),



Е. R = H, R' = CH₃: (6R,7R)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[карбоксиметокси]имино]ацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

Ф. R = C₂H₅, R' = CH = CH₂: (6R,7R)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[2-этокси-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рекомендуется внести следующие изменения при проведении количественного определения:

Испытуемый раствор. 100.0 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг СО ГФ РК цефик-

сима растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

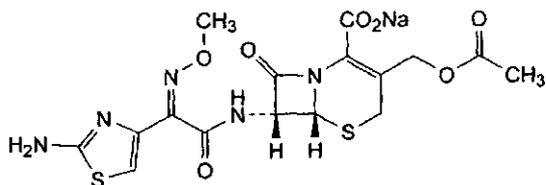
Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (а) шесть раз.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика цефотаксима составляет не более 0.85 %.

ЦЕФОТАКСИМ НАТРИЯ

Cefotaximum natriicum

CEFOTAXIME SODIUM



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$

M_r 477.4

Цефотаксим натрия содержит не менее 96.0 % и не более 101.0 % натрия (6*R*,7*R*)-3-[[ацетилокси]метил]-7-[[[*Z*]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)]ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Порошок белого или слегка желтоватого цвета. Гигроскопичный.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК цефотаксима натрия.

В. Субстанция дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл кислоты уксусной ледяной *P*; полученный раствор сразу после приготовления должен быть прозрачным.

Цветность раствора. Оптическая плотность (2.2.25) раствора S, измеренная при длине волны 430 нм, не должна превышать 0.20.

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 58 до + 64 в пересчете на сухое вещество. 0.100 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 20.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100.0 мл. Удельный показатель поглощения полученного раствора в максимуме при длине волны 235 нм должен быть от 360 до 390 в пересчете на сухое вещество.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения (b). Время хроматографирования должно быть в 8 раз больше времени удерживания основного пика. На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (3 %).

***N,N*-Диметиланилин (2.4.26, метод В).** Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0.5 % (м/м).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3.0 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.05 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цефотаксима натрия растворяют в подвижной фазе и

доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). К 4.0 мл испытуемого раствора прибавляют 1.0 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р. Полученный раствор нагревают при температуре 40 °С в течение 2 ч, прибавляют 5.0 мл буферного раствора с рН 6.6 Р и 1.0 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 3.5 г калия дигидрофосфата Р и 11.6 г динатрия гидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р, доводят рН раствора до 7.0 и добавляют 180 мл метанола Р;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Попеременно хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (a) и раствора сравнения (c). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- из двух основных пиков пик цефотаксима элюируется вторым;
- коэффициент разделения двух основных пиков составляет не менее 3.5. При необходимости используют колонку с другой неподвижной фазой или корректируют содержание метанола в подвижной фазе;
- коэффициент симметрии пика цефотаксима составляет не более 2.0.

Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (a) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика цефотаксима составляет не более 1.0 %.

Попеременно хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

ХРАНЕНИЕ

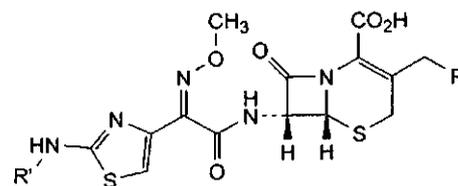
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

- субстанция стерильная;
- субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

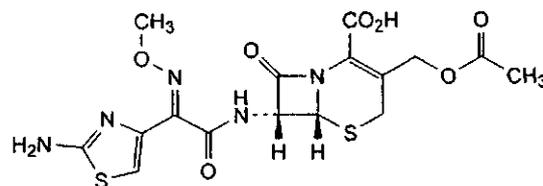
ПРИМЕСИ



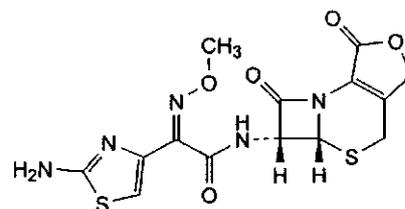
A. R = R' = H : (6R,7R)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино]ацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дезацетоксицефотаксим),

B. R = OH, R' = H: (6R,7R)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино]ацетил]амино]-3-(гидроксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дезацетилцефотаксим),

C. R = O-CO-CH₃, R' = CHO: (6R,7R)-3-[[ацетилокси]метил]-7-[[[Z]-2-(2-формиламино)тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (N-формилцефотаксим),



D. (6R,7R)-3-[[ацетилокси]метил]-7-[[[E]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (E-цефотаксим),



E. (5aR,6R)-6-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксиимино]ацетил]амино]-5a,6-дигидро-3H,7H-азето[2,1-b]фуоро[3,4-d][1,3]тиазин-1,7(4H)-дион (дезацетилцефотаксима лактон).



Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, должна выдерживать испытание на аномальную токсичность.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рекомендуется внести следующие изменения при проведении количественного определения:

Испытуемый раствор. 100.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг *СО ГФ РК* цефтаксима натриевой соли растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

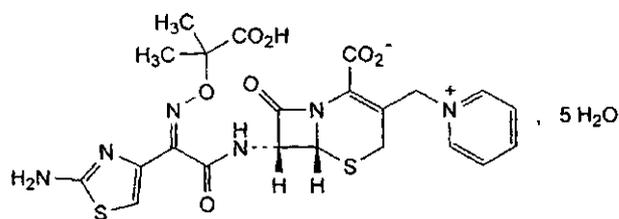
Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (а) шесть раз.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика цефтаксима составляет не более 0.85 %.

ЦЕФТАЗИДИМ

Ceftazidimum

CEFTAZIDIME



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

M_r 637

Цефтазидим содержит не менее 95.0 % и не более 102.0 % (6*R*,7*R*)-7-[[[*Z*]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксит-1-метилэтоксимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1-пиридилио]метил]-5-тиа-1-азабихило[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата пентагидрата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде и метаноле, практически не растворим в ацетоне и спирте. Растворяется в кислых и щелочных растворах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО ГФ РК* цефтазидима.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.25 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 3.0 до 4.0. Измеряют pH раствора S.

Родственные примеси.

A. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя *ТСХ* пластинку со слоем силикагеля F_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в растворе 36 г/л динатрия гидрофосфата *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 2.0 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят раствором 36 г/л динатрия гидрофосфата *P* до объема 200 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *бутанол P* - *ацетатный буферный раствор с pH 4.5 P* - *бутилацетат P* - *кислота уксусная ледяная P* (6:26:32:32). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое дополнительное пятно с R_f больше, чем R_f основного пятна, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %).

B. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А цефтазидима растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК примеси А цефтазидима и 5 мг СО ГФ РК цефтазидима растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 22.6 г/л аммония дигидрофосфата Р, значение рН которого доводят до 3.9 10 % раствором кислоты фосфорной Р до 3.9 (7:93);
- скорость подвижной фазы 1.3 мл/мин;
- детектирование при длине волны 255 нм;
- температура колонки 35 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух пиков составляли не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А и цефтазидима составляет не менее 5.9.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания цефтазидима.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %). Сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляют менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Примесь F. Не более 0.05 % (500 млн⁻¹). Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0.500 г субстанции растворяют в 10 % (об/об) растворе фосфатного буферного раствора с рН 7.0 Р4 и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.00 г пиридина Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 200.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 10 мл фосфатного буферного раствора с рН 7.0 Р4 и доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят 10 % (об/об) раствором фосфатного буферного раствора с рН 7.0 Р4 до объема 200.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл раствора сравнения (а) и доводят 10 % (об/об) раствором фосфатного буферного раствора с рН 7.0 Р4 до объема 200 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 28.8 г/л аммония дигидрофосфата Р, значение рН которого предварительно доводят до 7.0 раствором аммиака Р - ацетонитрил Р - вода Р (8:24:68);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 255 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика цефтазидима и пика примеси F составляет не менее 7.0.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографируют раствор сравнения (а) 6 раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика цефтазидима, составляет не более 1.0 %.

Хроматографируют попеременно 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

Вода (2.5.12). От 13.0 % до 15.0 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.10 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства парентеральных дозированных форм без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цефтазида растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК примеси А цефтазида растворяют в 5.0 мл раствора сравнения (а).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем гексилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 4.26 г динатрия гидрофосфата Р и 2.73 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 980 мл воды Р, прибавляют 20 мл ацетонитрила Р и перемешивают;
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 245 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух основных пиков составляли не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика цефтазида и пика примеси А составляет не менее 1.0.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

Содержание цефтазида рассчитывают в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, то хранят в стерильном герметичном контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

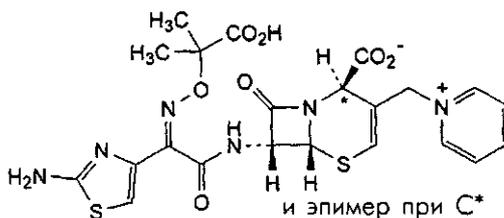
На этикетке указывают, что субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ПРИМЕСИ

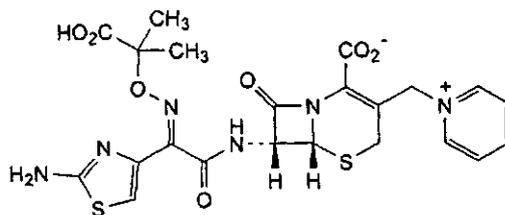
Жидкостная хроматография (испытание «Родственные примеси»): А, В, С.

Тонкослойная хроматография (испытание «Родственные примеси»): D, E.

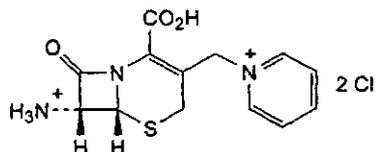
Жидкостная хроматография (испытание «Примесь F»): F.



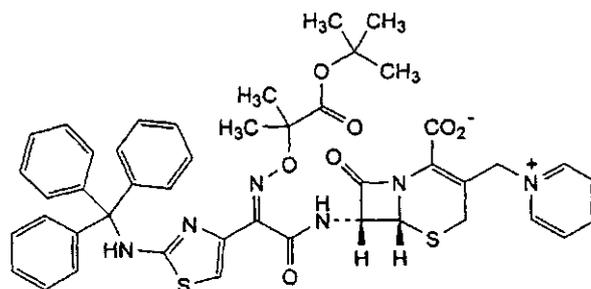
А. (2RS,6R,7R)-7-[[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-1-метилэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1-пиридиinio)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоксилат (Δ-2-цефтазидим),



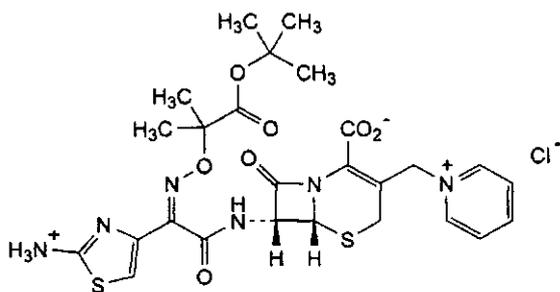
В. (6R,7R)-7-[[[E]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-1-метилэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1-пиридиinio)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат,



С. (6R,7R)-2-карбокси-8-оксо-3-(пиридиinio)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-7-аминиума дихлорид,



Д. (6R,7R)-7-[[[Z]-2-[[2-(1,1-диметилэтокси)-1,1-диметил-2-оксоэтокси]имино]-2-[[2-(трифенилметил)амино]тиазол-4-ил]ацетил]амино]-8-оксо-3-(пиридиinio)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат,



Е. (6*R*,7*R*)-7-[[[*Z*]-2-(2-аммиотиазол-4-ил)-2-[[2-(1,1-димилэтокси)-1,1-димил-2-оксоэтокси]имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-(пиридиниометил)-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата хлорид,

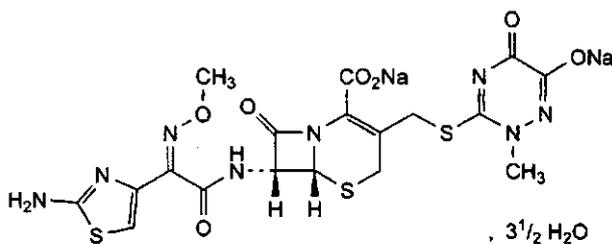


Ф. пиридин.

ЦЕФТРИАКСОН НАТРИЯ

Ceftriaxonum natricum

CEFTRIAZONE SODIUM



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3 \frac{1}{2} H_2O$

M_r 662

Цефтриаксон натрия содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % (6*R*,7*R*)-7-[[[*Z*]-2-(2-аминотиазол-4-ил) (метоксимино)ацетил]амино]-3-[[[2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения субстанции (2.2.24) должен соответствовать спектру СО РК цефтриаксона натрия.

В. Субстанция дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,40 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 2 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_5 или BY_5 .

pH (2.2.3). От 6,0 до 8,0. Измеряют pH раствора *S*.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -155 до -170 в пересчете на безводное вещество. 0,250 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 30,0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 30,0 мг СО ГФ РК цефтриаксона натрия растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мг СО ГФ РК цефтриаксона натрия и 5,0 мг СО ГФ РК примеси А цефтриаксона растворяют в подвижной фазе и доводят объем подвижной фазой до 100,0 мл.

Раствор сравнения (c). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0,25 м x 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 2,0 г тетрадециламмония бромида *P* и 2,0 г тетрагептиламмония бромида *P* растворяют в смеси 440 мл воды *P*, 55 мл 0,067 *M* фосфатного буферного раствора с pH 7,0 *P*, 5,0 мл цитратного буферного раствора с pH 5,0 и 500 мл ацетонитрила *P*. Цитратный буферный раствор с pH 5,0 готовят следующим образом: 20,17 г кисло-

ты лимонной *P* растворяют в 800 мл воды *P*, устанавливают рН раствора до 5.0 раствором натрия гидроксида концентрированным *P* и доводят объем полученного раствора водой *P* до 1000.0 мл.

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (b) и (c). Время хроматографирования должно быть в 2 раза больше времени удерживания цефтриаксона.

Хроматографируют раствор сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пика цефтриаксона и пика примеси А составляет не менее 3.0.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (4.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %).

***N,N*-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0.8 % (м/м).

Вода (2.5.12). От 8.0 % до 11.0 %. Определение проводят из 0.100 г субстанции полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.20 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения (a). Рассчитывают содержание цефтриаксона натриевой соли в процентах.

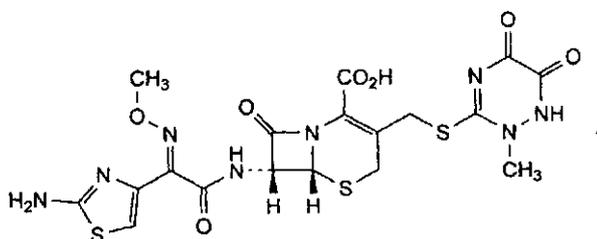
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте. Если субстанция стерильна, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

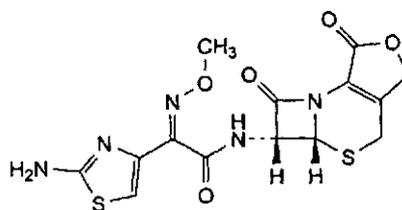
МАРКИРОВКА

На этикетке указывают, что субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

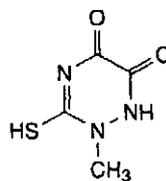
ПРИМЕСИ



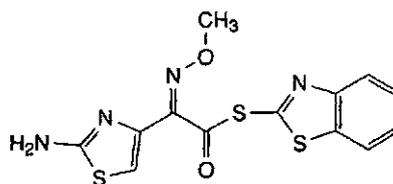
А. (6*R*,7*R*)-7-[[[*E*]-[2-аминотиазол-4-ил](метоксимино)ацетил]амино]-3-[[2-метил-5,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (*E*-изомер),



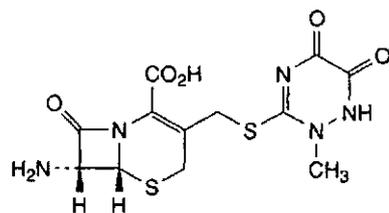
В. (5*aR*,6*R*)-6-[[[*Z*]-[2-аминотиазол-4-ил](метоксимино)ацетил]амино]-5*a*,6-дигидро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тиазин-1,7(4*H*)-дион,



С. 2-метил-3-сульфанил-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-дион,



Д. *S*-бензотиазол-2-ил [*Z*]-[2-аминотиазол-4-ил](метоксимино)тиоацетат,



Е. (6*R*,7*R*)-7-амино-3-[[2-метил-5,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-ил]сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вместо испытания «Бактериальные эндотоксины» допускается проведение испытания «Пирогены» (2.6.8).

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, то она должна выдерживать испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 1 мл раствора, содержащего 40 мг цефтриаксона в 1 мл воды для инъекций Р.

Аномальная токсичность (2.6.9). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения, то она должна выдерживать испытание на аномальную токсичность.

МАРКИРОВКА

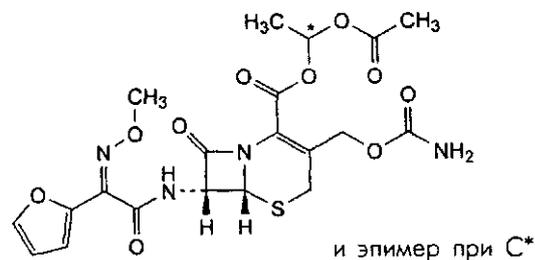
При проведении испытания «Пирогены» вместо «субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов» указывают:

- субстанция апиrogenна.

ЦЕФУРОКСИМА АКСЕТИЛ

Cefuroximum axetili

CEFUROXIME AXETIL



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$

М, 510.5

Цефуроксима аксетил содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % смеси двух диастереоизомеров (1*RS*)-1-[[ацетилокси]этил(6*R*,7*R*)-3-[[карбамоилокси]метил]-7-[[[*Z*]-2-(фуран-2-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное и свободное от ацетона вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде и 96 % спирте, растворим в ацетоне, этилацетате и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК цефуроксима аксетила.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, времена удерживания и площади основных пиков должны соответствовать временам удерживания и площадям основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (d).

ИСПЫТАНИЯ

Отношение диастереоизомера. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

На хроматограмме испытуемого раствора отношение площади пика диастереоизомера А цефуроксима аксетила к сумме площадей пиков диастереоизомеров А и В цефуроксима аксетила, установленное процедурой нормализации, должно быть между 0.48 и 0.55.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей двух пиков, соответствующих Е-изомерам на хроматограмме раствора сравнения (с), должна быть не более 1.0 %; сумма площадей двух пиков, соответствующих Δ^3 изомерам на хроматограмме раствора сравнения (b) не должна быть более 1.5 %; площадь любого дополнительного пика, кроме основного, не должна быть более 0.5 %. Сумма примесей не должна быть более 3.0 %. Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади двух основных пиков, полученных на хроматограмме раствора сравнения (a).

Ацетон (2.4.24). Не более 1.1 %.

Вода (2.5.12). Не более 1.5 %. Определение проводят из 0.400 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Готовят непосредственно перед использованием.

10.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мл испытуемого раствора нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч до образования Δ^3 изомеров.

Раствор сравнения (c). 5 мл испытуемого раствора выдерживают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм в течение 24 ч до образования Е-изомеров.

Раствор сравнения (d). Готовят непосредственно перед использованием.

10.0 мг СО ГФ РК цефуроксима ацетилата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем триметилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - раствор 23 г/л аммония дигидрофосфата Р (38:62);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 278 нм.

Хроматографируют по 20 мкл растворов сравнения (a), (b), (c) и (d). Времена удерживания относительно диастереоизомера А цефуроксима ацетилата (второй пик) составляют: для диастереоизомера В цефуроксима ацетилата - около 0.9, для цефуроксима ацетилата Δ^3 изомеров - около 1.2 и для Е изомеров - около 1.7 и 2.1.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков диастереоизомеров А и В цефуроксима ацетилата на хроматограмме раствора сравнения (d) составляет не менее 1.5;

- коэффициент разделения пиков диастереоизомера А и Δ^3 изомера цефуроксима ацетилата на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 1.5.

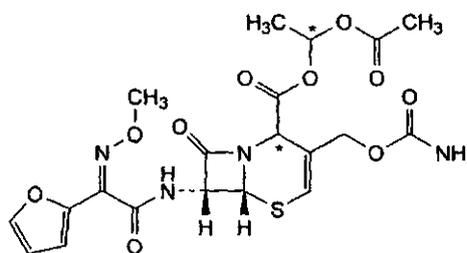
Хроматографируют раствор сравнения (d) шесть раз. Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площадей суммы пиков диастереоизомеров А и В цефуроксима ацетилата составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор. Содержание $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ в процентах рассчитывают по сумме площадей пиков двух диастереоизомеров и заявленному содержанию $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ в СО ГФ РК цефуроксима ацетилата.

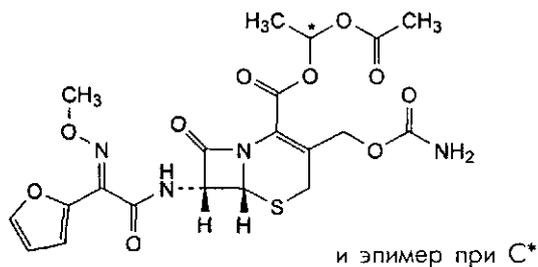
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

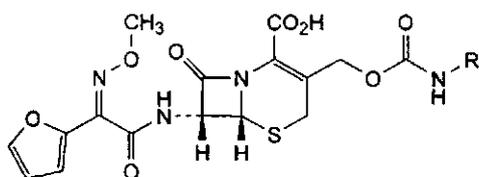
ПРИМЕСИ



А. 1-(ацетилокси)этил(6*R*,7*R*)-3-[[карбамоилокси]метил]-7-[[[Z]-2-(фуран-2-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабцикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоксилат (Δ^3 изомеры),



В. (1*RS*)-1-(ацетилокси)этил(6*R*,7*R*)-3-[[карбамоилокси]метил]-7-[[*E*]-2-(фуран-2-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (*E*-изомеры),



С. R = CO-CCl₃; (6*R*,7*R*)-7-[[*Z*]-2-(фуран-2-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[[трихлороацетил]карбамоил]окси]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Д. R = H: цефуроксим.



Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, то она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

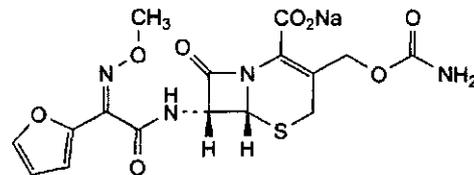
Микробиологическая чистота (2.6.12). Обладает антимикробным действием. Определение проводят методом разведения или методом мембранной фильтрации. В 1 г субстанции допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Стерильность (5.4). В соответствии с требованиями.

ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЯ

Cefuroximum natricum

CEFUROXIME SODIUM



C₁₆H₁₅N₄NaO₈S

M_r 446.4

Цефуроксим натрия содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % натриевой соли (6*R*,7*R*)-3-[[карбамоилокси]метил]-7-[[*Z*]-2-(фуран-2-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок, слегка гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК цефуроксима натриевой соли.

В. Субстанция дает характерную реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.0 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят тем же растворителем до объема 20.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора. Оптическая плотность (2.2.25) раствора S при длине волны 450 нм не должна быть более 0.25.

pH (2.2.3). От 5.5 до 8.5. 2 мл раствора S доводят до объема 20.0 мл водой, свободной от углерода диоксида, Р.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 59 до + 66 в пересчете на безводное вещество. 0.500 г субстанции растворяют в ацетатном буферном растворе с pH 4.6 Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 25.0 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цефуроксима натриевой соли растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл.

5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 20 мл раствора сравнения (а) помещают на водяную баню с температурой 80 °С на 15 мин. Охлаждают и немедленно вводят в хроматограф.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.125 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем гексилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - ацетатный буферный раствор с рН 3.4, приготовленный растворением 6.01 г кислоты уксусной ледяной *P* и 0.68 г натрия ацетата *P* в воде *P* и доведенный до объема 1000.0 мл тем же растворителем, (1:99);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 273 нм.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (b) и (с). Время хроматографирования должно быть в 4 раза больше времени удерживания основного пика. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (b) коэффициент разделения пиков цефуроксима и примеси А составляет не менее 2.0. На хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %); площадь любого дополнительного пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (3.0 %). Не учитывают пики, площадь которых менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 мл⁻¹).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0.5 % (м/м).

Вода (2.5.12). Не более 3.5 %. Определение проводят из 0.400 г субстанции полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.10 ЭЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор (b) и раствор сравнения (а).

Рассчитывают содержание цефуроксима натриевой соли в процентах.

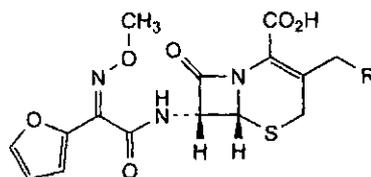
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают, что субстанция свободна от бактериальных эндотоксинов.

ПРИМЕСИ

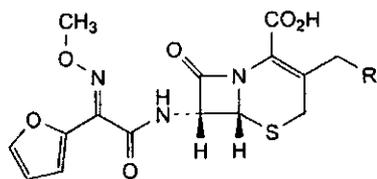


A. R = OH: (6*R*,7*R*)-7-[[[Z]-{фуран-2-ил}(метоксиимино)ацетил]амино]-3-(гидроксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (дескарбамоилцефуроксим),

B. R = O-CO-CH₃: (6*R*,7*R*)-3-[[{ацетилокси}метил]-7-[[[Z]-{фуран-2-ил}(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

C. R = H: (6*R*,7*R*)-7-[[[Z]-{фуран-2-ил}(метоксиимино)ацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

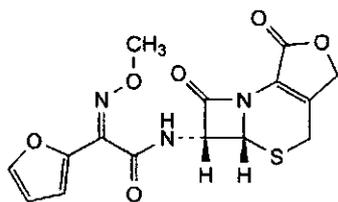
D. R = O-CO-NH-CO-CCl₃: (6*R*,7*R*)-7-[[[Z]-{фуран-2-ил}(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[[трихлорацетил]карбамоил]окси]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,



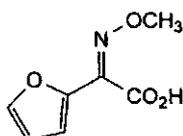
Е. R = O-CO-NH₂; (6*R*,7*R*)-3-[[карбамоилокси]метил]-7-[[*E*]-{(фуран-2-ил)(метоксиимино)ацетил}амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (транс-цефуроксим),

Ф. R=ОН; (6*R*,7*R*)-7-[[*E*]-{(фуран-2-ил)(метоксиимино)ацетил}амино]-3-(гидроксиметил)-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,

Г. R=O-CO-CH₃; (6*R*,7*R*)-3-[[ацетилокси]метил]-7-[[*E*]-{(фуран-2-ил)(метоксиимино)ацетил}амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота,



Н. (5*aR*,6*R*)-6-[[*Z*]-{(фуран-2-ил)(метоксиимино)ацетил}амино]-5*a*,6-дигидро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тиазин-1,7(4*H*)-дион,



И. [*Z*]-{(фуран-2-ил)(метоксиимино)уксусная кислота.



Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, то она должна выдерживать испытание на пирогены.

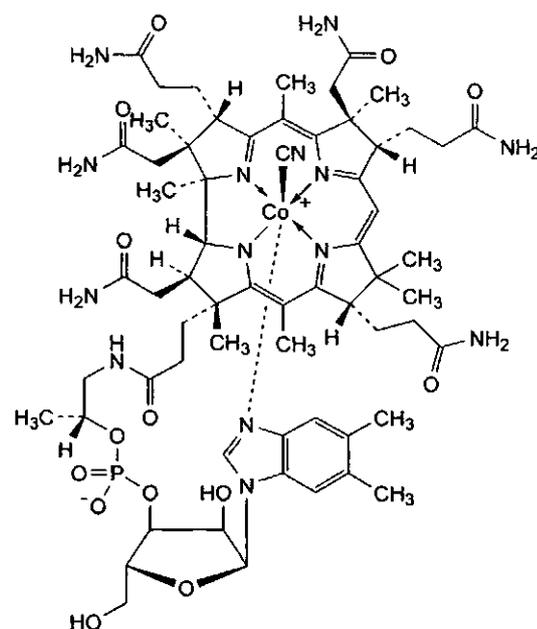
Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, то она должна выдерживать испытание на стерильность.

Микробиологическая чистота (2.6.12). Обладает антимикробным действием. В 1 г субстанции допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

ЦИАНОКОБАЛАМИН

Cyanocobalaminum

CYANOCOBALAMIN



C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P

M_r 1355

Цианокобаламин содержит не менее 96.0 % и не более 102.0 % α-(5,6-диметилбензимидазол-1-ил)кобамида цианида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок темно-красного цвета или темно-красные кристаллы.

Растворимость. Умеренно растворим в воде и в 96 % спирте, практически не растворим в ацетоне. Безводная субстанция очень гигроскопична.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 2.5 мг субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 260 нм до 610 нм должен иметь три максимума при длинах волн 278 нм, 361 нм и от 547 нм до 559 нм. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 361 нм к оптической плотности в максимуме при длинах волн от 547 нм до 559 нм должно быть от 3.15 до 3.45, отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 361 нм к оптической плотности в максимуме при длине волны 278 нм должно быть от 1.70 до 1.90.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля *G R*.

Испытание проводят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. 2 мг субстанции растворяют в 1 мл смеси 96 % спирт *P* - вода *P* (1:1).

Раствор сравнения. 2 мг *СО ГФ РК* цианокобаламина растворяют в 1 мл смеси 96 % спирт этиловый *P* - вода *P* (1:1).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака разбавленный P1* - метанол *P* - метилхлорид *P* (9:30:45). Когда фронт растворителей пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают при дневном свете. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 10.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл. Раствор используют в течение 1 ч.

Раствор сравнения (а). 3.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. Раствор используют в течение 1 ч.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. Раствор используют в течение 1 ч.

Раствор сравнения (с). 25 мг субстанции растворяют в 10 мл воды *P*, при необходимости нагревают, охлаждают, прибавляют 5 мл раствора 1.0 г/л хлорамина *P* и 0.5 мл 0.05 М кислоты хлороводо-

родной, доводят объем раствора водой *P* до 25 мл и встряхивают в течение 5 мин. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до 10 мл и сразу хроматографируют.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсильльным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол *P* - раствор 10 г/л динатрия гидрофосфата *P*, рН которого доводят до 3.5 кислотой фосфорной *P* (26.5:73.5). Используют подвижную фазу в течение 2 сут;
- скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 361 нм;
- устройство ввода проб в виде петли.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (с). Время хроматографирования должна быть в 3 раза больше времени удерживания пика цианокобаламина.

На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех дополнительных пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (3 %).

Не учитывают пики, площади которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (с) составляет не менее 2.5;
- отношение сигнал-шум на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 5.

Потеря в массе при высушивании. (2.2.32).

Не более 12.0 %. 20.00 мг субстанции сушат в вакууме при температуре 100-105 °С в течение 2 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

25.00 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000.0 мл.

Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют в максимуме при длине волны 361 нм.

Содержание $C_{63}H_{86}CoN_{14}O_{14}P$ вычисляют, используя удельный показатель поглощения, равный 207.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ЦИНКА ОКСИД

Zinci oxidum

ZINC OXIDE

ZnO

M, 81.4

Цинка оксид содержит не менее 99.0 % и не более 100.5 % ZnO в пересчете на прокаленное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Мягкий аморфный порошок белого или слегка желтовато-белого цвета, свободный от твердых частиц.

Растворимость. Практически не растворим в воде и 96 % спирте, растворяется в разбавленных минеральных кислотах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Субстанция желтеет при сильном нагревании; желтое окрашивание исчезает при охлаждении.

B. 0.1 г субстанции растворяют в 1.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и доводят объем раствора водой P до 5 мл. Полученный раствор дает реакцию на цинк (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Щелочность. 1.0 г субстанции встряхивают с 10 мл кипящей воды P, прибавляют 0.1 мл раствора фенолфталеина P и фильтруют; если фильтрат окрашивается в красный цвет, то при добавлении не более 0.3 мл 0.1 M кислоты хлороводородной окраска раствора должна измениться.

Карбонаты и вещества, нерастворимые в кислоте. 1.0 г субстанции растворяют в 15 мл кислоты хлороводородной разбавленной P; при растворении не должны выделяться пузырьки газа. Опалесценция раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II (2.2.1). Раствор должен быть бесцветным (2.2.2, метод II).

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более $5 \cdot 10^{-4}$ % (5 млн⁻¹). 0.2 г субстанции должны выдерживать испытания на мышьяк.

Кадмий. Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 2.0 г субстанции растворяют в 14 мл смеси равных объемов воды P и кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, P, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора кадмия (0.1 % Cd³⁺) P 3.5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, P.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 228.8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленовое или воздушно-пропановое пламя.

Железо (2.4.9). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 50 мг субстанции растворяют в 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной P и доводят объем раствора водой P до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо. В испытаниях используют 0.5 мл кислоты тиогликолевой P.

Свинец. Не более $5 \cdot 10^{-3}$ % (50 млн⁻¹). Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 5.0 г субстанции растворяют в 24 мл смеси равных объемов воды P и кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, P, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и доводят объем раствора водой P до 100.0 мл.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора свинца (0.1 % Pb²⁺) P 3.5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от кадмия и свинца, P.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 283.3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. В зависимости от используемого устройства в качестве базовой линии может быть использована длина волны 217.0 нм.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции при температуре 500 ± 50 °C.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты уксусной разбавленной P. Определение цинка проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 M раствора натрия эдетата соответствует 8.14 мг ZnO.

ЦИНКА СУЛЬФАТА ГЕПТАГИДРАТ

Zinci sulfas heptahydricus

ZINC SULPHATE HEPTAHYDRATE

ZnSO₄·7H₂OM_r 287.5

Цинка сульфата гептагидрат содержит не менее 99.0 % и не более 104.0 % ZnSO₄·7H₂O.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакции на сульфаты (2.3.1).

B. Раствор S дает реакцию на цинк (2.3.1).

C. Субстанция должна выдерживать требования, указанные в разделе «Количественное определение».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объемом раствора тем же растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2., метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4.4 до 5.6. Измеряют pH раствора S.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.03 % (300 мл⁻¹). 3.3 мл раствора S доводят водой P до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Железо (2.4.9). Не более 0.01 % (100 мл⁻¹). 2 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на железо. В испытании используют 0.5 мл кислоты тиогликолевой P.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.200 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты уксусной разбавленной P. Определение цинка проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 M раствора натрия эдетата соответствует 28.75 мг ZnSO₄·7H₂O.

ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом воздухонепроницаемом контейнере.



Алюминий и медь. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 10 мл раствора аммиака концентрированного P и выдерживают в течение 30 мин; полученный раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 10⁻⁴ % (1 мл⁻¹). 10 мл раствора S должны выдерживать испытание на мышьяк.

Тяжелые металлы. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Алюминий и медь», прибавляют раствор натрия сульфида P; должен образоваться белый осадок.

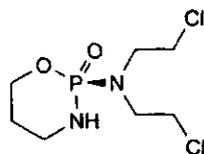
Магний и кальций. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Алюминий и медь», прибавляют раствор 50 г/л натрия дигидрофосфата P; раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Нитраты. 0.25 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты серной разбавленной P. К раствору осторожно, по стенке пробирки, прибавляют раствор 5 г/л дифениламина P в смеси вода P - кислота серная P (1:5); на границе раздела слоев не должно появляться голубое кольцо.

ЦИКЛОФОСФАМИД

Cyclophosphamidum

CYCLOPHOSPHAMIDE

и энантиомер, H₂OC₇H₁₅Cl₂N₂O₂P·H₂OM_r 279.1

Циклофосфамид содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % (2RS)-N,N-бис(2-хлорэтил)тетрагидро-

2H-1,3,2-оксазафосфорин-2-амин-2-оксида, в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде *P*, легко растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Определяют температуру плавления (2.2.14) субстанции. Смешивают равные количества субстанции и СО ГФ РК циклофосамида и определяют температуру плавления смеси. Разница между температурами плавления субстанции и смеси (около 51 °С) не должна быть более 2 °С.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК циклофосамида.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P* и прибавляют 5 мл раствора серебра нитрата *P*; раствор остается прозрачным. Полученный раствор кипятят, при этом образуется белый осадок, который растворяется в растворе аммиака концентрированном *P* и вновь образуется при прибавлении кислоты азотной разбавленной *P*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.50 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

pH (2.2.3). От 4.0 до 6.0. Измеряют pH свежеприготовленного раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G *P*.

Испытуемый раствор (a). 0.10 г субстанции растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК циклофосамида растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 0.1 мл испытуемого раствора (a) доводят 96 % спиртом *P* до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора (a), 10 мкл (20 мкг) испытуемого раствора (b), 10 мкл (20 мкг) раствора сравнения (a) и 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - ацетон *P* - вода *P* - метилэтилкетон *P* (2:4:12:80). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин.

На дно хроматографической камеры помещают выпарительную чашку с раствором 50 г/л калия перманганата *P*, в которую затем добавляют такой же объем кислоты хлороводородной *P*. Горячую пластинку помещают в камеру и выдерживают в парах хлора в течение 2 мин. Затем пластинку вынимают из камеры и выдерживают в потоке холодного воздуха для удаления избытка хлора до тех пор, пока капля раствора крахмала с калия йодидом *P*, нанесенная ниже линии старта, будет давать едва различимое голубое окрашивание. Избегают длительного нахождения в потоке холодного воздуха. Пластинку опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом *P* и выдерживают в течение 5 мин для проявления пятен.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Не учитывают пятно на линии старта.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.033 % (330 мг⁻¹). 0.15 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 15 мл. Свежеприготовленный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Фосфаты (2.4.11). Не более 0.01 % (100 мг⁻¹). 0.10 г субстанции растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на фосфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 2·10⁻³ % (20 мг⁻¹). 1.0 г субстанции должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 мг⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Вода (2.5.12). От 6.0 % до 7.0 %. Определение проводят из 0.300 г субстанции полумикрометодом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 50 мл раствора 1 г/л натрия гидроксида *P* в этиленгликоле *P* и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Раствор охлаждают, ополаскивают холодильник 25 мл воды *P*, прибавляют 75 мл 2-пропанола *P*, 15 мл кислоты азотной разбавленной *P*, 10.0 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата и 2.0 мл раствора железа(III) аммония сульфата *P2* и титруют 0.1 *M* раствором аммония тиоцианата.

1 мл 0.1 *M* раствора серебра нитрата соответствует 13.05 мг $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.



ЦИКЛОФОСФАН

Cyclophosphanum

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ЦИНКА ХЛОРИД

Zinci chloridum

ZINC CHLORIDE

$ZnCl_2$ M, 136.3

Цинка хлорид содержит не менее 95.0 % и не более 100.5 % $ZnCl_2$.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или белые палочки. Расплывается на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и глицерине.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. 0.5 г субстанции растворяют в кислоте азотной разбавленной *P* и доводят объем раствора той же кислотой до 10 мл. Полученный раствор дает реакцию [a] на хлориды (2.3.1).

B. 5 мл раствора *S*, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дают реакцию на цинк (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 2.0 г субстанции прибавляют 38 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, полученной из воды дистиллированной *P*, и по каплям кислоту хлороводородную разбавленную *P* до полного обесцвечивания раствора. Полученный раствор доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* полученной из воды дистиллированной *P*, до объема 40 мл.

pH (2.2.3). От 4.6 до 5.5. 1.0 г субстанции растворяют в 9 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. Не обращают внимание на слабое помутнение раствора.

Оксихлориды. 1.5 г субстанции растворяют в 1.5 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II (2.2.1). К полученному раствору прибавляют 7.5 мл 96 % спирта *P*; раствор может помутнеть в течение 10 мин. Любое помутнение раствора должно исчезать при добавлении 0.2 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.02 % (200 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты. Раствор сравнения готовят, используя смесь 5 мл стандартного раствора сульфата (10 млн⁻¹ SO_4^{2-}) *P* и 10 мл воды дистиллированной *P*.

Алюминий, кальций, тяжелые металлы, железо, магний. К 8 мл раствора *S* прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного *P* и встряхивают; раствор должен быть прозрачным (2.2.1) и бесцветным (2.2.2, метод II). К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата *P*; раствор должен оставаться прозрачным не менее 5 мин. При добавлении 0.2 мг раствора натрия сульфида *P* образуется белый осадок, а надосадочная жидкость должна оставаться бесцветной.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0.04 % (400 млн⁻¹). 0.5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на аммония соли.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.250 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты уксусной разбавленной *P*. Определение цинка проводят методом комплексометрического титрования (2.5.11).

1 мл 0.1 М раствора натрия эдетата соответствует 13.63 мг $ZnCl_2$.

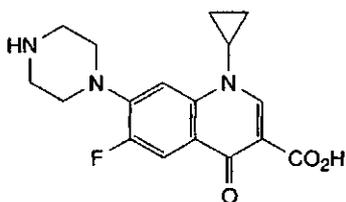
ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере.

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Ciprofloxacinum

CIPROFLOXACIN



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

M, 331.4

Ципрофлоксацин содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок почти белого или бледно-желтого цвета, слегка гигроскопичен.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в этаноле и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК ципрофлоксацина.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). 0.25 г субстанции растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной и доводят тем же растворителем до объема 20 мл. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY_5 .

Примесь А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} Р.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в растворе аммиака разбавленном Р1 и доводят тем же растворителем до объема 5 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК примеси А ципрофлоксацина растворяют в смеси 0.1 мл раствора аммиака разбавленного Р1 и 90 мл воды Р, доводят водой Р до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.1 мкг) раствора сравнения. На дно камеры помещают выпарительную чашку с 50 мл раствора аммиака концентрированного Р. Пластинку выдерживают в парах аммиака в течение 15 мин в закрытой камере. Затем пластинку вынимают и помещают во вторую хроматографическую камеру с системой растворителей ацетонитрил Р - раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - метиленхлорид Р (10:20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, соответствующее примеси А, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.2 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К 25.0 мг субстанции прибавляют 0.2 мл кислоты фосфорной разбавленной Р, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл и перемешивают на ультразвуковой бане до получения прозрачного раствора.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 5.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 2.45 г/л кислоты фосфорной Р с значением рН 3.0, доведенным триэтиламино Р (13:87);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 278 нм,
- температура колонки 40 °С.

Время хроматографирования должно в два раза превышать время удерживания пика ципрофлоксацина.

Время удерживания пика ципрофлоксацина составляет около 9 мин; относительные времена удерживания пиков примесей составляют: примеси E - около 0.4, примеси F - около 0.5, примеси B - около 0.6, примеси C - около 0.7, примеси D - около 1.2.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси B и примеси C на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 1.3.

Для определения содержания примесей используют коэффициент пересчета, который составляет для примеси B - 0.7, примеси C - 0.6, примеси D - 1.4, примеси E - 6.7, соответствующие пики идентифицируют по хроматограмме, полученной для раствора сравнения (b) и типовым хроматограммам СО ГФ РК примесей.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой примеси B, C, D, E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %); площадь любого пика, кроме основного, не должна быть более 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2.5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод E). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 0.5 г субстанции растворяют в кислоте уксусной разбавленной P и доводят тем же растворителем до объема 30 мл. К полученному раствору прибавляют 2 мл воды P вместо 2 мл буферного раствора с pH 3.5 P. Фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат в вакууме при температуре 120 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции, используя платиновый тигель.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в 80 мл кислоты уксусной ледяной P и титруют 0.1 M раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 M раствора кислоты хлорной соответствует 33.14 мг C₁₇H₁₈FN₃O₃.

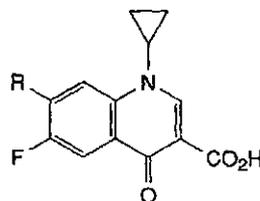
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: A, B, C, D, E.

Другие обнаруживаемые примеси: F.



A. R = Cl: 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3- карбоновая кислота (фторхинолоновая кислота),

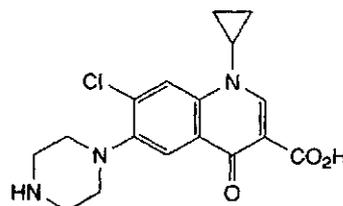
C. R = NH-[CH₂]₂-NH₂; 7-[[2-аминоэтил]амино]-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3- карбоновая кислота (этилендиаминовое соединение),



B. R = CO₂H, R' = H: 1-циклопропил-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (соединение, не содержащее фтор),

E. R = H, R' = F: 1-циклопропил-6-фтор-7-(пиперазин-1-ил)хиолин-4(1H)-он (декарбоксилированное соединение),

F. R = CO₂H, R' = OH: 1-циклопропил-6-гидрокси-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохиолин-3- карбоновая кислота,



D. 7-хлор-1-циклопропил-4-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота.



Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

Токсичность (2.6.9). Тест-доза 4 мг/0,5 мл воды для инъекций на 1 мыш. Срок наблюдения 48 ч.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

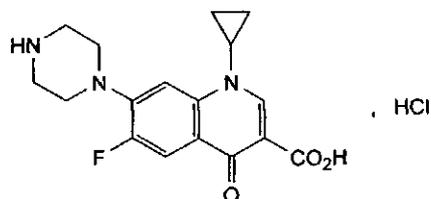
МАРКИРОВКА

При необходимости указывают, что субстанция апи-рогенна.

ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИД

Ciprofloxacinum hydrochloridum

CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$

M_r , 367.8

Ципрофлоксацина гидрохлорид содержит не менее 98.0 % и не более 102.0 % 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок бледно-желтого цвета, слегка гигроскопичен.

Растворимость. Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле, практически не растворим в ацетоне, этилацетате и метилхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида.

В. 0.1 г субстанции дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят тем же растворителем до объема 20 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 10 мл раствора *S* доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 20 мл. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY_5 .

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.5. Измеряют pH раствора *S*.

Примесь А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагель F_{254} *P*.

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции растворяют в воде *P* и доводят тем же растворителем до объема 5 мл.

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК примеси А ципрофлоксацина растворяют в смеси 0.1 мл раствора аммиака разбавленного *P*1 и 90 мл воды *P*, доводят водой *P* до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.1 мкг) раствора сравнения. На дно камеры помещают выпарительную чашку с 50 мл раствора аммиака концентрированного *P*. Пластинку выдерживают в парах аммиака в течение 15 мин в закрытой камере. Затем пластинку вынимают и помещают во вторую хроматографическую камеру с системой растворителей ацетонитрил *P* - раствор аммиака концентрированный *P* - метанол *P* - метилхлорид *P* (10:20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, соответствующее примеси А, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.2 %).

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цiproфлорксацина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК цiproфлорксацина гидрохлорида для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 2.45 г/л кислоты фосфорной Р с значением pH 3.0, доведенным триэтиламино Р (13:87);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- температура колонки 40 °С;
- детектирование при длине волны 278 нм.

Время хроматографирования должно в два раза превышать время удерживания пика цiproфлорксацина.

Время удерживания пика цiproфлорксацина составляет около 9 мин; относительные времена удерживания пиков примесей составляют: примеси Е - около 0.4, примеси F - около 0.5, примеси В - около 0.6, примеси С - около 0.7, примеси D - около 1.2.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси В и примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 1.3.

Для определения содержания примесей используют коэффициент пересчета, составляющий для примеси В - 0.7, примеси С - 0.6, примеси D - 1.4, примеси Е - 6.7; идентичность соответствующих пиков определяют по хроматограмме, полученной для раствора сравнения (b) и типовым хроматограммам СО ГФ РК примесей.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (с).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой примеси В, С, D, Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %); площадь любого другого пика, кроме основного, не должна быть более 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %). Не учитывают пики, площади которых составляют менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод Е). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 0.25 г субстанции растворяют в воде Р, доводят тем же растворителем до объема 30 мл и фильтруют. Фильтрат должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора свинца (1 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Вода (2.5.12). Не более 6.7 %. Определение проводят из 0.200 г субстанции.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции, используя платиновый тигель.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси» со следующими изменениями: хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание C₁₇H₁₉ClFN₃O₃ рассчитывают в процентах.

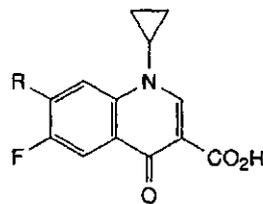
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, Е,

Другие обнаруживаемые примеси: F.



А. R = Cl: 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (фторхинолоновая кислота),

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Удельное оптическое вращение».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО РК цистеина.

С. 10 мг субстанции растворяют в 2 мл воды Р, доводят рН раствора до 4.0 0.1 М кислотой хлороводородной, прибавляют 0.5 мл раствора 2.5 г/л нингидрина Р, нагревают на водяной бане в течение 10 мин; появляется желтое или желто-коричневое окрашивание. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют по каплям 1-2 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида; появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Д. 5 мг субстанции растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 0.2 мл раствора 25 г/л натрия нитропруссиды Р; появляется желтое окрашивание, переходящее в течение 2 мин в красное.

Е. 0.10 г субстанции осторожно смешивают с 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, 0.1 мл раствора железа(III) хлорида Р1 и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, 5 мл воды Р, 1 мл раствора бария хлорида Р1; в течение 3 мин раствор мутнеет или выпадает осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2.5 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

рН (2.2.3). От 4.5 до 6.0. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 8.0 до + 9.5 в пересчете на сухое вещество. 3.00 г субстанции растворяют в растворе 220 г/л кислоты хлороводородной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл.

Вещества, обнаруживаемые нингидрином. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р.

Испытуемый раствор. 0.10 г субстанции растворяют в 6 мл раствора 20 г/л этилмалеинимида Р. Полученный раствор используют в течение 15 мин.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 100 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (83 мкг) испытуемого раствора и 5 мкл (0.83 мкг) раствора сравнения. Пластинку сушат на воздухе и помещают в камеру с системой растворителей вода Р - кислота уксусная ледяная Р - бутанол Р (25:25:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 15 мин и опрыскивают раствором нингидрина Р. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (1.0 %).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Хлориды (2.4.4). Не более 0.04 % (400 мл⁻¹). 5 мл раствора S нагревают до температуры 60 °С и осторожно, по каплям, смешивают с 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, кипятят в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0.03 % (300 мл⁻¹). 0.50 г субстанции растворяют в 15 мл воды дистиллированной Р. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0.02 % (200 мл⁻¹). Готовят ячейку, состоящую из двух часовых стекол диаметром 60 мм и совмещенных по краям. На внутреннюю поверхность верхнего часового стекла помещают кусочек красной лакмусовой бумаги Р размером (5 x 5) мм, смоченный несколькими каплями воды Р. 50 мг измельченной субстанции помещают на нижнее часовое стекло и растворяют в 0.5 мл воды Р. К раствору прибавляют 300 мг магния оксида тяжелого Р и тщательно растирают стеклянной палочкой. Нижнее часовое стекло тотчас накрывают верхним стеклом и нагревают при температуре 40 °С в течение 15 мин. Параллельно в аналогичных условиях готовят раствор сравнения используя 0.1 мл стандартного раствора аммония (100 мл⁻¹ NH₄⁺) Р, 0.5 мл воды Р и 300 мг магния оксида тяжелого Р. Синяя окраска лакмусовой бумаги над испытуемым раствором не должна быть интенсивнее окраски над раствором сравнения.

Железо (2.4.9). Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 0.5 г субстанции в делительной воронке растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р и экстрагируют три раза метилизобутилкетонам Р1 порциями по 10 мл, встряхивая каждый раз в течение 3 мин. К объединенным органическим извлечениям прибавляют 10 мл воды Р и встряхивают в течение 3 мин. Полученный водный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца (1 млн⁻¹ Рb²⁺) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

Пирогены или бактериальные эндотоксины. Если субстанция предназначена для производ-

ства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, она должна выдерживать испытание «Пирогены» (2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (2.6.14).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, доводят объем раствора водой Р до 50 мл, охлаждают в ледяной бане, прибавляют 2 г калия йодида Р и 15 мл 0.05 М раствора йода. Сосуд закрывают, выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте и титруют 0.1 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения окраски, используя в конце титрования 1 мл раствора крахмала Р.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.05 М раствора йода соответствует 12.12 мг C₃H₇NO₂S.

ХРАНЕНИЕ

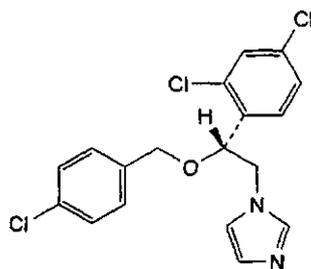
В защищенном от света месте.

Э

ЭКОНАЗОЛА НИТРАТ

Econazoli nifras

ECONAZOLE NITRATE

и энантиомер, HNO_3 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ M_r 444.7

Эконазола нитрат содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 1-(2*RS*)-2-(4-хлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1*H*-имидазола нитрата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в метилхлориде, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 165 °С с разложением.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК эконазола нитрата.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0.100 г субстанции растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК эконазола для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора растворяют в метаноле *P* и доводят тем же рас-

творителем до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза А: метанол *P* - 0.77 г/л раствора аммония ацетата *P* (20:80),
- подвижная фаза В: метанол *P* - ацетонитрил *P* (40:60);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 225 нм;
- температура колонки 35 °С.

Используют следующий линейный градиент:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 25	60 → 10	40 → 90
25 - 27	10	90
27 - 28	10 → 60	90 → 40
28 - 33	60	40

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика эконазола около 15 мин. Относительное время удерживания пика примеси А к эконазолу составляет около 0.2, примеси В - около 0.6, примеси С - около 1.1.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а). Хроматографическая система считается пригодной, если отношение сигнал/шум составляет не менее 1.5, где H_p - высота пика примеси С над базовой линией и H_v - высота над базовой линией из самой нижней точки кривой, отделяющей этот пик от пика эконазола.

При определении содержания примеси А учитывают фактор корреляции (площадь пика примеси А x 1.4).

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б). Площадь пика каждой примеси А, В, С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.2 %). Сумма площадей всех пиков не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.05 %) и пик иона нитрата.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32).

Не более 0.5 %. 1.000 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %.

Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.400 г субстанции растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0.1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

Параллельно проводят контрольный опыт.

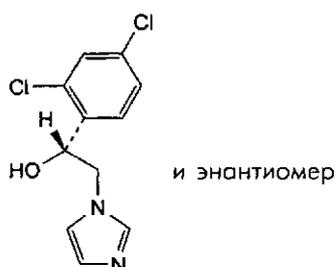
1 мл 0.1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 44.47 мг $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$.

ХРАНЕНИЕ

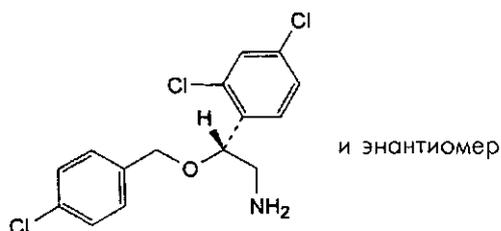
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

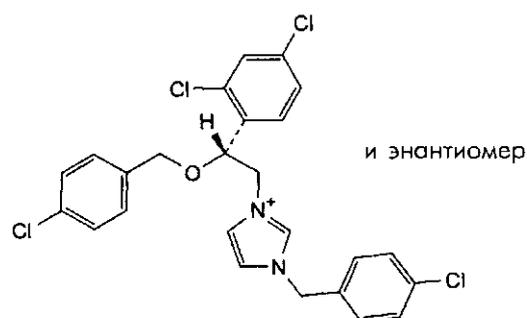
Идентифицированные примеси: *A, B, C*.



A. (1*RS*)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанол,



B. (2*RS*)-2-[(4-хлорбензил)-2-(2,4-дихлорфенил)этан-1-амин,

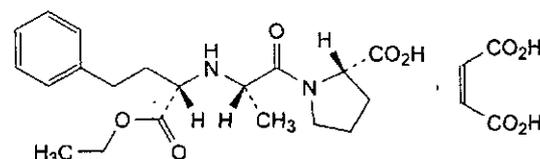


C. 1-(4-хлорбензил)-3-[[2*RS*]-2-[[4-хлорбензил]окси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]имидазол.

ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТ

Enalaprili maleas

ENALAPRIL MALEATE



$C_{24}H_{32}N_2O_9$

M, 492.5

Эналаприла малеат содержит не менее 98.5 % и не более 101.5 % (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[1*S*]-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (2*Z*)-бутендиоата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически не растворим в метилхлориде. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления. Около 144 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру *СО* *ГФ* *РК* эналаприла малеата.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.25 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 2.4 до 2.9. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -48 до -51 в пересчете на сухое вещество. Для определения используют раствор S.

Родственные примеси (2.2.29). Определение проводят методом жидкостной хроматографии).

Буферный раствор А. 2.8 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P* растворяют в 950 мл воды *P*, устанавливают pH раствора 2.5 кислотой фосфорной *P* и доводят объем полученного раствора водой *P* до 1000 мл.

Буферный раствор В. 2.8 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P* растворяют в 950 мл воды *P*, устанавливают pH раствора 6.8 раствором натрия гидроксида концентрированным *P* и доводят объем полученного раствора водой *P* до 1000 мл.

Растворитель. Ацетонитрил *P1* - буферный раствор А (50:950).

Испытуемый раствор. 30.0 мг субстанции растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 1.0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 3.0 мг СО ГФ РК эналаприла малеата для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.1 мм, заполненная сополимером стирол-дивинилбензола *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил *P1* - буферный раствор В (50:950);
- подвижная фаза В: ацетонитрил *P1* - буферный раствор В (660:340);

- скорость подвижной фазы 1.4 мл/мин;
- детектирование при длине волны 215 нм;
- температура колонки 70 °С.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика эналаприла около 11 мин, пика примеси А - около 12 мин.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если отношение сигнал/шум составляет не менее 10, где H_p - высота пика примеси А над базовой линией и H_s - высота над базовой линией из самой нижней точки кривой, отделяющей этот пик от пика эналаприла.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Площадь пика каждой примеси В, С, D, E, H не должна превышать 0.3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.3 %). Сумма площадей пиков примесей, кроме примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.05 %) и пик кислоты малеиновой.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 10^{-3} % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb²⁺) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1.0 %. 1.000 г субстанции сушат при 105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.2 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.100 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 30 мл и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически до второго скачка потенциала на кривой титрования (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 16.42 мг C₂₄H₃₂N₂O₉.

ХРАНЕНИЕ

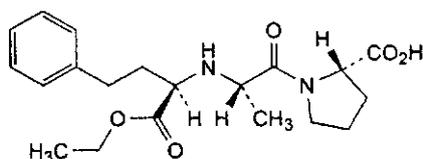
В защищенном от света месте.

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60
25 - 26	40 → 95	60 → 5
26 - 30	95	5

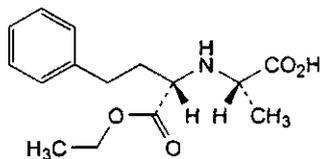
ПРИМЕСИ

Идентифицированные примеси: А, В, С, D, E, H.

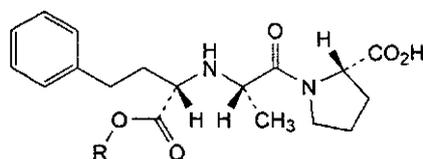
Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия их в достаточном количестве, обнаруживают любым из указанных в монографии методом. Пределы их содержания устанавливают в соответствии с общими требованиями для любой неидентифицированной примеси и/или согласно общей монографии «Субстанции, используемые в фармацевтическом производстве» (2034). В связи с вышеизложенным необходимость в идентификации указанных примесей для подтверждения их соответствия отсутствует. См. также 5.10 «Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования»: F, G, I.



А. (2S)-1-[(2S)-2-[[[1R]-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота,



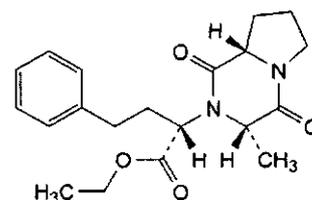
В. (2S)-2-[[[1S]-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропановая кислота,



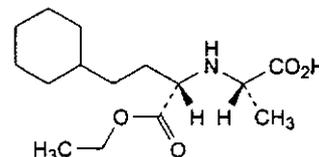
С. R = H: (2S)-1-[(2S)-2-[[[1S]-1-карбокси-3-фенилпропил]-амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота,

Е. R = CH₂-CH₂-C₆H₅: (2S)-1-[(2S)-2-[[[1S]-3-фенил-1-[(2-фенилэтоксикарбонил)пропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота,

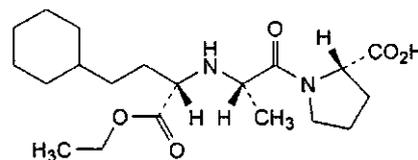
F. R = C₄H₉: (2S)-1-[(2S)-2-[[[1S]-1-(бутоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота,



D. этил (2S)-2-[[[3S,8αS]-3-метил-1,4-диоксооктагидропирроло[1,2-α]пиразин-2-ил]-4-фенилбутаноат,



G. (2S)-2-[[[1S]-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]-пропановая кислота



H. (2S)-1-[(2S)-2-[[[1S]-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

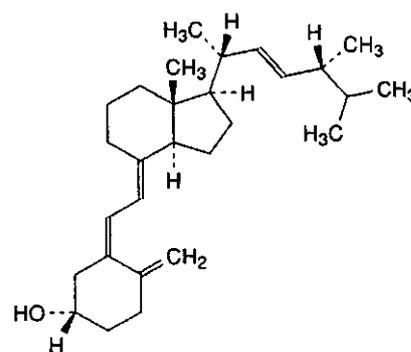


I. 1H-имидазол

ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ

Ergocalciferolum

ERGOCALCIFEROL



C₂₈H₄₄O

M, 396.7

Эргокальциферол содержит не менее 97.0 % и не более 103.0 % (5Z,7E,22E)-9,10-секоэргоста-5,7,10(19),22-тетраен-3 β -ола.

1 мг эргокальциферола эквивалентен 40 000 МЕ антирахитической активности (витамин D) на крысах.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета, или белые, или почти белые кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в жирных маслах.

Чувствителен к воздействию воздуха, тепла и света. Растворы в летучих растворителях не стабильны и должны быть использованы сразу после приготовления.

В растворах в зависимости от температуры и времени происходит обратимая изомеризация в пре-эргокальциферол. Активность субстанции обусловлена обоими соединениями.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК эргокальциферола.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 103 до + 107. 0.200 г субстанции быстро, без нагревания, растворяют в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. Измерение проводят в течение 30 мин после приготовления раствора.

Восстанавливающиеся вещества. Не более $2 \cdot 10^{-3}$ % (20 млн⁻¹). 0.1 г субстанции растворяют в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. К полученному раствору добавляют 0.5 мл раствора 5 г/л тетразолиевого синего Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р и 0.5 мл раствора тетраметиламмония гидроксида разбавленного Р. Точно через 5 мин добавляют 1.0 мл кислоты уксусной ледяной Р. Параллельно готовят раствор сравнения, используя 10.0 мл раствора, содержащего 0.2 мкг/мл гидрохинона Р в 96 % спирте, свободном от альдегидов, Р. Оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора измеряют при длине волны 525 нм. В качестве компенсационного раствора используют 10.0 мл 96 % спирта, свободного от альдегидов, Р, обработанного аналогично испытуемому раствору. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Эргостерол. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G Р.

Испытуемый раствор. 0.25 г субстанции растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0.1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. Раствор готовят непосредственно перед применением.

Раствор сравнения (а). 0.10 г СО ГФ РК эргокальциферола растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0.1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл. Раствор готовят непосредственно перед применением.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК эргостерола растворяют в этиленхлориде Р, содержащем 10 г/л сквалана Р и 0.1 г/л бутилгидрокситолуола Р, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. Раствор готовят непосредственно перед применением.

Раствор сравнения (с). Смешивают равные объемы раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b). Раствор готовят непосредственно перед применением.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (500 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (b) и 20 мкл (500 мкг эргокальциферола и 1 мкг эргостерола) раствора сравнения (с). Пластинку сразу помещают в камеру с системой равных объемов растворителей циклогексан Р - эфир, свободный от пероксидов, Р, содержащий 0.1 г/л бутилгидрокситолуола Р. Хроматографирование проводят в защищенном от света месте. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают три раза раствором сурьмы(III) хлорида Р1. Полученную хроматограмму просматривают через 3-4 мин после опрыскивания.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно оранжево-желтого цвета, постепенно переходящее в коричневый цвет. На хроматограмме испытуемого раствора любое пятно фиолетового цвета, которое должно проявиться непосредственно ниже основного пятна (соответствует эргостеролу), не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %). На хроматограмме испытуемого раствора не должно быть пятен, не соответствующих пятнам на хроматограммах раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной,

если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Все операции проводят как можно быстрее, избегая воздействия света и воздуха.

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 10.0 мг субстанции растворяют без нагревания в 10.0 мл толуола Р и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг СО ГФ РК эргокальциферола растворяют без нагревания в 10.0 мл толуола Р и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл СО ГФ РК холекальциферола для проверки пригодности хроматографической системы доводят подвижной фазой до объема 5.0 мл. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 90 °С в течение 45 мин и охлаждают.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная подходящим силикагелем с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: пентанол Р - гексан Р (3:997);
- скорость подвижной фазы 2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Рекомендуется использование системы автоматического ввода проб или петельного дозатора.

Хроматографируют подходящий объем раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. При хроматографировании в указанных условиях относительное время удерживания пика прехолекальциферола к пику холекальциферола составляет около 0.4, пика *транс*-холекальциферола - около 0.5. Относительное стандартное отклонение, рассчитанное для пика холекальциферола, не должно быть более 1 %, коэффициент разделения для пиков прехолекальциферола и *транс*-холекальциферола должен быть не менее 1.0. Для получения указанного разделения при необходимости регулируют состав и скорость подвижной фазы.

Хроматографируют подходящий объем раствора сравнения (а). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют такой же объем испытуемого раствора.

Содержание эргокальциферола (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m_0 \cdot S_1 \cdot 100}{m_1 \cdot S_0},$$

где

m_1 - масса навески субстанции, взятая для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

m_0 - масса навески СО ГФ РК эргокальциферола, взятая для приготовления раствора сравнения (а), в миллиграммах;

S_1 - площадь (или высота) пика эргокальциферола на хроматограмме испытуемого раствора;

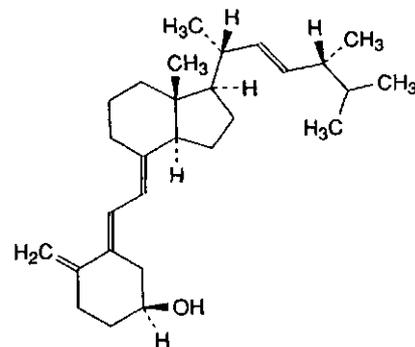
S_0 - площадь (или высота) пика эргокальциферола на хроматограмме раствора сравнения (а).

ХРАНЕНИЕ

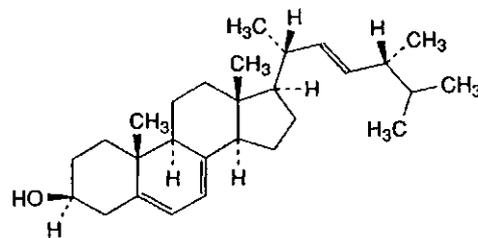
В воздухонепроницаемом контейнере под азотом в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Содержимое открытого контейнера должно быть использовано сразу.

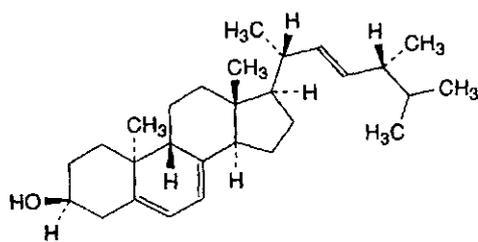
ПРИМЕСИ



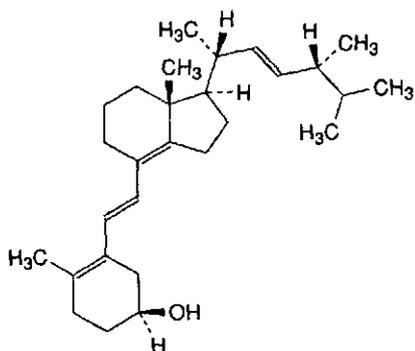
А. (5E,7E,22E)-9,10-секоэргоста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол (*транс*-витамин D₂),



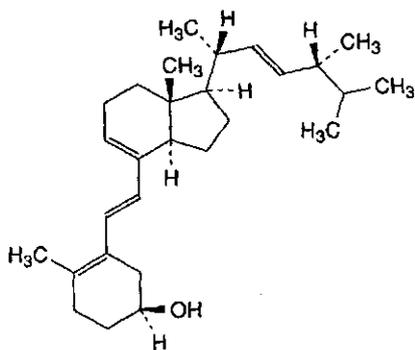
В. (22E)-эргоста-5,7,22-триен-3β-ол (эргостерол),



С. (9β,10α,22E)-эргоста-5,7,22-триен-3β-ол (люмистерол₂),



Д. (6E,22E)-9,10-секоэргоста-5(10),6,8(14),22-тетраен-3β-ол (изо-тахистерол₂),

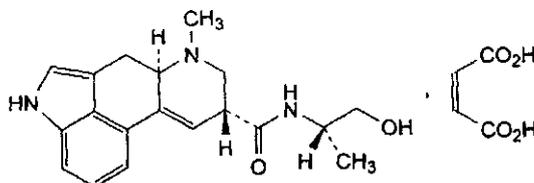


Е. (6E,22E)-9,10-секоэргоста-5(10),6,8,22-тетраен-3β-ол (тахистерол₂),

ЭРГОМЕТРИНА МАЛЕАТ

Ergometrini maleas

ERGOMETRINE MALEATE



$C_{23}H_{27}N_3O_6$

M_r 441.5

Эргометрина малеат содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % (6αR,9R)-N-[(S)-2-гидрокси-1-метилэтил]-7-метил-4,6,6α,7,8,9-гексагидроиндола[4,3-fg]хинолин-9-карбоксамид малеата в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, Д, Е.

А. 30 мг субстанции растворяют в 0,01 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора той же кислотой до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М кислотой хлороводородной до объема 100,0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 250 нм до 360 нм должен иметь максимум при длине волны 311 нм и минимум при длине волны от 265 нм до 272 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 175 до 195.

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК эргометрина малеата.

С. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной в испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и окраске.

Д. К 0,1 мл раствора S, приготовленного в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», до-

бавляют 1 мл кислоты уксусной ледяной P , 0.05 мл раствора железа(III) хлорида $P1$, 1 мл кислоты фосфорной P и нагревают на водяной бане при температуре 80 °С; через 10 мин появляется голубое или фиолетовое окрашивание, которое становится более интенсивным при стоянии.

Е. 0.1 г субстанции растворяют в смеси 0.5 мл кислоты разбавленной P и 2.5 мл воды P . К полученному раствору прибавляют 5 мл эфира P , 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного P и встряхивают. Нижний (водный) слой отделяют и встряхивают с двумя порциями по 5 мл эфира P . К 0.1 мл полученного водного слоя добавляют раствор 10 мг резорцина P в 3 мл кислоты серной P и нагревают на водяной бане в течение 15 мин; раствор не должен окрашиваться. К оставшемуся водному слою добавляют 1 мл бромной воды P , нагревают на водяной бане в течение 10 мин, затем нагревают до кипения и охлаждают. К 0.2 мл полученного раствора добавляют раствор 10 мг резорцина P в 3 мл кислоты серной P и нагревают на водяной бане в течение 15 мин; появляется розовато-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.100 г субстанции растворяют в 9 мл воды, свободной от углерода диоксида, P без нагревания, защищая от света, и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски растворов сравнения Y_5 или BY_5 .

pH (2.3.3). От 3.6 до 4.4. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От + 50 до + 56 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят для раствора S.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагеля $G P$.

Испытания проводят как можно быстрее в защищенном от света месте. Испытуемые растворы и растворы сравнения готовят непосредственного перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 50 мг субстанции растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный P - 80 % (об/об) спирт P (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью раствор аммиака концен-

трированный P - 80 % (об/об) спирт P (1:9) до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг СО ГФ РК эргометрина малеата растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный P - 80 % (об/об) спирт P (1:9) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл раствора сравнения (a) доводят смесью раствор аммиака концентрированный P - 80 % (об/об) спирт P (1:9) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (c). К 2.0 мл раствора сравнения (b) добавляют 2.0 мл смеси раствор аммиака концентрированный P - 80 % (об/об) спирт P (1:9).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (5 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (0.25 мкг) раствора сравнения (c). Пластинку сразу помещают в камеру с системой растворителей вода P - метанол P - хлороформ P (3:25:75). Когда фронт растворителей пройдет 14 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида $P7$. Затем пластинку сушат в потоке теплого воздуха в течение 2 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %) не более одного пятна может быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5%).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2.0 %. 0.20 г субстанции сушат над фосфора(V) оксидом P при температуре 80 °С и давлении не более 2.7 кПа в течение 2 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.150 г субстанции растворяют в 40 мл кислоты уксусной безводной P и титруют потенциометрически (2.2.20) 0.05 М раствором кислоты хлорной.

1 мл 0.05 М раствора кислоты хлорной соответствует 22.07 мг $C_{23}H_{27}N_3O_6$.

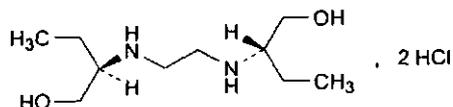
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом стеклянном контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

ЭТАМБУТОЛА ГИДРОХЛОРИД

Ethambutoli hydrochloridum

ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE

 $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$

M, 277.2

Этамбутола гидрохлорид содержит не менее 97.0 % и не более 101.0 % 2,2'-(этилендиимино) бис[[2S]-бутан-1-ол] дигидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления. Около 202 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру СО ГФ РК этамбутола гидрохлорида.

B. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «2-Аминобутанол», должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b), соответствующее ему по величине и окраске.

C. 0.1 г субстанции растворяют в 10 мл воды P, прибавляют 0.2 мл раствора меди сульфата P и 0.5 мл раствора натрия гидроксидов разбавленного P; появляется синее окрашивание.

D. Субстанция дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 3.7 до 4.0. 0.2 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, P.

2-Аминобутанол. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор (a). 0.50 г субстанции растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом P до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 50 мг 2-аминобутанола P растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом P до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 50 мг СО ГФ РК этамбутола гидрохлорида растворяют в метаноле P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (100 мкг) испытуемого раствора (a), 2 мкл (10 мкг) испытуемого раствора (b), 2 мкл (10 мкг) раствора сравнения (a) и 2 мкл (10 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный P - вода P - метанол P* (10:15:75). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин, охлаждают и опрыскивают *раствором нингидрина P1*. Пластинку нагревают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее 2-аминобутанолу, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a) (1.0 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 10⁻³ % (10 млн⁻¹). 2.0 г субстанции должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2 мл стандартного раствора свинца (10 млн⁻¹ Pb⁺²) P.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0.5 %. 0.500 г субстанции сушат при температуре 100-105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 70 мл раствора аммиака разбавленного P2 прибавляют 4.0 мл раствора меди сульфата P, перемешивают, добавляют 5.0 мл раствора натрия гидроксидов разбавленного P и доводят объем раствора водой P до 100 мл. 0.100 г субстанции растворяют в 20 мл полученного раствора и доводят тем же раствором до объема 25.0 мл. Раствор сравнения готовят аналогично, используя 0.100 г СО ГФ РК этамбутола гидрохлорида.

Измеряют оптическое вращение (2.2.7) полученных растворов при длине волны 436 нм.

Содержание $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ рассчитывают по зна-

чениям оптического вращения и концентраций растворов.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ЭТАНОЛ (96 %)

Ethanolum (96 per centum)

ETHANOL (96 PER CENT)

Этанол (96 %) содержит при температуре 20 °С не менее 95.1 % (об/об) (92.6 % м/м) и не более 96.9 % (об/об) (95.2 % м/м) C_2H_6O (M_r 46.07), рассчитанного по относительной плотности с использованием алкоголеметрических таблиц (5.5), и воду.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная, летучая, легко воспламеняющаяся жидкость. Гигроскопична.

Растворимость. Смешивается с водой и метилхлоридом.

Горит голубым бездымным пламенем.

Температура кипения. Около 78 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Относительная плотность».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать стандартному спектру СО ГФ РК этанола (96 %).

С. 0.1 мл субстанции смешивают в пробирке с 1 мл раствора 10 г/л калия перманганата Р и 0.2 мл кислоты серной разбавленной Р. Пробирку сразу накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором, содержащим 0.1 г натрия нитропруссиды Р и 0.5 г пиперазина гидрата Р в 5 мл воды Р; через несколько минут на бумаге появляется интенсивное голубое окрашивание, бледнеющее через 10-15 мин.

D. К 0.5 мл субстанции прибавляют 5 мл воды Р, 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, затем медленно добавляют 2 мл 0.05 М раствора йода; в течение 30 мин образуется желтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность (2.2.1). Субстанция должна быть

прозрачной в сравнении с водой Р. 1.0 мл субстанции доводят водой Р до объема 20 мл. Полученный раствор через 5 мин должен быть прозрачным в сравнении с водой Р.

Цветность (2.2.2, метод И). Субстанция должна быть бесцветной в сравнении с водой Р.

Кислотность или щелочность. К 20 мл субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; раствор бесцветный. К полученному раствору добавляют 1.0 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; появляется розовое окрашивание (не более $3 \cdot 10^{-3}$ % (30 мл⁻¹) в пересчете на кислоту уксусную).

Относительная плотность (2.2.5). От 0.805 до 0.812.

Оптическая плотность. Оптическая плотность (2.2.25) субстанции, измеренная в области от 235 нм до 340 нм в кювете с толщиной слоя 5 см, должна быть: не более 0.40 при длине волны 240 нм, 0.30 в области от 250 нм до 260 нм и 0.10 в области от 270 нм до 340 нм. В качестве компенсационного раствора используют воду Р. УФ-спектр поглощения должен быть плавным.

Летучие примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор (a). Испытуемая субстанция.

Испытуемый раствор (b). К 500.0 мл субстанции прибавляют 150 мкл 4-метилпентан-2-ола Р.

Раствор сравнения (a). 100 мкл метанола безводного Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 50 мкл метанола безводного Р и 50 мкл ацетальдегида Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). 150 мкл ацетала Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 100 мкл бензола Р доводят испытуемой субстанцией до объема 100.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем поли[[цианопропил][фенил]][диметил]-силоксана Р толщиной 1.8 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии P;
- линейная скорость газа-носителя 35 см/с;
- деление потока 1:20;
- используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Блок ввода проб		200
Детектор		280

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения первого (ацетальдегид) и второго (метанол) пиков составляет не менее 1.5.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемых растворов (a), (b) и растворов сравнения (a), (c), (d). На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика метанола не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.02 % (200 млн⁻¹, об/об).

Суммарное содержание ацетальдегида и ацетала в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (c) по формуле:

$$X = \frac{10 \cdot S_1}{S_0 - S_1} + \frac{30 \cdot S_{1a}}{S_{0a} - S_{1a}}$$

где

S_1 - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_0 - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме раствора сравнения (b);

S_{1a} - площадь пика ацетала на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0a} - площадь пика ацетала на хроматограмме раствора сравнения (c).

Содержание суммы ацетальдегида и ацетала в субстанции в пересчете на ацетальдегид не должно превышать 10⁻³ % (10 млн⁻¹, об/об).

Содержание бензола в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (d) по формуле:

$$X = \frac{2 \cdot S_{1b}}{S_{0b} - S_{1b}}$$

где

S_{1b} - площадь пика бензола на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0b} - площадь пика бензола на хроматограмме раствора сравнения (d).

При необходимости идентификацию бензола проводят с использованием другой подходящей хроматографической системы (стационарной фазы другой полярности).

Содержание бензола в субстанции не должно превышать 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹, об/об).

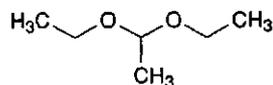
На хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков метанола, ацетальдегида, ацетала и бензола, не должна превышать площадь пика 4-метилпентан-2-ола (0.03 % (300 млн⁻¹, об/об). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.03 площади пика 4-метилпентан-2-ола на хроматограмме испытуемого раствора (b) (9·10⁻⁴ % (9 млн⁻¹, об/об).

Сухой остаток. Не более 2.5·10⁻³ % (25 млн⁻¹ м/об). 100 мл субстанции упаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °C в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 2.5 мг.

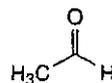
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. 1,1-этоксиэтан (ацеталь),



B. ацетальдегид,

C. ацетон,

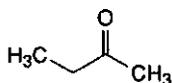


D. бензол,

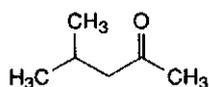


Е. циклогексан,

Ф. $\text{CH}_3\text{-OH}$: метанол,



Г. бутан-2-он (метилэтилкетон),

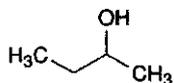


Н. 4-метилпентан-2-он (метилизобутилкетон),

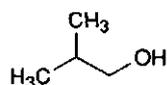
И. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$: пропанол,

Ж. пропан-2-ол (изопропиловый спирт),

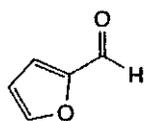
К. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$: бутанол,



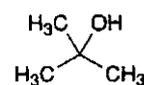
Л. бутан-2-ол,



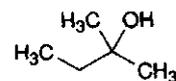
М. 2-метилпропанол (изобутанол),



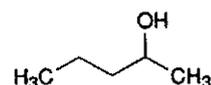
Н. фуран-2-карбальдегид (фурфурол),



О. 2-метилпропан-2-ол (1,1-диметилэтиловый спирт),



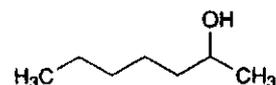
Р. 2-метилбутан-2-ол,



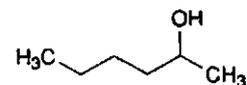
Q. пентан-2-ол,

Р. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-OH}$: пентанол,

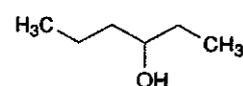
С. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-OH}$: гексанол,



Т. гептан-2-ол,



У. гексан-2-ол,



В. гексан-3-ол.

Данная хроматограмма представлена для информации

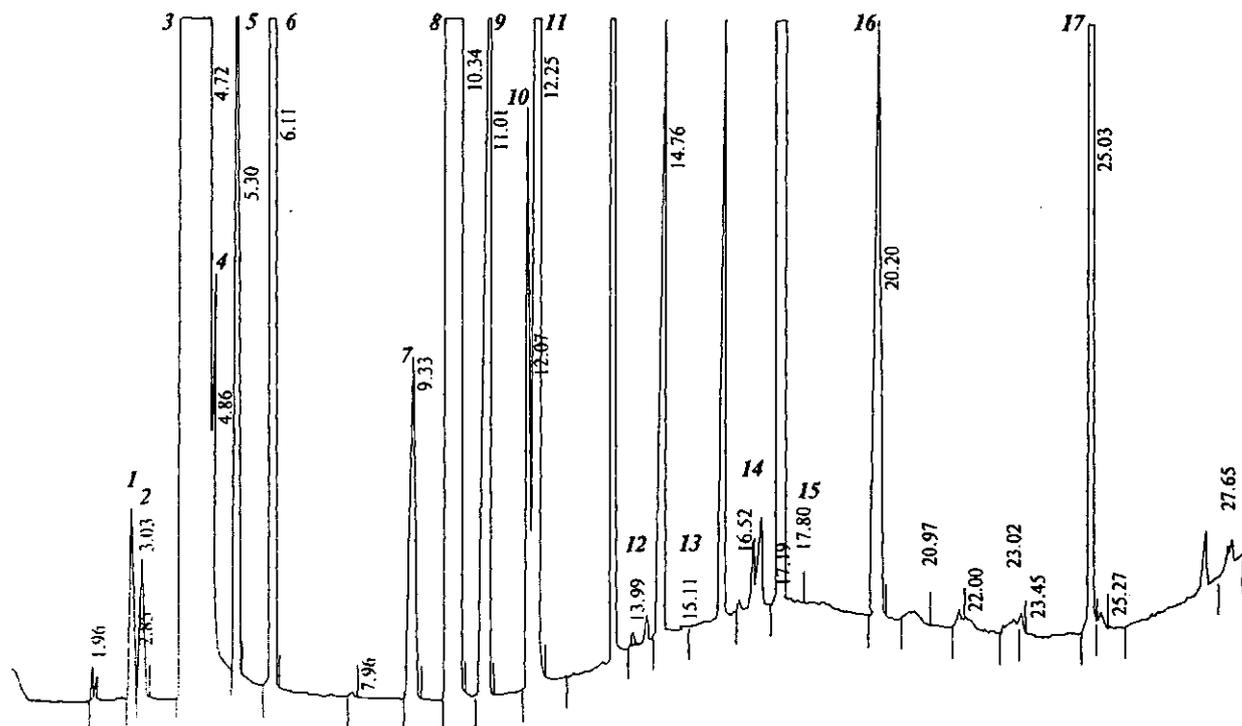


Рисунок 1317.-1. Летучие примеси: типовая хроматограмма смеси этанола и шестнадцати примесей

- | | |
|-------------------|------------------------|
| 1. ацетальдегид | 10. бензол |
| 2. метанол | 11. 2-метил-1-пропанол |
| 3. этанол | 12. бутанол |
| 4. ацетон | 13. ацеталь |
| 5. 2-пропанол | 14. метилизобутилкетон |
| 6. трет-бутанол | 15. пентанол |
| 7. метилэтилкетон | 16. фурфурол |
| 8. 2-бутанол | 17. октанол |
| 9. циклогексан | |



Летучие примеси. Если субстанция отвечает требованиям, предъявляемым к этанолу для пищевых целей, допускается определение летучих примесей методом газовой хроматографии (2.2.28) следующим образом.

Испытуемый раствор (а). Испытуемая субстанция.

Испытуемый раствор (б). К 500.0 мл субстанции прибавляют 150 мкл 4-метилпентан-2-ола Р.

Раствор сравнения (а). 100 мкл метанола безводного Р доводят субстанцией до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят субстанцией до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 50 мкл метанола безводного Р, 50 мкл ацетальдегида Р и 50 мкл пропионового альдегида Р доводят субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 100 мкл бензола Р доводят субстанцией до объема 100.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят субстанцией до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 50 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогела 20 00С 2-нитротерефталата Р толщиной 1.8 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- линейная скорость газа-носителя 1.0 мл/мин;
- деление потока 1:60;

- используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 7	40
	7 - 23	40 → 152
	23 - 33	152
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота двух пиков, выходящих перед основным пиком, составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения первого (ацетальдегид) и второго (пропионовый альдегид) пиков составляет не менее 2.0. При необходимости снижают начальную температуру колонки.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемых растворов (a), (b) и растворов сравнения (a), (c). На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика метанола не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.02 % (200 млн⁻¹ об/об)).

Содержание суммы ацетальдегида и пропианового альдегида (X) в субстанции в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (b) по формуле:

$$X = \frac{10 \cdot S_{1a}}{S_{0a} - S_{1a}} + \frac{10 \cdot S_{1p}}{S_{0p} - S_{1p}},$$

где

S_{1a} - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0a} - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме раствора сравнения (b);

S_{1p} - площадь пика пропианового альдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0p} - площадь пика пропианового альдегида на хроматограмме раствора сравнения (b).

Содержание суммы ацетальдегида и пропианового альдегида в субстанции в пересчете на ацетальдегид не должно превышать 10⁻³ % (10 млн⁻¹, об/об).

Содержание бензола в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограмме испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (c) по формуле:

$$X = \frac{2 \cdot S_{1b}}{S_{0b} - S_{1b}},$$

где

S_{1b} - площадь пика бензола на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0b} - площадь пика бензола на хроматограмме раствора сравнения (c).

Содержание бензола в субстанции не должно превышать 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹, об/об).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков метанола, ацетальдегида, пропианового альдегида и бензола, не должна превышать площадь пика 4-метилпентан-2-ола (0.03 % (300 млн⁻¹, об/об)). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.03 площади пика 4-метилпентан-2-ола на хроматограмме испытуемого раствора (b) (9·10⁻⁴ % (9 млн⁻¹, об/об)).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). Сухой остаток, полученный в испытании «Сухой остаток», растворяют в 1 мл 1 М кислоты хлороводородной, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл и перемешивают. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 12 мл раствора, приготовленного для испытания «Железо», должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Данная хроматограмма представлена для информации

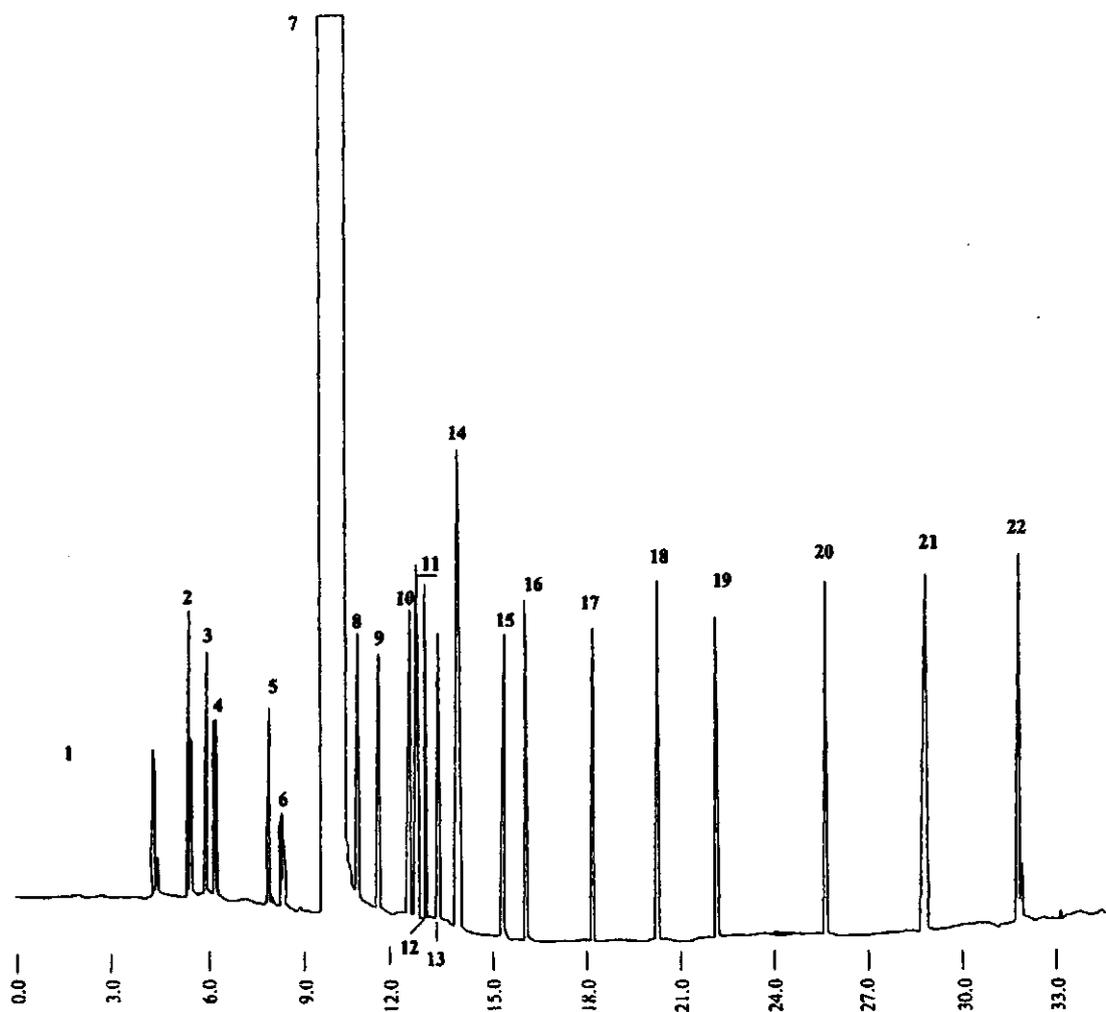


Рисунок 1317.-2. Летучие примеси: типовая хроматограмма смеси этанола и двадцати одной примеси

- | | | | |
|-----|---|-----|------------------------------|
| 1. | ацетальдегид | 13. | бутан-2-ол |
| 2. | пропионовый альдегид | 14. | пропанол |
| 3. | ацетон | 15. | бутилацетат |
| 4. | метилацетат | 16. | изобутанол (2-метилпропанол) |
| 5. | этилацетат | 17. | бутанол |
| 6. | метанол | 18. | 4-метилпентан-2-ол |
| 7. | этанол | 19. | пентанол |
| 8. | этилпропионат | 20. | гексанол |
| 9. | пропилацетат | 21. | гептанол |
| 10. | бензол | 22. | октанол |
| 11. | бутан-2-он (метилэтилкетон) | | |
| 12. | 4-метилпентан-2-он (метилизобутилкетон) | | |

ЭТАНОЛ БЕЗВОДНЫЙ

Ethanolum anhydricum

ETHANOL, ANHYDROUS

C₂H₆OM_r 46.07

Этанол безводный содержит при температуре 20 °С не менее 99.5 % (об/об) C₂H₆O (99.2 % м/м), рассчитанного по относительной плотности с использованием алкоголеметрических таблиц (5.5).

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветная, прозрачная, летучая, легко воспламеняющаяся жидкость. Гигроскопична.

Растворимость. Смешивается с водой и метиленхлоридом.

Горит голубым бездымным пламенем.

Температура кипения. Около 78 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Относительная плотность».

В. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать стандартному спектру СО ГФ РК этанола безводного.

С. 0.1 мл субстанции смешивают в пробирке с 1 мл раствора 10 г/л калия перманганата Р и 0.2 мл кислоты серной разбавленной Р. Пробирку сразу накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором, содержащим 0.1 г натрия нитропруссиды Р и 0.5 г пиперазина гидрата Р в 5 мл воды Р; через несколько минут на бумаге проявляется интенсивное голубое окрашивание, бледнеющее через 10-15 мин.

D. К 0.5 мл субстанции прибавляют 5 мл воды Р, 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, затем медленно добавляют 2 мл 0.05 М раствора йода; в течение 30 мин образуется желтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность (2.2.1). Субстанция должна быть прозрачной в сравнении с водой Р. 1.0 мл субстанции доводят водой Р до объема 20 мл. Полученный раствор через 5 мин должен быть прозрачным в сравнении с водой Р.

Цветность (2.2.2, метод II). Субстанция должна быть бесцветной в сравнении с водой Р.

Кислотность или щелочность. К 20 мл субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р и 0.1 мл раствора фенолфталеина Р; раствор бесцветный. К полученному раствору добавляют 1.0 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида; появляется розовое окрашивание (не более 3·10⁻³ % (30 мл⁻¹) в пересчете на кислоту уксусную).

Относительная плотность (2.2.5). От 0.790 до 0.793.

Оптическая плотность. Оптическая плотность (2.2.25) субстанции, измеренная в области от 235 нм до 340 нм в кювете с толщиной слоя 5 см, должна быть: не более 0.40 при длине волны 240 нм, 0.30 в области от 250 нм до 260 нм и 0.10 в области от 270 нм до 340 нм. В качестве компенсационного раствора используют воду Р. УФ-спектр поглощения должен быть плавным..

Летучие примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Испытуемый раствор (a). Испытуемая субстанция.

Испытуемый раствор (b). К 500.0 мл испытуемой субстанции прибавляют 150 мкл 4-метилпентан-2-ола Р.

Раствор сравнения (a). 100 мкл метанола безводного Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 50 мкл метанола безводного Р и 50 мкл ацетальдегида Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (c). 150 мкл ацетала Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 100 мкл бензола Р доводят испытуемой субстанцией до объема 100.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0.32 мм, покрытая слоем поли[[цианопропил]- (фенил)][диметил]силоксана Р толщиной 1.8 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- линейная скорость газа-носителя 35 см/с;
- деление потока 1:20;

- используют следующую программу температурного режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Блок ввода проб		200
Детектор		280

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения первого (ацетальдегид) и второго (метанол) пиков составляет не менее 1.5.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемых растворов (a), (b) и растворов сравнения (a), (c), (d). На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика метанола не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.02 % (200 млн⁻¹, об/об).

Содержание суммы ацетальдегида и ацетала (X) в субстанции в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (c) по формуле:

$$X = \frac{10 \cdot S_1}{S_0 - S_1} + \frac{30 \cdot S_{1a}}{S_{0a} - S_{1a}}$$

где

S_1 - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_0 - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме раствора сравнения (b);

S_{1a} - площадь пика ацетала на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0a} - площадь пика ацетала на хроматограмме раствора сравнения (c).

Содержание суммы ацетальдегида и ацетала в субстанции в пересчете на ацетальдегид не должно превышать 10⁻³ % (10 млн⁻¹, об/об).

Содержание бензола в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (d) по формуле:

$$X = \frac{2 \cdot S_{1b}}{S_{0b} - S_{1b}}$$

где

S_{1b} - площадь пика бензола на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0b} - площадь пика бензола на хроматограмме раствора сравнения (d).

При необходимости идентификацию бензола подтверждают с использованием другой подходящей хроматографической системы (стационарной фазы другой полярности).

Содержание бензола в субстанции не должно превышать 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹, об/об).

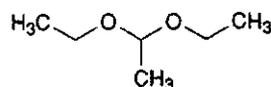
На хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков метанола, ацетальдегида, ацетала и бензола, не должна превышать площадь пика 4-метилпентан-2-ола (0.03 % (300 млн⁻¹, об/об). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.03 площади пика 4-метилпентан-2-ола на хроматограмме испытуемого раствора (b) (9·10⁻⁴ % (9 млн⁻¹, об/об).

Сухой остаток. Не более 2.5 % (25 млн⁻¹, м/об). 100 мл субстанции упаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100-105 °C в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 2.5 мг.

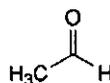
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



A. 1,1-этоксизтан (ацеталь),



B. ацетальдегид,

C. ацетон,

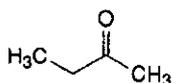


D. бензол,

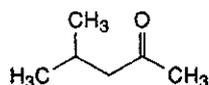


Е. циклогексан,

Ф. $\text{CH}_3\text{-OH}$: метанол,



Г. бутан-2-он (метилэтилкетон),

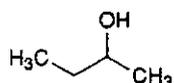


Н. 4-метилпентан-2-он (метилизобутилкетон),

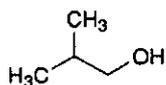
И. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$: пропанол,

Ж. пропан-2-ол (изопропиловый спирт),

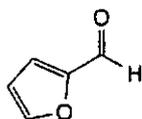
К. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$: бутанол,



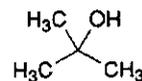
Л. бутан-2-ол,



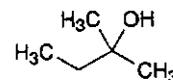
М. 2-метилпропанол (изобутанол),



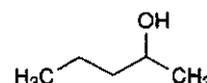
Н. фуран-2-карбальдегид (фурфурол),



О. 2-метилпропан-2-ол (1,1-диметилэтиловый спирт),



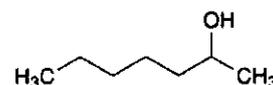
Р. 2-метилбутан-2-ол,



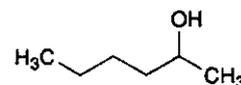
Q. пентан-2-ол,

Р. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-OH}$: пентанол,

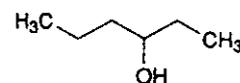
С. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-OH}$: гексанол,



Т. гептан-2-ол,



У. гексан-2-ол,



В. гексан-3-ол.

Данная хроматограмма представлена для информации

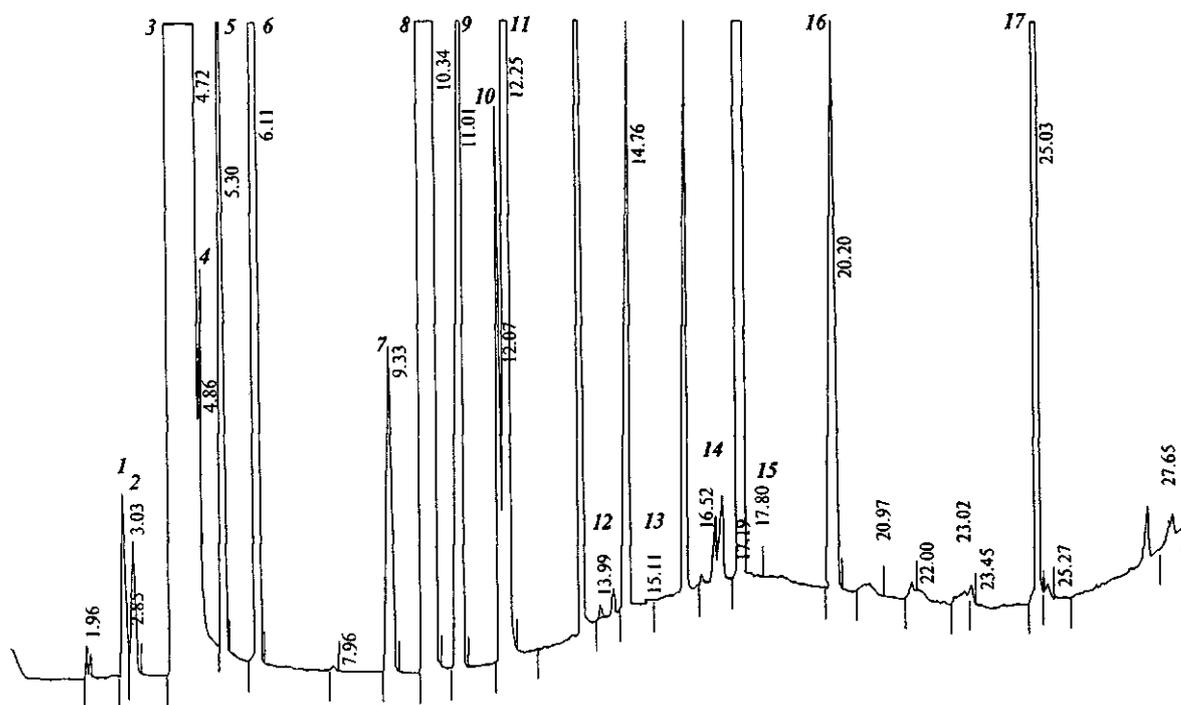


Рисунок 1318.-1. Летучие примеси: типовая хроматограмма смеси этанола и шестнадцати примесей

- | | | | |
|----|----------------|-----|--------------------|
| 1. | ацетальдегид | 10. | бензол |
| 2. | метанол | 11. | 2-метил-1-пропанол |
| 3. | этанол | 12. | бутанол |
| 4. | ацетон | 13. | ацеталь |
| 5. | 2-пропанол | 14. | метилизобутилкетон |
| 6. | трет-бутанол | 15. | пентанол |
| 7. | метилэтилкетон | 16. | фурфурол |
| 8. | 2-бутанол | 17. | октанол |
| 9. | циклогексан | | |



Летучие примеси. Допускается определение летучих примесей методом газовой хроматографии (2.2.28) следующим образом.

Испытуемый раствор (а). Испытуемая субстанция.

Испытуемый раствор (б). К 500.0 мл испытуемой субстанции прибавляют 150 мкл 4-метилпентан-2-ола Р.

Раствор сравнения (а). 100 мкл метанола безводного Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 50 мкл метанола безводного Р, 50 мкл ацетальдегида Р и 50 мкл пропионового альдегида Р доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 100 мкл бензола Р доводят испытуемой субстанцией до объема 100.0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят испытуемой субстанцией до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 50 м x 0.32 мм, покрытая слоем макрогло 20 000 2-нитротерефталата Р толщиной 1.8 мкм;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- линейная скорость газа-носителя 1.0 мл/мин;
- деление потока 1:60;
- используют следующую программу температурно-го режима:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 7	40
	7 - 23	40 → 152
	23 - 33	152
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют 1 мкл раствора сравнения (b). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота двух пиков, выходящих перед основным пиком, составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения первого (ацетальдегид) и второго (пропионовый альдегид) пиков составляет не менее 2.0. При необходимости снижают начальную температуру колонки.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемых растворов (a), (b) и растворов сравнения (a), (c). На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика метанола не должна превышать 0.5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.02 % (200 млн⁻¹, об/об).

Содержание суммы ацетальдегида и пропионового альдегида в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (b) по формуле:

$$X = \frac{10 \cdot S_{1a}}{S_{0a} - S_{1a}} + \frac{10 \cdot S_{1p}}{S_{0p} - S_{1p}},$$

где

S_{1a} - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0a} - площадь пика ацетальдегида на хроматограмме раствора сравнения (b);

S_{1p} - площадь пика пропионового альдегида на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0p} - площадь пика пропионового альдегида на хроматограмме раствора сравнения (b).

Содержание суммы ацетальдегида и пропионового альдегида в субстанции в пересчете на ацетальдегид не должно превышать 10⁻³ % (10 млн⁻¹, об/об).

Содержание бензола в субстанции (X) в млн⁻¹ рассчитывают из площадей соответствующих пиков на хроматограмме испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (c) по формуле:

$$X = \frac{2 \cdot S_{1b}}{S_{0b} - S_{1b}},$$

где:

S_{1b} - площадь пика бензола на хроматограмме испытуемого раствора (a);

S_{0b} - площадь пика бензола на хроматограмме раствора сравнения (c).

Содержание бензола в субстанции не должно превышать 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹, об/об).

На хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков метанола, ацетальдегида, пропионового альдегида и бензола, не должна превышать площадь пика 4-метилпентан-2-ола (0.03 % (300 млн⁻¹, об/об). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.03 площади пика 4-метилпентан-2-ола на хроматограмме испытуемого раствора (b) (9·10⁻⁴ % (9 млн⁻¹, об/об).

Железо (2.4.9). Не более 10⁻⁴ % (1 млн⁻¹). Сухой остаток, полученный при испытании «Сухой остаток», растворяют в 1 мл 1 М кислоты хлороводородной, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл и перемешивают. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 2·10⁻⁴ % (2 млн⁻¹). 12 мл раствора, приготовленного для испытания «Железо», должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца (2 млн⁻¹ Pb²⁺) Р.

Данная хроматограмма представлена для информации

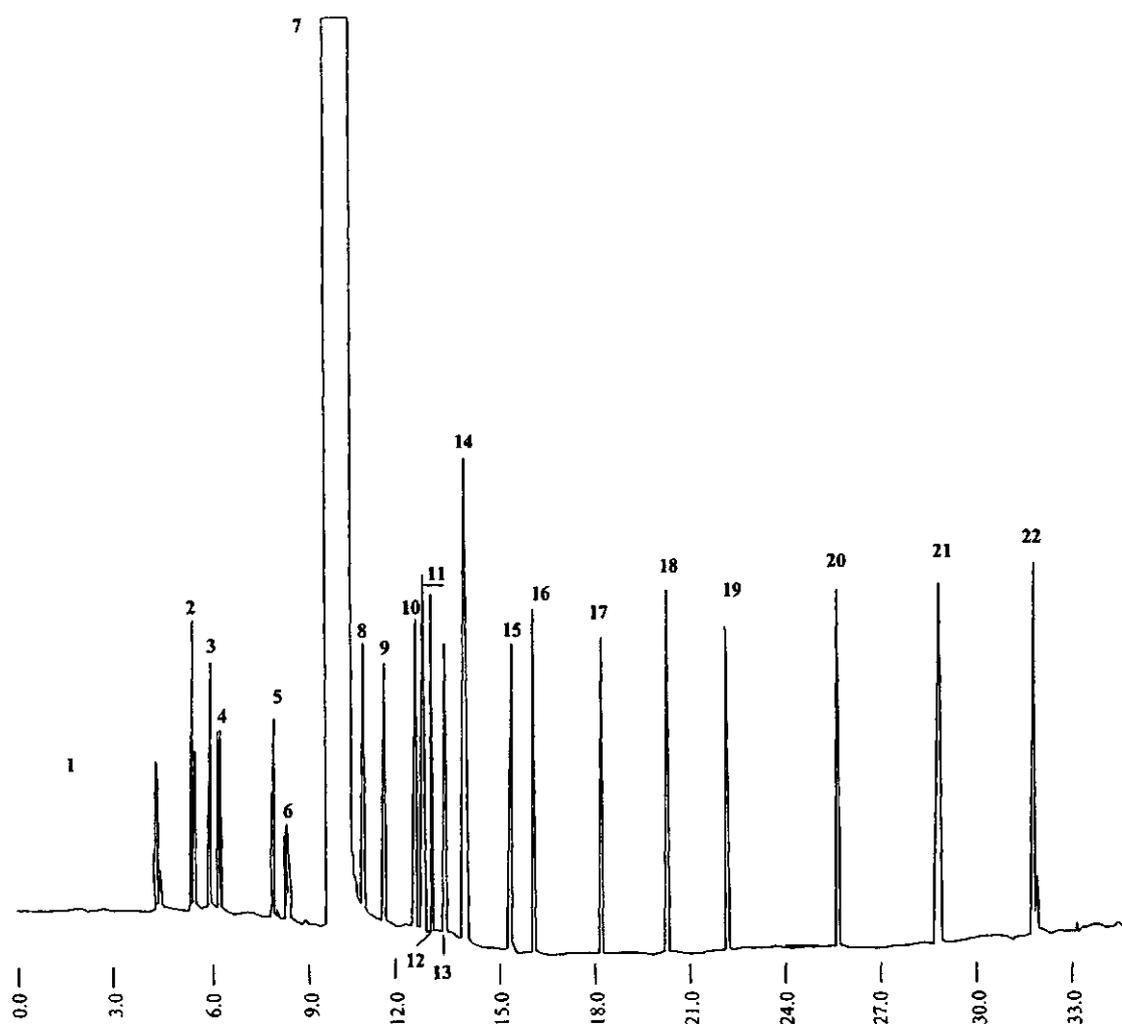


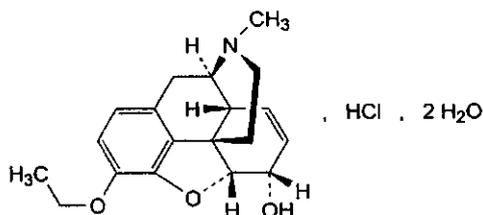
Рисунок 1318.-2. Летучие примеси: типовая хроматограмма смеси этанола и двадцати одной примеси

- | | | | |
|-----|---|-----|------------------------------|
| 1. | ацетальдегид | 13. | бутан-2-ол |
| 2. | пропионовый альдегид | 14. | пропанол |
| 3. | ацетон | 15. | бутилацетат |
| 4. | метилацетат | 16. | изобутанол (2-метилпропанол) |
| 5. | этилацетат | 17. | бутанол |
| 6. | метанол | 18. | 4-метилпентан-2-ол |
| 7. | этанол | 19. | пентанол |
| 8. | этилпропионат | 20. | гексанол |
| 9. | пропилацетат | 21. | гептанол |
| 10. | бензол | 22. | октанол |
| 11. | бутан-2-он (метилэтилкетон) | | |
| 12. | 4-метилпентан-2-он (метилизобутилкетон) | | |

ЭТИЛМОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

Ethylmorphini hydrochloridum

ETHYLMORPHINE HYDROCHLORIDE

 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

M, 385.9

Этилморфина гидрохлорид содержит не менее 99.0 % и не более 101.0 % 7,8-дидегидро-4,5 α -эпокси-3-этокси-17-метилморфин-6 α -ола гидрохлорида дигидрата в пересчете на безводное вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде и 96 % спирте, не растворим в циклогексане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24) субстанции должен соответствовать спектру СО ГФ РК этилморфина гидрохлорида.

B. 0.5 г субстанции помещают в пробирку, растворяют в 6 мл воды P и прибавляют 15 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида. Стенку пробирки протирают стеклянной палочкой; образуется белый кристаллический осадок, который собирают, промывают водой P и растворяют в 20 мл воды P, нагретой до температуры 80 °С. Полученный раствор фильтруют и охлаждают на ледяной бане; образуются кристаллы, температура плавления (2.2.14) которых после высушивания в вакууме в течение 12 ч должна быть от 85 °С до 89 °С.

C. К около 10 мг субстанции прибавляют 1 мл кислоты серной P, 0.05 мл раствора железа(III) хлорида P2 и нагревают на водяной бане; появляется голубое окрашивание. К полученному раствору прибавляют 0.05 мл кислоты азотной P; появляется красное окрашивание.

D. Раствор S, приготовленный в соответствии с указаниями в разделе «Испытания», дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0.500 г субстанции растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY₆.

Кислотность и щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0.05 мл раствора метилового красного P; появившееся красное окрашивание должно перейти в желтое от прибавления не более 0.4 мл 0.02 M раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 102 до - 105 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят, используя раствор S.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50.0 мг субстанции растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 20.0 мл.

Раствор сравнения (a). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 12.5 мг кодеина P растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 5.0 мл.

Раствор сравнения (c). 0.5 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). К 1.0 мл испытуемого раствора прибавляют 1.0 мл раствора сравнения (b) и доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 1.25 г натрия гептансульфоната P прибавляют к смеси 12.5 мл кислоты уксусной ледяной P и 5 мл 20 % раствора триэтиламина P в смеси равных объемов метанола P и воды P. Объем раствора доводят водой P до 1000 мл. К 550 мл полученного раствора прибавляют 450 мл метанола P;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.
- температура колонки 30 °С.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (d). Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков этилморфина и примеси С составляет не менее 5.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (a), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (c). Время хроматографирования должно в 4 раза превышать время удерживания пика этилморфина.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика этилморфина составляет около 6.2 мин, относительные времена удерживания пиков примесей составляют: примеси В - около 0.7, примеси С - около 0.8, примеси D - около 1.3, примеси А - около 2.5.

При определении содержания примеси D учитывают фактор корреляции (площадь пика примеси D x 0.4).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой примеси А, В, D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.2 %); площадь пика примеси С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.1 %); сумма площадей всех пиков, кроме площади пика примеси С, не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.5 %); не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0.05 %).

Вода (2.5.12). От 8.0 % до 10.0 %. Определение проводят из 0.250 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0.1 %. Определение проводят из 1.0 г субстанции.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.300 г субстанции растворяют в смеси 5 мл 0.01 М кислоты хлороводородной Р и 30 мл 96 % спирта Р и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида Р потенциометрически (2.2.20).

При расчете учитывают объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

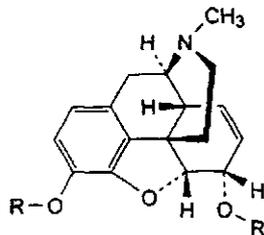
1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида Р соответствует 34.99 мг $C_{19}H_{24}ClNO_3$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

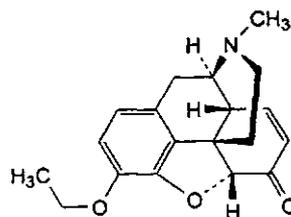
Идентифицированные примеси: А, В, С, D.



A. R = R' = C_2H_5 : 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3,6-α-диэтокси-17-метилморфин,

B. R = R' = H: морфин,

C. R = CH_3 , R' = H: кодеин,



D. 7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3-этокси-17-метилморфин-6-он (этилморфин).



Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ЭТИЛОЛЕАТ

Ethylis oleas

ETHYL OLEATE

Этилолеат представляет собой смесь этиловых эфиров жирных кислот, преимущественно кислоты олеиновой (цис-9-октадеценовой). Допускается присутствие подходящих антиоксидантов.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Растворимость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, метилхлоридом и петролейным эфиром (40-60 °C).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Относительная плотность».

В. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Число омыления».

С. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Кислота олеиновая».

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). От 0.866 до 0.874.

Кислотное число (2.5.1, метод А). Не более 0.5. Определение проводят из 10.0 г субстанции.

Йодное число (2.5.4, метод А). От 75 до 90.

Пероксидное число (2.5.5, метод А). Не более 10.0.

Число омыления (2.5.6). От 177 до 188. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

Кислота олеиновая (2.4.22, метод А). Фракция жирных кислот в субстанции должна содержать не менее 60 % кислоты олеиновой.

Вода (2.5.12). Не более 1.0 %. Определение проводят из 1.00 г субстанции полумикрометодом.

Общая зола (2.4.16). Не более 0.1 %. Определение проводят из 2.0 г субстанции.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают применение, название и концентрацию добавленных антиоксидантов.

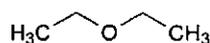


Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

ЭФИР ДЛЯ НАРКОЗА

Aether anaestheticus

ETHER ANAESTHETIC



$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$

M_r 74.1

Эфир для наркоза - диэтиловый эфир, в котором допускается присутствие подходящего нелетучего антиоксиданта соответствующей концентрации.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная, бесцветная, летучая, очень подвижная и очень легковоспламеняющаяся жидкость.

Растворимость. Растворим в 15 частях воды, смешивается с 96 % спиртом и жирными маслами.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Относительная плотность».

В. Субстанция должна выдерживать испытание «Температурные пределы перегонки».

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К 20 мл 96 % спирта Р прибавляют 0.25 мл раствора бромтимолового синего Р1 и по каплям 0.02 М раствор натрия гидроксида до появления голубого окрашивания, устойчивого в течение 30 с. К полученному раствору прибавляют 25 мл субстанции, встряхивают; голубое окрашивание должно вновь появиться и не исчезать в течение 30 с при добавлении по каплям не более 0.4 мл 0.02 М раствора натрия гидроксида.

Относительная плотность (2.2.5). От 0.714 до 0.716.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). Перегонку не проводят, если субстанция не выдерживает испытание «Пероксиды».

От 34.0 °С до 35.0 °С. Испытания проводят, используя подходящее нагревательное устройство и избегая прямого нагревания колбы выше уровня жидкости.

Ацетон и альдегиды. 10.0 мл субстанции помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 1 мл раствора калия тетраидмеркурата щелочного Р, встряхивают в течение 10 с и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте; в нижнем слое должна наблюдаться только слабая опалесценция.

Если субстанция не выдерживает требования вышеприведенного испытания, после того как убедились, что субстанция выдерживает испытания «Пероксиды», перегоняют 40 мл субстанции до объема 5 мл. Дистиллят собирают в приемник, который охлаждают на ледяной бане, и повторяют вышеприведенное испытание с 10.0 мл дистиллята.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в пробирку с притертой

стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 15 мм, заполняют полностью субстанцией и энергично встряхивают. Полученную смесь отстаивают в течение 30 мин; раствор не должен окрашиваться.

Нелетучий остаток. Не более 20 мг/л. *Испытание проводят, если субстанция выдерживает испытание «Пероксиды».* 50 мл субстанции упаривают досуха на водяной бане и остаток сушат при температуре 100-105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

Вещества с посторонним запахом. Диск фильтровальной бумаги диаметром 80 мм смачивают 5 мл субстанции; сразу после испарения субстанции не должен ощущаться посторонний запах.

Вода (2.5.12). Не более 2 г/л. Определение проводят из 20 мл субстанции полумикрометодом.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 15 °С. Содержимое частично наполненных контейнеров быстро портится.

МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке указывают название и концентрацию добавленного нелетучего антиоксиданта.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ

А



АЗИТРОМИЦИН, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание азитромицина ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям общей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика азитромицина на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси В азитромицина не должно быть более 2.0 %, любой другой примеси не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 5.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Буферный раствор дикалия гидрофосфата с рН 8.5. 4.35 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р, доводят рН раствора до 8.5 кислотой фосфорной Р.

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 60 мг безводного азитромицина, прибавляют 25 мл подвижной фазы,

перемешивают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 62.9 мг СО ГФ РК азитромицина дигидрата растворяют в 25 мл подвижной фазы, перемешивая на ультразвуковой бане в течение 2 мин, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, XTerra® RP8);
- подвижная фаза: буферный раствор дикалия гидрофосфата с рН 8.5 - ацетонитрил Р (40:60);
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 210 нм;
- температура колонки 70 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика азитромицина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ рассчитывают с учетом содержания $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ в СО ГФ РК азитромицина дигидрата, учитывая, что 1 мг $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ эквивалентен 0.9541 мг $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$.



АЗИТРОМИЦИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание азитромицина ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, получен-

ной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика азитромицина на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси В азитромицина не должно быть более 2.0 %, любой другой примеси не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 5.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Буферный раствор дикалия гидрофосфата с pH 8.5. 4.35 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р, доводят pH раствора до 8.5 кислотой фосфорной Р.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 60 мг безводного азитромицина, прибавляют 25 мл подвижной фазы, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 62.9 мг СО ГФ РК азитромицина дигидрата растворяют в 25 мл подвижной фазы, перемешивая на ультразвуковой бане в течение 2 мин, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, XTerra® RP8);
- подвижная фаза: буферный раствор дикалия гидрофосфата с pH 8.5 - ацетонитрил Р (40:60);
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 210 нм;
- температура колонки 70 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рас-

считанное для площади пика азитромицина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ рассчитывают с учетом содержания $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ в СО ГФ РК азитромицина дигидрата, учитывая, что 1 мг $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ эквивалентен 0.9541 мг $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$.



АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД, СИРОП

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание амброксола гидрохлорида ($C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Сироп должен соответствовать требованиям общей статьи «Жидкие лекарственные средства для орального применения» и следующим требованиям.

При наличии консервантов в препарате проводят их идентификацию и количественное определение.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 308 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. К навеске препарата, эквивалентной 50 мг амброксола гидрохлорида, прибавляют 10 мл раствора аммиака разбавленного Р1, 10 мл хлороформа Р, встряхивают в течение 5 мин и оставляют до разделения слоев. Затем хлороформный слой отделяют, фильтруют через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного Р.

Раствор сравнения. К 50 мг СО ГФ РК амброксола гидрохлорида прибавляют 10 мл раствора аммиака разбавленного Р1, 10 мл хлороформа Р, встряхивают в течение 5 мин и оставляют до разделения слоев. Затем хлороформный слой отделяют, фильтруют через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - пропанол Р - этилацетат Р - гексан Р (1:10:20:70)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна амброксола на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность (2.2.7). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность (2.2.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.4). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Относительная плотность (2.2.5). В соответствии с требованиями стандарта организации или

Вязкость (2.2.8). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание любой примеси в препарате не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 2.0 %.

Объем заполнения упаковки. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске препарата, эквивалентной 20 мг амброксола гидрохлорида, прибавляют 50 мл 0.05 М раствора кислоты серной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.05 М раствором кислоты серной до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК амброксола гидрохлорида растворяют в 0.05 М растворе кислоты серной и доводят объем раствора тем

же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.05 М раствором кислоты серной до объема 10.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 308 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.05 М раствор кислоты серной.

Содержание $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ в препарате рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ в СО ГФ РК амброксола гидрохлорида.



АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание амброксола гидрохлорида ($C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 350 нм должен иметь максимумы при длинах волн 245 нм и 308 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг амброксола гидрохлорида, прибавляют 3 мл метанола Р, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл и фильтруют.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК амброксола гидрохлорида растворяют в метаноле Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - пропанол Р - этилацетат Р - гексан Р (1:10:20:70)*. Когда фронт растворителей

пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна амброксола на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

С. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг амброксола гидрохлорида, прибавляют 2.5 мл воды *P*, перемешивают, добавляют 1.0 мл раствора аммиака разбавленного *P1* и выдерживают в течение 5 мин. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр и подкисляют кислотой азотной разбавленной. Фильтрат дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание любой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 20 мг амброксола гидрохлорида, прибавляют 50 мл 0.05 М раствора кислоты серной, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного фильтрата доводят 0.05 М раствором кислоты серной до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК амброксола гидрохлорида растворяют в 0.05 М растворе кислоты серной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.05 М раствором кислоты серной до объема 10.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 308 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.05 М раствор кислоты серной.

Содержание $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ рассчитывают с уче-

том содержания $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ в СО ГФ РК амброксола гидрохлорида.



АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание амлодипина ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) в виде амлодипина бесилата ($C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

При наличии в препарате красителей проводят их идентификацию.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (a) и 10 мкл раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания амлодипина.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Площадь любого другого пика, кроме пиков амлодипина, примеси D и бензолсульфоната, не должна превышать 2 площади пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Сумма примесей не должна превышать 5 площадей пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади

основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (менее 0.05 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Раствор с рН 3.0. 7.0 мл триэтиламина Р растворяют в 1 л воды Р, доводят рН раствора до 3.0 ± 1.0 кислотой фосфорной Р.

Испытуемый раствор (a). К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг амлодипина, прибавляют 30 мл подвижной фазы, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм или центрифугируют.

Испытуемый раствор (b). 5.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 69.0 мг СО ГФ РК амлодипина бесилата растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5 мг СО ГФ РК амлодипина бесилата растворяют в 5 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, нагревают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - ацетонитрил Р - раствор с рН 3.0 (35:15:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 237 нм.

Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (a) и раствора сравнения (c).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику амлодипина на хроматограмме

раствора сравнения (a), составляет не менее 1500 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (a), составляет не более 2.0 %;

- коэффициент разделения пиков амлодипина и примеси D на хроматограмме раствора сравнения (c) составляет не менее 4.5.

Относительные времена удерживания пиков: примеси D около 0.5, бензолсульфоната около 0.2, амлодипина 1.0 (время удерживания пика амлодипина около 7 мин).

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ рассчитывают с учетом содержания $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ в СО ГФ РК амлодипина бесилата, учитывая, что 1 мг $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ эквивалентен 0.7210 мг $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$.



АМОКСИЦИЛЛИН, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание амоксициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) в виде амоксициллина тригидрата должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям общей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение», дополнительно используя раствор сравнения с концентрацией амоксициллина 0.01 мг/мл и раствор плацебо для исключения пиков вспомогательных веществ на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание единичной примеси в препарате не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 5.0 %.

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы и подвижная фаза должны быть свежеприготовленными.

Растворитель. 6.80 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P* и доводят рН 45 % раствором калия гидроксида *P* до 5.0 ± 0.1 .

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 200 мг амоксициллина, прибавляют 50 мл растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК цефазолина натриевой соли растворяют в растворителе и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора и 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят растворителем до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил *P* - растворитель (1:99);
- подвижная фаза В: ацетонитрил *P* - растворитель (20:80);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (92:8).

Хроматографируют по 20 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не более 1.6;
- порядок выхода пиков: амоксициллин, цефазолин;
- коэффициент разделения пика цефазолина и пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 10.0.

Время удерживания амоксициллина около 6 мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а) в градиентном режиме. Сразу же после выхода пика амоксициллина в течение 25 мин соотношение подвижных фаз А:В доводят до 0:100, затем продолжают хроматографирование с подвижной фазой В в течение 15 мин.

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в СО ГФ РК амоксициллина тригидрата.



АМОКСИЦИЛЛИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание амоксициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) в виде амоксициллина тригидрата должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение», дополнительно используя раствор сравнения с концентрацией амоксициллина 0.01 мг/мл и раствор плацебо для исключения пиков вспомогательных веществ на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание единичной примеси в препарате не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 5.0 %.

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы и подвижная фаза должны быть свежеприготовленными.

Растворитель. 6.80 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P* и доводят рН 45 % раствором калия гидроксида *P* до 5.0 ± 0.1 .

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 200 мг амоксициллина, прибавляют 50 мл растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата растворяют в растворителе и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК цефазолина натрия растворяют в растворителе и доводят тем же растворителем до объема 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора и 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят растворителем до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил *P* - растворитель (1:99);

- подвижная фаза В: ацетонитрил *P* - растворитель (20:80);

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (92:8).

Хроматографируют по 20 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не более 1.6;
- порядок выхода пиков: амоксициллин, цефазолин;
- коэффициент разделения пиков амоксициллина и цефазолина на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 10.0.

Время удерживания пика амоксициллина около 6 мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а) в градиентном режиме. Сразу же после выхода пика амоксициллина в течение 25 мин соотношение подвижных фаз А:В доводят до 0:100, затем продолжают хроматографирование с подвижной фазой В в течение 15 мин.

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в СО ГФ РК амоксициллина тригидрата.



АМОКСИЦИЛЛИН С КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТОЙ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильный порошок амоксициллина (в виде амоксициллина натрия) и кислоты клавулановой (в виде калия клавуланата) (5:1).

Содержание амоксициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Содержание кислоты клавулановой ($C_8H_9NO_5$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, времена удерживания двух основных пиков должны совпадать с временами удерживания пиков амоксициллина и кислоты клавулановой на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). От 8.0 до 10.0. Измеряют pH раствора, содержащего 10 % (м/об) амоксициллина.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 2.0 %, суммы примесей не должно быть более 5.0 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 2.5 ЭЕ на 1 мл раствора, содержащего 10 мг амоксициллина.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы и подвижная фаза должны быть свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. Содержимое одного контейнера растворяют в воде Р, доводят тем же растворителем до концентрации 0.1 % (м/об) амоксициллина и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм. Испытание проводят не менее чем на 10 флаконах.

Раствор сравнения. 100.0 мг СО ГФ РК амоксициллина тригидрата и 20 мг СО ГФ РК лития клавуланата растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - раствор 15.6 г/л натрия дигидрофосфата дигидрата Р с pH 4.2, установленным кислотой фосфорной Р (50:950);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику амоксициллина и пику кислоты клавулановой, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика амоксициллина и площади пика кислоты клавулановой, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика амоксициллина и пика кислоты клавулановой составляет не более 1.6;
- порядок выхода пиков: кислота клавулановая, амоксициллин;
- коэффициент разделения пиков амоксициллина и кислоты клавулановой составляет не менее 8.0.

Время удерживания пика кислоты клавулановой около 4 мин, амоксициллина - около 7 мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в СО ГФ РК амоксициллина тригидрата.

Содержание $C_8H_9NO_5$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_8LiNO_5$ в СО ГФ РК лития клавуланата, учитывая, что 1 мг $C_8H_8LiNO_5$ эквивалентен 0.9711 мг $C_8H_9NO_5$.



АМПИЦИЛЛИН НАТРИЯ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ампициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) в виде ампициллина натрия должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Препарат дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). При необходимости в соответствии с требованиями.

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г препарата растворяют в 10 мл 1 М кислоты хлороводородной. Отдельно 1.0 г препарата растворяют в 10 мл воды Р. Опалесценция полученных растворов тотчас после их приготовления не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора. Оптическая плотность (2.2.25) водного раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», при длине волны 430 нм не должна быть более 0.15.

рН (2.2.3). От 8.0 до 10.0. 2 г препарата растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Измеряют рН раствора через 10 мин после приготовления.

Светопоглощающие примеси. Оптическая плотность (2.2.25) 1 % (м/об) раствора препарата в воде Р при длине волны 325 нм не должна быть более 0.3.

Йодсорбирующие вещества. Точную навеску препарата, эквивалентную 0.3 г ампициллина, растворяют в 50 мл воды Р и доводят объем раствора

водой Р до 100.0 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0.5 мл 1 М кислоты хлороводородной, 10 мл 0.01 М раствора йода и титруют 0.02 М раствором натрия тиосульфата Р, используя в качестве индикатора 0.1 мл раствора крахмала Р. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.02 М раствора натрия тиосульфата Р соответствует 0.7392 мг йодсорбирующих веществ.

Содержание йодсорбирующих веществ не должно быть более 5 % в пересчете на сухое вещество.

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более 0.002 %.

2-этилгексановая кислота (2.2.28). Не более 0.8 % (м/м).

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0.15 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Препарат растворяют в воде для инъекций Р до концентрации ампициллина 20 мг/мл. Вводят на 1 кг массы животного 1 мл полученного раствора.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске препарата, эквивалентной 30 мг ампициллина, прибавляют 25 мл подвижной фазы А, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 30.0 мг СО ГФ РК ампициллина растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 2.0 мг СО ГФ РК цефтриаксона растворяют в 25 мл подвижной фазы А, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (а).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: смешивают 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;
- подвижная фаза В: 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия диги-

дифосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (85:15).

Хроматографируют по 50 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 1.0 %.

- коэффициент разделения пиков ампициллина и цефрадина на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 3.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В).

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (а).

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в СО ГФ РК ампициллина.



АМПИЦИЛЛИН, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ампициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) в виде ампициллина тригидрата или ампициллина безводного должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям обшей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Светопоглощающие примеси. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 165 мг ампициллина, прибавляют 25 мл воды Р, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 320 нм не должна быть более 0.3.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 30 мг ампициллина, прибавляют 25 мл подвижной фазы А, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 30.0 мг СО ГФ РК ампициллина растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 2.0 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в 25 мл подвижной фазы А, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (а).

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: смешивают 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;
- подвижная фаза В: смешивают 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (85:15).

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для основного пика составляло не менее 3.

Хроматографируют по 50 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 1.0 %.

- коэффициент разделения пиков ампициллина и цефрадина на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 3.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В);

- коэффициент емкости для первого пика (ампициллина) составляет от 2.0 до 2.5.

Хроматографируют по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в СО ГФ РК ампициллина.



АМПИЦИЛЛИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ампициллина ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) в виде ампициллина тригидрата или ампициллина безводного должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Светопоглощающие примеси. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 165 мг ампициллина, прибавляют 25 мл воды Р, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 320 нм не должна быть более 0.3.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 30 мг ампициллина, прибавляют 25 мл подвижной фазы А, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 30.0 мг СО ГФ РК ампициллина растворяют в подвижной фазе А и доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мг СО ГФ РК цефрадина растворяют в 25 мл подвижной фазы А, доводят объем раствора подвижной фазой А до 50.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 5.0 мл раствора сравнения (а).

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: смешивают 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;
- подвижная фаза В: смешивают 0.5 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 50 мл 0.2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (85:15).

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическую систему регулируют таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для основного пика составляло не менее 3.

Хроматографируют по 50 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 1.0 %;
- коэффициент разделения пиков ампициллина и цефрадина на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 3.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В);
- коэффициент емкости для первого пика (ампициллина) составляет от 2.0 до 2.5.

Хроматографируют по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ в СО ГФ РК ампициллина.



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание аскорбиновой кислоты ($C_6H_8O_6$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Аскорбиновой кислоты раствор для инъекций готовят в воде для инъекций, содержащей натрия карбонат.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 290 нм должен иметь максимум при длине волны 244 нм.

В. К объему препарата, эквивалентному 40 мг аскорбиновой кислоты, прибавляют 0.5 мл кислоты азотной разбавленной Р, перемешивают, добавляют 0.5 мл раствора серебра нитрата Р2; выпадает темно-серый осадок.

С. Препарат дает характерную реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 5.0 до 7.0.

Механические включения (2.9.19-2.9.21). В соответствии с требованиями.

Щавелевая кислота. Не более 0.3 %.

Испытуемый раствор. К объему препарата, эквивалентному 50 мг аскорбиновой кислоты, прибавляют 5 мл воды Р, полученный раствор при необходимости нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленным Р по красной лакмусовой бумаге Р, добавляют 1 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 0.5 мл раствора кальция хлорида Р и перемешивают.

Раствор сравнения. 70.0 мг кислоты щавелевой Р растворяют в 250 мл воды Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 500.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл кислоты уксусной разбавленной Р, 0.5 мл раствора кальция хлорида Р и перемешивают.

Растворы выдерживают в течение 1 ч. Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 50 мг аскорбиновой кислоты, доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК аскорбиновой кислоты растворяют в 2 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 244 нм, используя в качестве компенсационного раствора 2 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_6H_8O_6$ рассчитывают с учетом содержания $C_6H_8O_6$ в СО ГФ РК аскорбиновой кислоты.



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание аскорбиновой кислоты ($C_6H_8O_6$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 290 нм должен иметь максимум при длине волны 244 нм.

В. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 500 мг аскорбиновой кислоты, прибавляют 5 мл воды Р и фильтруют. К 2 мл полученного фильтрата прибавляют 0.5 мл кислоты азотной разбавленной Р, 0.5 мл раствора серебра нитрата Р2; выпадает темно-серый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг аскорбиновой кислоты, прибавляют 50 мл 2 М кислоты хлороводородной, перемешивают, доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл и фильтруют. 1.0 мл полученного фильтрата доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК аскорбиновой кислоты растворяют в 2 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 2 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 244 нм, используя в качестве компенсационного раствора 2 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_6H_8O_6$ рассчитывают с учетом содержания $C_5H_8O_6$ в СО ГФ РК аскорбиновой кислоты.



АТЕНОЛОЛ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание атенолола ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика атенолола на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание любой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг атенолола, прибавляют 50 мл подвижной фазы, перемешивают

на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 1.1 г натрия гептансульфоната Р и 0.71 г динатрия гидрофосфата безводного Р растворяют в 700 мл воды для хроматографии Р, прибавляют 2 мл дибутиламина Р, доводят рН полученного раствора до 3.0 кислотой фосфорной разбавленной Р, затем прибавляют 300 мл метанола Р2;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 226 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ацетилсалициловой кислоты, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ацетилсалициловой кислоты, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{14}H_{22}N_2O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{22}N_2O_3$ в СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты.



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание кислоты ацетилсалициловой ($C_9H_8O_4$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям

общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Салициловая кислота. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание салициловой кислоты в препарате не должно быть более 0.3 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей. К 555 мл воды Р прибавляют 445 мл метанола Р и перемешивают.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 400 мг ацетилсалициловой кислоты, прибавляют 5 мл метанола Р, взбалтывают в течение 60 с, затем перемешивают на ультразвуковой бане в течение 30 с, доводят объем раствора смесью растворителей до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм. 5.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. К 400.0 мг СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты прибавляют 5 мл метанола Р, перемешивают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора смесью растворителей до 50.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: метанол *P* - раствор 3.4 г/л калия дигидрофосфата *P* (40:60), доводят рН до 2.0 кислотой ортофосфорной *P*;
- скорость подвижной фазы 1.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 275 нм;
- температура колонки 40 °С;

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ацетилсалициловой кислоты, составляет не более 1.5 %.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_9H_8O_4$ рассчитывают с учетом содержания $C_9H_8O_4$ в СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты.



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ацетилсалициловой кислоты ($C_9H_8O_4$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество ацетилсалициловой кислоты, перешедшее в среду растворения 1 (кислотная стадия) через 120 мин, должно быть не более 10.0 % и в среду растворения 2 (буферная стадия) через 90 мин - не менее 75.0 % от заявленного.

Салициловая кислота. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг ацетилсалициловой кислоты, прибавляют 70 мл подвижной фазы, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют.

Раствор сравнения. 30.0 мг СО ГФ РК салициловой кислоты растворяют в 70 мл подвижной фазы, перемешивая на ультразвуковой бане в течение 20 мин, доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ - детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октисилильным для хроматографии *F* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - 1 % (об/об) раствор кислоты уксусной *P* (20:80);
- скорость подвижной фазы 1.2 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика салициловой кислоты составляет не более 2.0 %.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика салициловой кислоты не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (3.0 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Салициловая кислота», со следующими изменениями.

Раствор сравнения. 100.0 мг СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты растворяют в 70 мл подвижной фазы, перемешивая на ультразвуковой бане в течение 20 мин, доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент симметрии пика ацетилсалициловой кислоты составляет не менее 2.0.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_9H_8O_4$ рассчитывают с учетом содержания $C_9H_8O_4$ в СО ГФ РК ацетилсалициловой кислоты.



АЦИКЛОВИР, КРЕМ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ацикловира ($C_8H_{11}N_5O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Крем должен соответствовать требованиям общей статьи «Мягкие лекарственные средства для местного применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Размер частиц. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание гуанина не должно быть более 1.0 %, любой другой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы всех примесей не должно быть более 2.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Буферный раствор с pH 2.0. К 11.5 г кислоты фосфорной Р прибавляют 800 мл воды Р, устанавливают pH раствора до 2.0 раствором натрия гидроксида Р, доводят объем полученного раствора водой Р до 1000.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Испытуемый раствор. К точной навеске препарата, эквивалентной 25 мг ацикловира, прибавляют 80 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, переме-

шивают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора 0.1 М кислотой хлороводородной до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 1.0 мл полученного фильтрата доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК ацикловира растворяют в 80 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, доводят объем раствора 0.1 М кислотой хлороводородной до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10.0 мг СО ГФ РК гуанина и 10.0 мг СО ГФ РК ацикловира растворяют в 20 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, доводят объем раствора 0.1 М кислотой хлороводородной до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, Lichrospher RP18);
- подвижная фаза: буферный раствор с pH 2.0 - ацетонитрил Р (97:3);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм;

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ацикловира, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ацикловира, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков гуанина и ацикловира составляет не менее 2.5.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_8H_{11}N_5O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_{11}N_5O_3$ в СО ГФ РК ацикловира.



АЦИКЛОВИР, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ацикловира ($C_8H_{11}N_5O_3$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание гуанина не должно быть более 1.0 %, любой другой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы всех примесей не должно быть более 1.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Буферный раствор с рН 2.0. К 11.5 г кислоты фосфорной Р прибавляют 800 мл воды Р, устанавливают рН раствора до 2.0 раствором натрия гидроксида Р, доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг ацикловира, прибавляют 20 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, перемешивают на ультразвуковой бане в

течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора 0.1 М кислотой хлороводородной до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК ацикловира растворяют в 10 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 28.0 мг СО ГФ РК гуанина и 28.0 мг СО ГФ РК ацикловира растворяют в 20 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл и перемешивают. 10.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, Lichrospher RP18);
- подвижная фаза: буферный раствор с рН 2.0 - ацетонитрил Р (97:3);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм;

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ацикловира, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ацикловира, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков гуанина и ацикловира составляет не менее 2.5.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_8H_{11}N_5O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_{11}N_5O_3$ в СО ГФ РК ацикловира.

Б



БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание бромгексина гидрохлорида ($C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 350 нм должен иметь максимумы при длинах волн 248 нм и 318 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг бромгексина гидрохлорида, прибавляют 5 мл метанола Р, встряхивают в течение 15 мин и фильтруют. 1 мл полученного фильтрата доводят метанолом Р до объема 10 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 20 мг СО ГФ РК бромгексина гидрохлорида растворяют в метаноле Р, доводят тем же растворителем до объема 10 мл и перемешивают.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (17:17:66). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна бромгексина гидрохлорида на хроматограмме рас-

творя сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 8 мг бромгексина гидрохлорида, прибавляют 50 мл 0.1 М кислоты хлороводородной в спирте, встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 10.0 мл полученного фильтра доводят 0.1 М кислотой хлороводородной в спирте до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 8.0 мг СО ГФ РК бромгексина гидрохлорида растворяют в 50 мл 0.1 М кислоты хлороводородной в спирте, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной в спирте до объема 50.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 248 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную в спирте.

Содержание $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ в СО ГФ РК бромгексина гидрохлорида.

В



ВИНПОЦЕТИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание винпоцетина ($C_{22}H_{26}N_2O_2$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 330 нм должен иметь максимумы при длинах волн 229 нм, 270 нм и 314 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг винпоцетина, прибавляют 2.5 мл хлороформа P, встряхивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 25 мг СО ГФ РК винпоцетина растворяют в хлороформе P, доводят объем раствора тем же растворителем до 2.5 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей хлороформ P - этанол P - бензол P (8:2:4). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей, опрыскивают раствором калия йодовисмутата P.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна винпоцетина на хроматограмме раствора сравне-

ния, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 2.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 20 мг винпоцетина, прибавляют 60 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, встряхивают, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного фильтрата доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК винпоцетина растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 270 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_{22}H_{26}N_2O_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{22}H_{26}N_2O_2$ в СО ГФ РК винпоцетинс

Г



ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении компонентного состава, времена удерживания 4 основных пиков должны совпадать с временами удерживания 4 основных пиков на хроматограмме раствора сравнения.

В. Препарат дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). От 3.0 до 5.5.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Компонентный состав. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание гентамицина С1 должно быть от 25 % до 50 %, гентамицина С1а - от 10 % до 35 %, суммы гентамицинов С2 и С2а - от 25 % до 55 %.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 1.67 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Вводят 0.5 мл препарата на 1 кг массы животного в течение 60 с.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно 0.5 мг гентамицина в 0.5 мл раствора в течение 15 - 30 с. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). Препарат должен быть стерильным.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят биологическим методом (2.7.2). Точность анализа, определяемая величиной доверительного интервала, должна быть не менее 95 % и не более 105 % от заявленной активности.

1 мг гентамицина соответствует специфической активности 1000 МЕ.

Содержание гентамицина в виде гентамицина сульфата в 1 мл препарата должно быть от 38.0 мг до 42.0 мг.



ГЛИБЕНКЛАМИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание глибенкламида ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика глибенкламида на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Не менее 75 % за 45 мин.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А глибенкламида не должно быть более 2.4 %, примеси В глибенкламида не должно быть более 0.5 %, суммы любых других примесей не должно быть более 1.2 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг глибенкламида, прибавляют 7 мл метанола *P*, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК глибенкламида растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК гликлазида растворяют в метаноле *P*, прибавляют 2 мл раствора сравнения (а), доводят метанолом *P* до объема 100.0 мл. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.10 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;
- подвижная фаза А: 20 мл раствора 101.8 г/л свежеперегнанного триэтиламина *P* с рН 3.0, установленным кислотой фосфорной *P*, смешивают с 50 мл ацетонитрила *P* и доводят объем раствора водой *P* до 1000 мл;
- подвижная фаза В: подвижная фаза А - вода *P* - ацетонитрил *P* (20:65:915);
- скорость подвижной фазы 0.8 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм;
- температура колонки 35 °С.

Уравновешивают колонку при соотношении подвижных фаз А:В (45:55).

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а) и 10 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику глибенкламида на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 1000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика глибенкламида на хро-

матограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %.

- коэффициент разделения пиков глибенкламида и гликлазида на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 5.0 (при необходимости корректируют соотношение подвижных фаз А:В).

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ в СО ГФ РК глибенкламида.



ГЛИКЛАЗИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание гликлазида $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси F гликлазида не должно быть более 0.2 %, любой другой примеси не должно быть более 0.2 %, суммы примесей, кроме примеси F гликлазида, не должно быть более 0.4 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 200 мг гликлазида, прибавляют 50 мл ацетонитрила *P*, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин, доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 2.5 мл полученного фильтрата доводят смесью ацетонитрил *P* - вода *P* (1:1) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК гликлазида растворяют в 50 мл ацетонитрила *P*, доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: триэтиламин *P* - кислота трифторуксусная *P* - ацетонитрил *P* - вода *P* (0.1:0.1:45:55);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику гликлазида, составляет не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика гликлазида, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика гликлазида составляет не более 2.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в СО ГФ РК гликлазида.



ГЛИМЕПИРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание глимепирида ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (а).

Идентификацию красителей проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2.5 раза превышать время удерживания глимепирида.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В глимепирида не должна превышать 5 площадей пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.5 %). Площадь любого другого пика, кроме основного и примеси В, не должна превышать площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Сумма площадей пиков примесей не должна превышать 6 площадей пиков глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (b) (3.0 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6)

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение», со следующими изменениями:

Испытуемый раствор. К одной таблетке прибавляют 2/3 объема растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, затем перемешивают на механической мешалке в течение 15 мин, доводят объем раствора растворителем до концентрации глимепирида 0.08 мг/мл, перемешивают и фильтруют.

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (а).

Содержание глимепирида в одной таблетке должно соответствовать требованиям статьи (2.9.6).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворитель. Вода Р - ацетонитрил Р (1:4).

Растворы хранят при температуре не выше 12 °С не более 15 ч.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 2 мг глимепирида, прибавляют 15 мл растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, затем перемешивают на механической мешалке в течение 15 мин, доводят растворителем до объема 25.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК глимепирида растворяют в 15 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до 25.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 0.5 мл раствора сравнения (а) доводят растворителем до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 8.0 мг СО ГФ РК примеси В глимепирида растворяют в 50 мл растворителя, доводят объем раствора растворителем до 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 1.0 мл раствора сравнения (а), доводят растворителем до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкипированным для хроматографии Р с размером частиц 4 мкм;
- подвижная фаза: раствор 1.0 г/л натрия дигидрофосфата Р в воде Р, доведенный кислотой фосфорной Р до рН 2.5 - ацетонитрил Р (50:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 228 нм.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (а) и 50 мкл раствора сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 1500 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;

- коэффициент разделения пиков глимепирида и примеси В глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (с) составляет не менее 4.0;

Относительные времена удерживания пиков: примеси В около 0.2, примеси С около 0.3, примеси D около 1.1, глимепирида 1.0 (время удерживания глимепирида около 17 мин).

Хроматографируют по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ в СО ГФ РК глимепирида.

МАРКИРОВКА

Дополнительно указывают название красителей.



ГЛЮКОЗА, РАСТВОР ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание глюкозы ($C_6H_{12}O_6$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для парентерального применения должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

К 1 мл препарата прибавляют 5 мл медно-тарtrateчного раствора Р и нагревают до кипения; образуется осадок кирпично-красного цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

рН (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Осмоляльность (2.2.35). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят

методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Препарат доводят *водой Р* до концентрации глюкозы 4 мг/мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 284 нм не должна превышать 0.25.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.25 ЭЕ/мл. При необходимости препарат разводят *водой для инъекций Р* до концентрации глюкозы 50 мг/мл и/или

Пирогены (2.6.8). При необходимости препарат разводят *водой для инъекций Р* до концентрации глюкозы 50 мг/мл. Вводят 10 мл полученного раствора или препарата на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). При необхо-

димости препарат разводят *водой для инъекций Р* до концентрации глюкозы 50 мг/мл. Вводят каждой мыши внутривенно 0.5 мл полученного раствора или препарата со скоростью 0.1 мл/с.

Стерильность (2.6.1). Препарат должен быть стерильным.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Определение проводят методом рефрактометрии (2.2.6).

Содержание глюкозы рассчитывают, используя величину прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы на 1 %, равную 0.00142.

МАРКИРОВКА.

Дополнительно указывают осмоляльность раствора, «Апирогенен» или «Свободен от бактериальных эндотоксинов».

Д



ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ, ГЕЛЬ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание диклофенака натрия ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Гель должен соответствовать требованиям общей статьи «Мягкие лекарственные средства для местного применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовые спектры поглощения (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения, приготовленные для количественного определения, должны совпадать.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. К навеске препарата, эквивалентной 25 мг диклофенака натрия, прибавляют 7 мл метанола Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 25 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят метанолом Р до объема 10 мл, перемешивают, охлаждают в холодильнике и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в 2 мл метанола Р и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг индометацина Р растворяют в 1 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а) и 5 мкл раствора сравнения (b). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - этилацетат Р (10:10:80)*. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна

диклофенака натрия на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (b) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность. В соответствии с требованиями.

рН (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Вязкость (2.2.8). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске геля, эквивалентной 25 мг диклофенака натрия, прибавляют 20 мл 96 % спирта Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 25 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора 96 % спиртом Р до 25.0 мл и перемешивают. Охлаждают раствор в холодильнике и фильтруют через фильтр с размером пор 0.45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости фильтрацию повторяют. 1.0 мл полученного фильтрата доводят 96 % спиртом Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем раствора до 25.0 мл тем же растворителем. 1.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 282 нм, используя в качестве компенсационного раствора 96 % спирт Р.

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ в СО ГФ РК диклофенака натрия.



ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовые спектры поглощения (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения, приготовленные для количественного определения, должны совпадать.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 25 мг диклофенака натрия, доводят метанолом Р до объема 5 мл.

Раствор сравнения (а). К 25 мг СО ГФ РК диклофенака натрия прибавляют 1 мл воды Р, перемешивают, доводят объем раствора до 5 мл метанолом Р и встряхивают до растворения.

Раствор сравнения (б). 10 мг индометацина Р растворяют в 1 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а) и 5 мкл раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - этилацетат Р (10:10:80)*. Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна диклофенака натрия на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

рН (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 4.67 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации диклофенака натрия 25 мг/мл. Вводят 0.5 мл полученного раствора или препарата на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации диклофенака натрия 2.5 мг/мл. Вводят каждой мыши внутривенно 0.5 мл полученного раствора в течение 15 - 30 с.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точному объему препарата, эквивалентному 75 мг диклофенака натрия, прибавляют 15 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида и 35 мл 96 % спирта Р, перемешивают и доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды Р, 5 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида, доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. К 75.0 мг СО ГФ РК диклофенака натрия прибавляют 35 мл 96 % спирта Р, встряхивают до растворения, прибавляют 15 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида, доводят водой Р до объема 100.0 мл. К 1.0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды Р, 5 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида, доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Компенсационный раствор. 20.6 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида и 1.4 мл 96 % спирта Р доводят водой Р до объема 200.0 мл и перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 276 нм, используя компенсационный раствор.

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ в СО ГФ РК диклофенака натрия.



ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ, СУППОЗИТОРИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание диклофенака натрия ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Суппозитории должны соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для ректального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовые спектры поглощения (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения, приготовленные для количественного определения, должны совпадать.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. К навеске препарата, эквивалентной 50 мг диклофенака натрия, прибавляют 7 мл метанола Р, перемешивают на ультразвуковой бане при температуре 40 °С до расплавления жировой основы, охлаждают до комнатной температуры, доводят метанолом Р до объема 10 мл, перемешивают, охлаждают в холодильнике и фильтруют через бумажный фильтр.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в 2 мл метанола Р и доводят объем раствора до 5 мл тем же растворителем.

Раствор сравнения (б). 10 мг индометацина Р растворяют в 1 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора тем же растворителем до 2 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл испытуемого раствора, 5 мкл раствора сравнения (а) и 5 мкл раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *раствор аммиака концентрированный Р - метанол Р - этилацетат Р* (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна диклофенака натрия на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Распадаемость (2.9.2). В соответствии с требованиями.

Температура плавления (2.2.15). В соответствии с требованиями.

Время полной деформации. В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске измельченных и растертых до однородной массы суппозитория, эквивалентной 25 мг диклофенака натрия,

прибавляют 20 мл 96 % спирта *P*, перемешивают на ультразвуковой бане при температуре 40 °С до расплавления жировой основы, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 25.0 мл и перемешивают. Охлаждают раствор в холодильнике и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости фильтрацию повторяют.

1.0 мл полученного фильтрата доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 282 нм, используя в качестве компенсационного раствора 96 % спирт *P*.

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ в СО ГФ РК диклофенака натрия.



ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание диклофенака натрия ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика диклофенака на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество диклофенака натрия, перешедшее в среду растворения 1 (кислотная стадия) через 120 мин, не должно быть более 10.0 % и в среду растворения 2 (буферная стадия) через 45 мин должно быть не менее 75 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг диклофенака натрия, прибавляют 30 мл метанола *P*, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК диклофенака натрия растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: вода *P* - метанол *P* (34:66);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота основного пика составляла не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику диклофенака, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика диклофенака, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика диклофенака составляет от 0.8 до 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ рассчитывают с учетом содержания диклофенака натрия в СО ГФ РК диклофенака натрия.



ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание дротаверина гидрохлорида ($C_{24}H_{32}ClNO_4$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора (а), полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика дротаверина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (b) и 10 мкл раствора сравнения (c). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 5 раз превышать время удерживания пика дротаверина.

На хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика дротавералдина не должна превышать площадь пика дротавералдина на хроматограмме раствора сравнения (c) (1.0 %); площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0.5 площади пика дротавералдина на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должно превышать 2 площади пика дротавералдина на хроматограмме раствора сравнения (c) (2.0 %).

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.7.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Ацетатный буферный раствор. 6.17 г аммония ацетата Р растворяют в 600 мл воды Р, прибавляют 30 мл кислоты уксусной ледяной Р, перемешивают и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

0.01 М кислота хлороводородная. 100.0 мл 0.1 М кислоты хлороводородной доводят водой Р до 1000.0 мл.

Растворитель. 0.01 М кислота хлороводородная - ацетонитрил Р - метанол Р (800:100:100).

Испытуемый раствор (а). К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг дротаверина гидрохлорида, прибавляют 70 мл растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют.

Испытуемый раствор (b). К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 90 мг дротаверина гидрохлорида, прибавляют 70 мл растворителя, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК дротаверина гидрохлорида растворяют в 30 мл растворителя, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 22.5 мг СО ГФ РК дротавералдина растворяют в 30 мл растворителя, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (c). К 2.0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1.0 мл раствора сравнения (b) и доводят объем раствора растворителем до 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: ацетатный буферный раствор - ацетонитрил *P* - метанол *P* (11:10:4);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 240 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику дротаверина, составляет не менее 9000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчи-

танное для площади пика дротаверина, составляет не более 5.0 %.

- коэффициент разделения пиков дротаверина и дротавералдина составляет не менее 23.

Времена удерживания пиков: дротаверина около 6 мин, дротавералдина около 16 мин.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора (а) и 10 мкл раствора сравнения (а).

Содержание $C_{24}H_{32}ClNO_4$ рассчитывают с учетом содержания $C_{24}H_{32}ClNO_4$ в СО ГФ РК дротаверина гидрохлорида.

И



ИБУПРОФЕН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ибупрофена ($C_{13}H_{18}O_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Среда растворения - фосфатный буферный раствор с рН 7.2.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примесей 4-изобутилацетофенона и 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты не должно быть более 0.3 % каждой, любой другой единичной примеси не должно быть более 0.3 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг ибупро-

фена, прибавляют 5 мл ацетонитрила для хроматографии Р, встряхивают в течение 10 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК ибупрофена растворяют в 5 мл ацетонитрила для хроматографии Р, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, Zorbax Eclipse XBD-C18);
- температура колонки 30 °С;
- подвижная фаза: к 380 мл ацетонитрила для хроматографии Р прибавляют 500 мл воды Р и 0.5 мл кислоты фосфорной Р, перемешивают и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл;
- скорость подвижной фазы 1.7 мл/мин;
- детектирование при длине волны 214 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ибупрофена, составляет не менее 8500 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ибупрофена, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{13}H_{18}O_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{18}O_2$ в СО ГФ РК ибупрофена.



ИЗОНИАЗИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание изониазида ($C_6H_7N_3O$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям

общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 263 нм.

В. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна изониазида на хроматограмме раствора сравнения (a), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор (a). К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 1000 мг изониазида, прибавляют 5 мл смеси ацетон Р - вода Р (1:1), встряхивают и доводят той же смесью растворителей до объема 10.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью ацетон Р - вода Р (1:1) до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК изониазида растворяют в смеси ацетон Р - вода Р (1:1), встряхивают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 5.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (b). 2.0 мл испытуемого раствора (b) доводят смесью ацетон Р - вода Р (1:1) до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 50.0 мг СО ГФ РК гидразина сульфата растворяют в 25 мл воды Р и доводят ацетоном Р до объема 50.0 мл. К 10.0 мл полученного раствора прибавляют 4 мл испытуемого раствора (b) и доводят смесью ацетон Р - вода Р (1:1) до объема 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) испытуемого раствора (a), 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (b), 5 мкл (50 мкг) раствора сравнения (a), 5 мкл (1 мкг) рас-

твора сравнения (b), 5 мкл раствора сравнения (c) (0.5 мкг гидразина сульфата и 2 мкг изониазида). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей вода Р - ацетон Р - метанол Р - этилцетат Р (10:20:20:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора (a) любые дополнительные пятна, кроме основного, сравнивают с интенсивностью пятен на хроматограммах растворов сравнения (b) и (c) (0.2 % и 0.4 %, соответственно). Содержание любой примеси в препарате не должно быть более 0.4 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %. Затем пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида Р1 и просматривают при дневном свете. На хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно оранжевого цвета не должно быть интенсивнее оранжевого пятна гидразина на хроматограмме раствора сравнения (c) (0.1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (c) после опрыскивания раствором диметиламинобензальдегида Р1 обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 30 мг изониазида, прибавляют 70 мл воды Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного фильтрата доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 30.0 мг СО ГФ РК изониазида растворяют в 50 мл воды Р, доводят тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 263 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

Содержание C₆H₇N₃O рассчитывают с учетом содержания C₆H₇N₃O в СО ГФ РК изониазида.

К



КАЛИЯ ЙОДИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание калия йодида (KI) в препарате должно быть не менее 85.0 % и не более 115.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика калия йодида на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка 50 растертых таблеток, эквивалентной 0.5 мг калия йодида, прибавляют 40 мл воды Р, встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК калия йодида растворяют в 50 мл воды Р, доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 3.9 мм, заполненная силикагелем октисилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 1.7 г тетрабутиламмония гидросульфата Р растворяют в смеси 0.067 М фосфатный буферный раствор с рН 7.0 Р - метанол Р (85:15);

- скорость подвижной фазы 1.1 мл/мин;

- детектирование при длине волны 227 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику калия йодида, составляет не менее 5000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика калия йодида, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание KI рассчитывают с учетом содержания KI в СО ГФ РК калия йодида.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



КАПТОПРИЛ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание каптоприла (C₉H₁₅NO₃S) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в следующих условиях:

- прибор с корзинкой;
- среда растворения - 0.1 М кислота хлороводородная;
- объем среды растворения 900.0 мл;
- скорость вращения корзинки 50 об/мин;
- время растворения 20 мин.

В сосуд для растворения помещают одну таблетку.

Испытуемый раствор. Через 20 мин отбирают 20 мл из центра сосуда для растворения и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. При необходимости полученный раствор разбавляют 0.1 М кислотой хлороводородной до концентрации каптоприла 0.014 мг/мл.

Раствор сравнения. 56 мг СО ГФ РК каптоприла растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 200.0 мл. 5 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 212 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную.

Количество вещества, перешедшее в раствор через 20 мин, должно быть не менее 80 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания каптоприла.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каптоприла дисульфида не должна превышать 3 площади пика каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (b) (3.0 %). Площадь любого другого пика, кроме основного и пика каптоприла дисульфида, не должна превышать 0.5 площади пика каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Сумма площадей пиков примесей, кроме примеси каптоприла дисульфида, не должна превышать площадь пика каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг каптоприла, прибавляют 20 мл подвижной фазы, встряхивают в течение 20 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм или центрифугируют.

Раствор сравнения (a). 25.0 мг СО ГФ РК каптоприла растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 10.0 мг СО ГФ РК каптоприла растворяют в подвижной фазе, прибавляют 1 мл 0.05 М раствора йода, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.125 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октил-силильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота фосфорная Р - ацетонитрил для хроматографии Р - вода Р (0.05:50:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 220 нм;

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (a) и 10 мкл раствора сравнения (c).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (a), составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика каптоприла на хроматограмме раствора сравнения (a), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков каптоприла и каптоприла дисульфида на хроматограмме раствора сравнения (c) составляет не менее 2.0.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (a).

Содержание $C_9H_{15}NO_3S$ рассчитывают с учетом содержания $C_9H_{15}NO_3S$ в СО ГФ РК каптоприла.



КЛАРИТРОМИЦИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание кларитромицина ($C_{38}H_{69}NO_{13}$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). В соответствии с требованиями стандарта организации и/или

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 3.5 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости, в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 75 мг кларитромицина, прибавляют 25 мл ацетонитрила Р, встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 75.0 мг СО ГФ РК кларитромицина растворяют в 25 мл ацетонитрила Р, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (б). 15.0 мг СО ГФ РК кларитромицина для идентификации пиков растворяют в 5 мл ацетонитрила Р и доводят объем раствора водой Р до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 4.76 г/л калия дигидрофосфата Р с рН 4.4, установленным 2 М кислотой фосфорной Р или раствором 45 г/л калия гидроксида Р;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;

Используют следующую программу градиента:

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0 - 32	75 - 40	25 - 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 - 75	60 - 25
36 - 42	75	25

- температура колонки 40 °С;
- скорость подвижной фазы 1.1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм.

Хроматографируют по 10 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 4000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет от 1.70 до 2.65;
- коэффициент разделения пика примеси Е и пика кларитромицина на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 4.0.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика кларитромицина составляет около 9 мин, относительное время удерживания примеси Е (6,11-ди-О-метилэритромицин А) - около 1.2.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{38}H_{69}NO_{13}$ рассчитывают с учетом содержания $C_{38}H_{69}NO_{13}$ в СО ГФ РК кларитромицина.



КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИД, НАЗАЛЬНЫЕ КАПЛИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ксилометазолина гидрохлорида ($C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного количества.

Назальные капли должны соответствовать требованиям общей статьи «Назальные лекарственные средства» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ксилометазолина на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. Используют препарат.

Раствор сравнения (а). 12.5 мг СО ГФ РК ксилометазолина гидрохлорида растворяют в 25 мл воды Р и доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 7.5 мг СО ГФ РК примеси А ксилометазолина гидрохлорида растворяют в 15 мл воды Р и доводят объем раствора водой Р до 25.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мл раствора сравнения (b) и 2.0 мл раствора сравнения (а) доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (d). 20.0 мг СО ГФ РК бензалкония хлорида растворяют в 15 мл воды Р и доводят объем раствора водой Р до 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м х 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: раствор 11.5 г/л кислоты фосфорной Р с рН 2.0, установленным 1 М раствором натрия гидроксида;
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- температура колонки 45 °С;
- детектирование при длине волны 215 нм.

Используют следующую программу градиента:

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	65	35
0,5	65	35
2,0	50	50
25,0	50	50
25.01	65	35
29.0	65	35

При хроматографировании в указанных условиях времена удерживания пиков составляют: примеси А ксилометазолина гидрохлорида - около 2.7 мин; ксилометазолина гидрохлорида - около 3.1 мин.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ксилометазолина, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пика примеси А и пика ксилометазолина составляет не менее 2.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (с) и раствора сравнения (d).

Содержание примеси А не должно быть более 3.0 %; любой другой примеси не должно быть более 0.5 % и суммы всех примесей, кроме примеси А, не должно быть более 1.0 %.

Не учитывают пики, соответствующие пикам на хроматограмме раствора сравнения (d), пики с временем удерживания до пика примеси А и пики, площадь которых составляет менее 0.15 % площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Стерильность (2.6.1). Для стерильных лекарственных средств в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Используют препарат или, при необходимости, разводят препарат *водой для инъекций Р* до концентрации ксилометазолина гидрохлорида 0.5 мг/мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК ксилометазолина гидрохлорида растворяют в 10 мл метанола *Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 10 мкм;

- подвижная фаза: *ацетонитрил Р* - раствор 2.5 г/л *аммония сульфата Р* с рН 2.7, установленным 1 М *раствором кислоты фосфорной Р* (35:65);

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;

- детектирование при длине волны 225 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ксилометазолина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{24}N_2 \cdot HCl$ в СО ГФ РК ксилометазолина гидрохлорида.

Л



ЛОРАТАДИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание лоратадина ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 290 нм должен иметь максимум при длине волны 246 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинки со слоем силикагеля F_{254} Р.

Испытуемый раствор. К навеске смешанного порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг лоратадина, прибавляют 5 мл хлороформа Р, встряхивают в течение 20 мин и отстаивают. В качестве испытуемого раствора используют надосадочную жидкость.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК лоратадина растворяют в 5 мл хлороформа Р.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин и помещают в камеру с системой растворителей эфир Р - диэтиламин Р (40:1). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна лоратадина на хроматограмме раствора

сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество лоратадина, перешедшее в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси в препарате не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 2.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг лоратадина, прибавляют 50 мл 96 % спирта Р, встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5.0 мл фильтрата доводят 96 % спиртом Р до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК лоратадина растворяют в 50 мл 96 % спирта Р и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом Р до объема 50.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 246 нм, используя в качестве компенсационного раствора 96 % спирт Р.

Содержание $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ в СО ГФ РК лоратадина.

М



МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание метамизола натрия ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна метамизола натрия на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

В. К объему препарата, эквивалентному 200 мг метамизола натрия, прибавляют 5 мл 96 % спирта Р и 1 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, встряхивают и фильтруют. К фильтрату добавляют 5 мл 0.05 М раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации метамизола натрия 50 мг/мл. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₅.

рН (2.2.3). От 6.0 до 7.5.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} Р.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точному объему препарата, эквивалентному 500 мг метамизола натрия, прибавляют 25 мл метанола Р, встряхивают и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг СО ГФ РК метамизола натрия растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10.0 мг СО ГФ РК 4-аминоантипирина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 10.0 мл. К 2.0 мл полученного раствора прибавляют 10.0 мл раствора сравнения (б) и доводят объем раствора метанолом Р до 20.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (100 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (б) и 10 мкл раствора сравнения (с) (1 мкг метамизола натрия и 1 мкг 4-аминоантипирина). Пластинку помещают в предварительно насыщенную раствором аммиака Р камеру с системой растворителей этиленхлорид Р - метанол Р - эфир Р (65:35:6). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно 4-аминоантипирина не должно быть интенсивнее пятна 4-аминоантипирина на хроматограмме раствора сравнения (б) (2.0 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.14 ЭЕ/мг.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0.01 М кислота хлороводородная. 100.0 мл 0.1 М

кислоты хлороводородной доводят водой *P* до объема 1000.0 мл.

К точному объему препарата, эквивалентному 250 мг метамизола натрия, прибавляют 10 мл 0.01 М кислоты хлороводородной, охлаждают на ледяной бане и немедленно титруют, прибавляя по каплям 0.05 М раствор йода. К концу титрования добавляют 2 капли раствора крахмала *P* и титруют до появления стойкой синей окраски, исчезающей в течение 2 мин. Температура раствора во время титрования не должна превышать 10 °С.

1 мл 0.05 М раствора йода соответствует 17.57 мг $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S_2H_2O$.

ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.



МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание метамизола натрия ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S_2H_2O$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 258 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} *P*.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг метамизола натрия, прибавляют 10 мл метанола *P*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 100 мг СО ГФ РК метамизола натрия растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей бензол *P* - метанол *P* (70:30). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна метамизола натрия на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Приготовление 0.01 М кислоты хлороводородной. 100.0 мл 0.1 М кислоты хлороводородной доводят водой *P* до объема 1000.0 мл.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 160 мг метамизола натрия, прибавляют 0.01 М кислоту хлороводородную, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 160.0 мг СО ГФ РК метамизола натрия растворяют в 0.01 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят 0.01 М кислотой хлороводородной до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 258 нм, используя в качестве

компенсационного раствора 0.01 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S_2H_2O$ рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S_2H_2O$ в СО ГФ РК метамизола натрия.



МЕТРОНИДАЗОЛ, РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ 0.5 %

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание метронидазола ($C_6H_9N_3O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Раствор для внутривенных инфузий должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 400 нм должен иметь максимум при длине волны 320 нм.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля F_{254} Р.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. Используют препарат.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК метронидазола растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.5 мг СО ГФ РК 2-метил-4-нитроимидазола растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). Смешивают по 5 мл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b).

На линию старта хроматографической пластинки наносят 30 мкл (150 мкг) препарата, 30 мкл (150 мкг) раствора сравнения (а), 10 мкл (25 мкг метронидазола и 0.75 мкг 2-метил-4-нитроимидазола) раствора сравнения (с), 10 мкл (1.5 мкг) и 5 мкл (0.75 мкг) раствора сравнения (b). Пластинку высушивают на воздухе, затем помещают в камеру с ацетоном Р, предварительно насыщенную в течение 30 мин. Когда фронт растворителя пройдет 9 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе при комнатной температуре и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен, каждое из которых по интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (b) 5 мкл (0.5 %). Сумма примесей по интенсивности поглощения не должна превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (b) 10 мкл (1 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (с) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Нитриты. Не более $4 \cdot 10^{-3}$ % (40 млн⁻¹). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.35 ЭЕ/мг.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно 0.5 мл препарата со скоростью 0.1 мл/с.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Натрия хлорид (при наличии в заявленном составе).

К 5.0 мл препарата прибавляют 100.0 мл воды Р, перемешивают и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата Р до образования осадка бурого цвета (индикатор раствор калия хромата Р).

Содержание NaCl должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 2.0 мл препарата доводят водой *P* до объема 100.0 мл и перемешивают. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК метронидазола растворяют в воде *P*, доводят тем же растворителем до объема 250.0 мл и перемешивают. 5.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 50.0 мл и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 320 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду *P*.



МЕТРОНИДАЗОЛ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание метронидазола ($C_6H_9N_3O_3$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, полученного при количественном определении, в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 277 нм и минимум при длине волны 240 нм.

С. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг метронидазола, прибавляют 10 мг

порошка цинка *P*, 1 мл воды *P* и 0.25 мл кислоты хлороводородной *P*. Смесь нагревают в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 200 мг метронидазола, прибавляют 100 мл подвижной фазы, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 200.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК метронидазола растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 50.0 мл.

Раствор сравнения (б) 5.0 мг 2-метил-4-нитроимидазола *P* растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг 2-метил-4-нитроимидазола *P* растворяют в 10 мл испытуемого раствора. 1.0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол *P* - раствор 1.36 г/л калия дигидрофосфата *P* (30:70);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 315 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (с).

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика метронидазола составляет около 7 мин, относительное время удерживания пика 2-метил-4-нитроимидазола - около 0.7.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков метронидазола и 2-метил-4-нитроимидазола составляет не менее 2.0.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Время хроматографирования испытуемого рас-

твора должно в три раза превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 2-метил-4-нитроимидазола не должна превышать площадь пика 2-метил-4-нитроимидазола на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %). Площадь любого другого дополнительного пика, кроме основного пика и пика примеси 2-метил-4-нитроимидазола, не должна превышать 0.4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %). Сумма площадей дополнительных пиков, кроме пика 2-метил-4-нитроимидазола, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг метронидазола, прибавляют 50 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. 2.0 мл полученного фильтрата доводят 0.1 М кислотой хлороводородной Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК метронидазола растворяют в 15 мл 0.1 М кислоты хлороводородной Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 277 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_6H_9N_3O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_6H_7N_3O_3$ в СО ГФ РК метронидазола.



МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание метформина гидрохлорида ($C_4H_{12}N_5Cl$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика метформина на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А не должно быть более 0.02 %, любой другой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы всех примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 200 мг метформина гидрохлорида, прибавляют 100 мл воды Р, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин, доводят объем раствора водой Р до 200.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5 мл фильтрата доводят водой Р до объема 50.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК метформина гидрохлорида растворяют в 50 мл воды Р. 5 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 50.0 мл и перемешивают.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная *силикагелем октисилильным для хроматографии Р* (например, Symmetry С8) с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 0.75 г/л *натрия октансульфоната Р* в воде *Р* с рН 3.5, установленным *кислотой фосфорной Р - ацетонитрил Р* (85:15);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 233 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику метформина, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика метформина, составляет не более 1.0 %;
- коэффициент симметрии пика метформина составляет не более 2.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_4H_{12}N_5Cl$ рассчитывают с учетом содержания $C_4H_{12}N_5Cl$ в *СО ГФ РК метформина гидрохлорида*.

Н



**НАТРИЯ ХЛОРИД,
0.9 % РАСТВОР ДЛЯ
ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия хлорид, 0.9 % раствор для парентерального применения представляет собой стерильный раствор натрия хлорида в воде для инъекций *P*, может содержать кислоту хлороводородную *P*. Содержание натрия хлорида (NaCl) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для парентерального применения должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

- А. Препарат дает реакцию на натрий (2.3.1).
В. Препарат дает реакцию (α) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Препарат должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 5.0 до 7.0.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.25 ЭЕ/мл и/или

Пирогены (2.6.8). Вводят на 1 кг массы животного 10 мл препарата.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно в течение 15-30 с 0.5 мл препарата. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10.0 мл препарата титруют 0.1 М раствором се-

ребра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор раствор калия хромата *P*) или потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 5.844 мг NaCl.



**НАФАЗОЛИНА НИТРАТ,
НАЗАЛЬНЫЕ КАПЛИ**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание нафазолина нитрата ($C_{14}H_{15}N_3O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Назальные капли должны соответствовать требованиям общей статьи «Назальные лекарственные средства» и следующим требованиям.

При наличии кислоты борной и/или консервантов в препарате проводят их идентификацию и количественное определение.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика нафазолина на хроматограмме раствора сравнения.

В. 2 мл препарата упаривают до объема 0.5 мл. Остаток дает реакцию (α) на нитраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод *И*). Препарат должен быть бесцветным или окраска препарата не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения *B*₇.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят

в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А нафазалина нитрата не должно быть более 2.0 %.

Объем содержимого упаковки. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Используют препарат или, при необходимости, разводят препарат подвижной фазой до концентрации нафазолина нитрата 0.5 мг/мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК нафазолина нитрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 1.1 г натрия октансульфоната Р растворяют в смеси 5 мл кислоты уксусной ледяной Р, 300 мл ацетонитрила Р и 700 мл воды Р;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику нафазолина, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика нафазолина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{14}H_{15}N_3O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{15}N_3O_3$ в СО ГФ РК нафазолина нитрата.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.



НИФЕДИПИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание нифедипина ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика нифедипина на хроматограмме раствора сравнения (d).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание нитрофенилпиридинового аналога нифедипина не должно быть более 1.0 %, нитрозофенилпиридинового аналога нифедипина не должно быть более 0.5 %, любой другой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы неидентифицированных примесей не должно быть более 1.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 20 мг нифедипина, прибавляют 8 мл метанола Р, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (a). 10.0 мг СО ГФ РК нитрофенилпиридинового аналога нифедипина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора метанолом Р до 20.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг СО ГФ РК нитрозофенилпиридинового аналога нифедипина *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора метанолом *P* до 20.0 мл.

Раствор сравнения (c). 0.5 мл испытуемого раствора, 2.0 мл раствора сравнения (a) и 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 20.0 мг СО ГФ РК нифедипина растворяют в 8 мл метанола *P* и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная *силлагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - метанол *P* - вода *P* (9:36:55);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;

- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c).

При хроматографировании в указанных условиях порядок выхода пиков: нитрофенилпиридиновый аналог нифедипина, нитрозофенилпиридиновый аналог нифедипина, нифедипин.

Время удерживания пика нифедипина составляет около 15.5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков нитрофенилпиридинового аналога нифедипина и нитрозофенилпиридинового аналога нифедипина составляет не менее 1.5;
- коэффициент разделения пиков нитрозофенилпиридинового аналога нифедипина и нифедипина составляет не менее 1.5.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (d).

Содержание $C_{17}H_{18}N_2O_6$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{18}N_2O_6$ в СО ГФ РК нифедипина.



ОМЕПРАЗОЛ, КАПСУЛЫ КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание омепразола ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 %.

Капсулы должны соответствовать требованиям общей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика омепразола на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество омепразола, перешедшее в среду растворения 1 (кислотная стадия) через 120 мин, не должно быть более 15.0 % и в среду растворения 2 (буферная стадия) через 45 мин должно быть не менее 75.0 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.9) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Растворы используют свежеприготовленными.

Хроматографируют 40 мкл испытуемого раствора и 40 мкл раствора сравнения (с).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в три раза превышать время удерживания омепразола.

На хроматограмме испытуемого раствора, площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); сумма площадей всех дополнительных пиков, кроме основного, не должна превышать 4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (2.0 %). Не учитывают пики, времена удерживания которых составляют менее 2.5 мин.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 20 мг омепразола, прибавляют 50 мл подвижной фазы, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг СО ГФ РК омепразола растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мг СО ГФ РК омепразола и 1.0 мг СО ГФ РК примеси D омепразола растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил P - раствор 1.4 г/л динатрия гидрофосфата P с pH 7.6, установленным кислотой фосфорной P (27:73);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика омепразола составляет около 9 мин; относительное время удерживания пика примеси D омепразола - около 0.8.

Хроматографируют 40 мкл раствора сравнения (с). Чувствительность системы регулируют таким об-

разом, чтобы высота основного пика составляла не менее 15 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографируют 40 мкл раствора сравнения (b). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику омепразола, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика омепразола, составляет не более 2.0 %;

- коэффициент симметрии пика омепразола составляет не более 1.3;

- коэффициент разделения пиков омепразола и примеси D омепразола составляет не менее 3.0. При необходимости регулируют концентрацию ацетонитрила P в подвижной фазе и pH подвижной фазы; увеличение pH улучшает результаты хроматографирования.

Хроматографируют по 40 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ в СО ГФ РК омепразола.



ОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание офлоксацина ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика офлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в следующих условиях:

- прибор с лопастью;

- среда растворения - 0.1 М кислота хлороводородная;

- объем среды растворения 1000.0 мл;

- скорость вращения мешалки 100 об/мин;

- время растворения 30 мин.

В сосуд для растворения помещают 1 таблетку.

Испытуемый раствор. Через 30 мин отбирают 20 мл раствора из центра сосуда для растворения и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтра. При необходимости полученный фильтрат разбавляют 0.1 М кислотой хлороводородной до концентрации офлоксацина 8 мкг/мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК офлоксацина растворяют в 0.1 М кислоте хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 50.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 294 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, перешедшее в раствор, рассчитывают с учетом содержания $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в СО ГФ РК офлоксацина.

Количество офлоксацина, перешедшее в раствор из таблетки через 30 мин, должно быть не менее 75 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.9) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого дополнительного пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (не более 0.3 %); сумма примесей не должна превышать 0.8 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворитель. pH 0.01 М раствора натрия гидроксида доводят 8 М раствором натрия дигидрофосфата P до 9.5.

Буферный раствор с pH 2.1. 14.05 г натрия пер-

хлората *P* растворяют в 900 мл воды *P*, прибавляют 8 мл триэтиламина *P*, доводят водой *P* до объема 1000 мл и устанавливают рН раствора до 2.1 с помощью кислоты фосфорной *P*.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг офлоксацина, прибавляют 80 мл растворителя, встряхивают в течение 5 мин, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.5 мл фильтрата доводят растворителем до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК офлоксацина растворяют в растворителе, доводят объем раствора растворителем до 50.0 мл. 2.5 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят растворителем до объема 50.0 мл. 3.0 мл полученного раствора доводят растворителем до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном

хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - буферный раствор с рН 2.1 (18:82);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 295 нм;
- температура колонки 35 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика офлоксацина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ рассчитывают с учетом содержания $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ в СО ГФ РК офлоксацина.

і,
і
-
з
-
э
в
-
р,
в
р
е
іт
з-
э-
и
дь
з-
«а
о-
ть
іт-
ю-
ж-
зс-
зр-

П



**ПАНТОПРАЗОЛ НАТРИЯ,
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ
КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ
ОБОЛОЧКОЙ**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пантопразола ($C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$) в виде пантопразола натрия ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика пантопразола на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Потеря в массе при высушивании (2.2.32) или

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество пантопразола, перешедшее в среду растворения 1 (кислотная стадия) через 120 мин, не должно быть более 10.0 %, в среду растворения 2 (буферная стадия) через 45 мин должно быть не менее 75.0 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь пика пантопразола на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.5 %); сумма площадей

всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4 площади пика пантопразола на хроматограмме раствора сравнения (b) (2.0 %).

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 16 мг пантопразола натрия, прибавляют 50 мл подвижной фазы, встряхивают, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют.

Раствор сравнения (а). 16.0 мг СО ГФ РК пантопразола натрия растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - фосфатный буферный раствор с рН 7.0 Р (320:680);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 289 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику пантопразола, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика пантопразола, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика пантопразола составляет не более 2.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ в *СО ГФ РК пантопразола натрия*, учитывая, что 1 мг $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ эквивалентен 0.8868 мг $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$.



ПАРАЦЕТАМОЛ, СИРОП

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание парацетамола ($C_8H_9NO_2$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Сироп должен соответствовать требованиям общей статьи «Жидкие лекарственные средства для орального применения» и следующим требованиям.

При наличии спирта и консервантов в препарате приводят методики их идентификации и количественного определения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика парацетамола на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Плотность (2.2.5). В соответствии с требованиями стандарта организации.

4-Аминофенол. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, эквивалентную 120 мг парацетамола, доводят подвижной фазой до объема 25.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (а). 24.0 мг 4-аминофенола *Р* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). Смешивают по 5 мл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм (например, Nucleosil C18);
- подвижная фаза: *вода Р - метанол Р - кислота уксусная ледяная Р* (61:38:1);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- режим элюирования изократический;
- детектирование первые 10 мин при длине волны 272 нм, последующие 15 мин - при длине волны 240 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков 4-аминофенола и парацетамола составляет не менее 1.0;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика 4-аминофенола, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (а).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно быть около 25 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 4-аминофенола не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.5 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата, эквивалентную 50 мг парацетамола, доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг *СО ГФ РК парацетамола* растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в условиях, описанных при испытании «4-Аминофенол».

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику парацетамола, составляет не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное

танное для площади пика парацетамола, составляет не более 2.0 %;

- коэффициент симметрии пика парацетамола составляет не более 1.6.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_8H_9NO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_9NO_2$ в СО ГФ РК парацетамола.



ПАРАЦЕТАМОЛ, СУППОЗИТОРИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание парацетамола ($C_8H_9NO_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Суппозитории должны соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для ректального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, полученного при количественном определении, в области от 220 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 243 нм.

В. К одному суппозиторию прибавляют 5 мл воды *P*, нагревают до расплавления, перемешивают, затем охлаждают до застывания основы и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 0.1 мл 3 % раствора железа(III) хлорида *P*; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Размер частиц (2.9.37). При необходимости в соответствии с требованиями. При отсутствии других указаний в частной статье размер частиц не должен превышать 100 мкм.

4-аминофенол. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Раствор натрия нитропруссиды щелочного. 0.5 г

натрия нитропруссиды *P* и 0.5 г натрия карбоната безводного *P* растворяют в воде *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50.0 мл.

Испытуемый раствор. Количество суппозитория, эквивалентное 1.0 г парацетамола, помещают в стакан, прибавляют 75 мл смеси метанол *P* - вода *P* (1:1), нагревают на водяной бане до расплавления и перемешивают. Охлаждают до застывания основы и фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл, оставляя застывшую основу в стакане. Повторяют экстракцию еще два раза порциями по 10 мл смеси растворителей метанол *P* - вода *P* (1:1), собирая фильтраты в ту же колбу. К объединенному фильтрату прибавляют 5 мл раствора натрия нитропруссиды щелочного и доводят объем раствора смесью метанол *P* - вода *P* (1:1) до 100.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг 4-аминофенола *P* растворяют в смеси метанол *P* - вода *P* (1:1) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл. К 5.0 мл полученного раствора прибавляют 85 мл смеси метанол *P* - вода *P* (1:1), 5 мл раствора натрия нитропруссиды щелочного и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100.0 мл.

Через 30 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при 710 нм.

В качестве компенсационного раствора используют 5 мл раствора натрия нитропруссиды щелочного, доведенных смесью метанол *P* - вода *P* (1:1) до объема 100.0 мл.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения (0.1 %).

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске измельченной массы 10 суппозитория, эквивалентной 250 мг парацетамола, прибавляют 180 мл воды *P*, нагревают на водяной бане при температуре 45 °С до расплавления и тщательно перемешивают. Охлаждают до застывания основы и фильтруют. Повторяют экстракцию 15 мл воды *P*, фильтраты объединяют и доводят объем раствора до 200.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до 200.0 мл.

Раствор сравнения. 62.0 мг СО ГФ РК парацетамола растворяют в воде *P* и доводят объем рас-

творя *водой Р* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 243 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Содержание $C_8H_9NO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_9NO_2$ в СО ГФ РК парацетамола.



ПАРАЦЕТАМОЛ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание парацетамола ($C_8H_9NO_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 300 нм должен иметь максимум при длине волны 243 нм.

В. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 70 мг парацетамола, прибавляют 10 мл *воды Р*, перемешивают, добавляют 0.1 мл 3 % раствора *железа(III) хлорида Р*; появляется синеволетовое окрашивание.

С. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 130 мг парацетамола, прибавляют 20 мл *ацетона Р*, встряхивают в течение 5 мин, фильтруют и упаривают фильтрат досуха. К сухому остатку прибавляют 2 мл *кислоты хлороводородной разбавленной Р*, кипятят в течение 1 мин, прибавляют 10 мл *воды Р*, перемешивают, охлаждают и прибавляют 0.05 мл 5 % раствора *калия дихромата Р*; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Примеси 4-аминофенола не должно быть более 0.1 %, примеси 4-хлорацетанилида не должно быть более 0.001 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 40 мг парацетамола, прибавляют 60 мл *воды Р* и встряхивают в течение 15 мин. Доводят объем раствора *водой Р* до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 1.0 мл полученного фильтрата доводят *водой Р* до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 40.0 мг СО ГФ РК парацетамола растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора *водой Р* до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 50.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 243 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Содержание $C_8H_9NO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_9NO_2$ в СО ГФ РК парацетамола.



ПЕНТОКСИФИЛЛИН, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2.0 %

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пентоксифиллина ($C_{13}H_{18}N_4O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения

(2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 200 нм до 350 нм должен иметь максимумы при длинах волн 207 нм и 274 нм.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна пентоксифиллина на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. 5.0 мл препарата доводят метанолом Р до 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг СО ГФ РК пентоксифиллина растворяют в 5 мл воды Р и доводят объем раствора метанолом Р до 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 0.5 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (д). 20 мг СО ГФ РК пентоксифиллина и 20 мг СО ГФ РК теофиллина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 50 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 50 мкл (500 мкг) раствора сравнения (а), 50 мкл (2.5 мкг) раствора сравнения (б), 50 мкл (5 мкг) раствора сравнения (с) и 20 мкл (40 мкг пентоксифиллина и 40 мкг теофиллина) раствора сравнения (д).

Пластинку помещают в камеру с системой растворителей метанол Р - этилацетат Р (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен, каждое из которых по величине и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (б) (0.5 %); сумма всех примесей не должна превышать по величине и интенсивности поглощения пятно на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (д) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации пентоксифиллина 10 мг/мл. Вводят 1 мл полученного раствора на 1 кг массы животного.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Натрия хлорид (при наличии в заявленном составе).

10.0 мл препарата титруют 0.1 М раствором серебра нитрата Р до образования осадка бурого цвета (индикатор раствор калия хромата Р).

Содержание натрия хлорида (NaCl) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 4.0 мл препарата доводят водой Р до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 80.0 мг СО ГФ РК пентоксифиллина растворяют в воде Р, доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 274 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

Содержание C₁₃H₁₈N₄O₃ рассчитывают с учетом содержания C₁₃H₁₈N₄O₃ в СО ГФ РК пентоксифиллина.



ПЕНТОКСИФИЛЛИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пентоксифиллина ($C_{13}H_{18}N_4O_3$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должен иметь максимум при длине волны 274 нм.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна пентоксифиллина на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF_{254} Р.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг пентоксифиллина, прибавляют 5 мл метанола Р, встряхивают в течение 3 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг СО ГФ РК пентоксифиллина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Раствор сравнения (b). 3.0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 100.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 10.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом Р до объема 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (d). 20 мг СО ГФ РК пенток-

сифиллина и 20 мг СО ГФ РК теофиллина растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 50 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 50 мкл (500 мкг) раствора сравнения (а), 50 мкл (1.5 мкг) раствора сравнения (b), 50 мкл (5 мкг) раствора сравнения (с) и 20 мкл (40 мкг пентоксифиллина и 40 мкг теофиллина) раствора сравнения (d). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей метанол Р - этилацетат Р (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен, каждое из которых по величине и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %).

Сумма пятен всех примесей по величине и интенсивности поглощения не должна превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (d) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 50 мг пентоксифиллина, прибавляют 50 мл воды Р, встряхивают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК пентоксифиллина растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 274 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

Содержание $C_{13}H_{18}N_4O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{18}N_4O_3$ в СО ГФ РК пентоксифиллина.



ПИРАЗИНАМИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пиразинамида ($C_5H_5N_3O$) в препарате должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 нм до 290 нм должен иметь максимум при длине волны 268 нм.

В. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при испытании «Родственные примеси», должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна пиразинамида на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля G P.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг пиразинамида, прибавляют 5 мл смеси метанол Р - метиленхлорид Р (1:9), встряхивают, доводят той же смесью растворителей до объема 10.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 100.0 мг СО ГФ РК пиразинамида растворяют в 5 мл смеси метанол Р - метиленхлорид Р (1:9), доводят той же смесью растворителей до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (б). 1.0 мл испытуемого раствора доводят смесью метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят смесью метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5.0 мл раствора сравнения (б) доводят смесью метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (д). 10.0 мг СО ГФ РК кислоты никотиновой растворяют в смеси метанол Р - метиленхлорид Р (1:9), добавляют 1.0 мл испытуемого раствора и доводят той же смесью растворителей до объема 10.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (200 мкг) раствора сравнения (а), 20 мкл (0.4 мкг) раствора сравнения (б), 20 мкл (0.2 мкг) раствора сравнения (с) и 20 мкл (20 мкг кислоты никотиновой и 20 мкг пиразинамида) раствора сравнения (д). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое дополнительное пятно, кроме основного, сравнивают с интенсивностью пятен пиразинамида на хроматограммах растворов сравнения (б) и (с) (0.2 % и 0.1 %, соответственно). Содержание любой примеси в препарате не должно быть более 0.2 %, суммы примесей не должно быть более 0.5 %.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (д) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг пиразинамида, прибавляют 100 мл воды Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до 200.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК пиразинамида, растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглоще-

ния при длине волны 268 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду Р.

Содержание $C_5H_5N_3O$ рассчитывают с учетом содержания $C_5H_5N_3O$ в СО ГФ РК пиразинамида.



ПИРАЦЕТАМ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пирacetамa ($C_5H_{10}N_2O_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика пирacetамa на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). От 5.0 до 6.5.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 200 мг пирacetамa, доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до 100.0 мл и перемешивают. 10.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до 200.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК пирacetамa растворяют в 50.0 мл смеси ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) и доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). К 10.0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1 мг СО ГФ РК примеси А пирacetамa и доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р1 - раствор 1.0 г/л дикалия гидрофосфата Р с рН 6.0, установленным кислотой фосфорной разбавленной Р (5:95);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм.

Хроматографируют по 20 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика пирacetамa на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика пирacetамa на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не более 2.0;
- коэффициент разделения пиков пирacetамa и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 8 раз превышать время удерживания пирacetамa.

Относительные времена удерживания пиков: примеси D - около 0.8; примеси А - около 1.15; примеси В - около 2.8; примеси С - около 6.3; пирacetамa - 1.0 (время удерживания пика пирacetамa около 4 мин).

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси (идентифицированной или неидентифицированной) не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %); сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %).

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 5.9 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации пиретама 200 мг/мл. Вводят 1 мл полученного раствора или препарата медленно в течение 60 с на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации пиретама 120 мг/мл. Вводят каждой мыши внутривенно 0.5 мл полученного раствора. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_8H_{10}N_2O_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_6H_{10}N_2O_2$ в СО ГФ РК пиретама.



ПИРАЦЕТАМ, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание пиретама ($C_8H_{10}N_2O_2$) в препарате должно быть от 95.0 % до 105.0 %.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика пиретама на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32) или

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 200 мг пиретама, прибавляют 70 мл смеси ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90), перемешивают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл, перемешивают и центрифугируют. 10.0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 200.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (а). 50.0 мг СО ГФ РК пиретама растворяют в 50 мл смеси ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) и доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл. 10.0 мл полученного раствора доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). К 10.0 мл раствора сравнения (а) прибавляют 1 мг СО ГФ РК примеси А пиретама и доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью ацетонитрил Р1 - вода Р (10:90) до объема 10.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р1 - раствор 1.0 г/л дикалия гидрофосфата Р с рН 6.0, уравновешенным кислотой фосфорной разбавленной Р (5:95);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 205 нм.

Хроматографируют по 20 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику пиретама на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика пиретама на хрома-

тограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;

- коэффициент симметрии пика пираретама на хроматограмме раствора сравнения (а) составляет не более 2.0;

- коэффициент разделения пиков пираретама и примеси А на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 8 раз превышать время удерживания пираретама.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать 2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %).

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных при испытании «Родственные примеси».

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_6H_{10}N_2O_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_6H_{10}N_2O_2$ в СО ГФ РК пираретама.



ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание прокаина гидрохлорида ($C_{13}H_{21}ClN_2O_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, должно обнаруживаться основное пятно на уровне пятна прокаина на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

В. К объему препарата, эквивалентному 10 мг прокаина гидрохлорида, прибавляют 0.5 мл кислоты серной разбавленной Р и 1 мл 0.1 % раствора калия перманганата Р; фиолетовая окраска последнего исчезает (прокаин).

С. К объему препарата, эквивалентному 10 мг прокаина гидрохлорида, прибавляют 0.5 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, 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 (первичные ароматические амины).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Препарат должен быть бесцветным или окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения $G\gamma_6$.

pH (2.2.3). От 3.8 до 4.5.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF_{254} Р.

Испытуемый раствор. Используют препарат.

Раствор сравнения (а). 2.0 г СО ГФ РК прокаина гидрохлорида растворяют в воде Р и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 10.0 мг СО ГФ РК анестезина Р растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 10.0 мг СО ГФ РК кислоты 4-аминобензойной Р растворяют в 96 % спирте Р и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят количество препарата, эквивалентное 100 мкг прокаина гидрохлорида, 5 мкл (100 мкг)

раствора сравнения (а), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (с) и в одну общую точку 5 мкл (100 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (b) и 5 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения (с). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей бензол Р - ацетон Р (8:2). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен анестезина и кислоты 4-аминобензойной, которые по величине и интенсивности поглощения не должны превышать пятна на хроматограммах раствора сравнения (b) и раствора сравнения (с), соответственно (не более 0.5 %).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме общей точки раствора сравнения (а), раствора сравнения (b) и раствора сравнения (с) четко делятся пятна прокаина гидрохлорида, кислоты 4-аминобензойной и анестезина.

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Пирогены (2.6.8). Вводят препарат из расчета 10 мг прокаина гидрохлорида на 1 кг массы животного.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Раствор нейтрального красного. 0.1 г растертого индикатора нейтрального красного растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

К точному объему препарата, эквивалентному 125 мг прокаина гидрохлорида, прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, 1 г калия бромида Р и титруют 0.1 М раствором натрия нитрита до голубого окрашивания (индикатор раствор нейтрального красного).

1 мл 0.1 М раствора натрия нитрита соответствует 27.28 мг $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

Р



РАНИТИДИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ранитидина ($C_{13}H_{22}N_4O_3S$) в виде ранитидина гидрохлорида ($C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ранитидина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А не должно быть более 0.5 %, любой другой примеси не должно быть более 0.3 % и суммы примесей не должно быть более 1.5 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

0.1 М раствор аммония ацетата. 7.71 г аммония ацетата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка

растертых таблеток, эквивалентной 50 мг ранитидина, прибавляют 50 мл подвижной фазы, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл и фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 10.0 мл полученного фильтрата доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.6 мг СО ГФ РК ранитидина гидрохлорида растворяют в 30 мл подвижной фазы, доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК диметил[5-[2-(1-метиламино-2-нитровиниламино)этилсульфинилметил]фурфурил]амин растворяют в 30 мл подвижной фазы, доводят той же подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (с). 5.6 мг СО ГФ РК ранитидина гидрохлорида растворяют в 30 мл раствора сравнения (b), доводят тем же раствором сравнения до объема 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 0.1 М раствор аммония ацетата - ацетонитрил Р (15:85);
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 322 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл раствора сравнения (с). Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ранитидина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 3000 теоретических тарелок;
- пик ранитидина отделяется от пика диметил[5-[2-(1-метиламино-2-нитровиниламино)этилсульфинилметил]фурфурил]амин над базовой линией на хроматограмме раствора сравнения (с).

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ в СО ГФ РК ранитидина гидрохлорида.



РИФАМПИЦИН, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание рифампицина ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям обшей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. К навеске порошка растертого содержимого капсул, эквивалентной 50 мг рифампицина, прибавляют 30 мл метанола Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного фильтрата доводят фосфатным буферным раствором с рН 7.4 Р до объема 250.0 мл.

Спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 520 нм должен иметь максимумы при длинах волн 237 нм, 255 нм, 334 нм, 475 нм.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). Определение проводят в следующих условиях:

- прибор с корзинкой;
- среда растворения - 0.1 М кислота хлороводородная;
- объем среды растворения 900.0 мл;
- время растворения 45 мин.

Количество рифампицина, перешедшее в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75 % от заявленного.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей. Вода Р - ацетонитрил Р - 1.0 М раствор дикалия гидрофосфата Р - 1.0 М раствор калия дигидрофосфата Р - 1.0 М раствор кислоты лимонной Р (640:250:77:23:10).

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 20 мг рифампицина, прибавляют 5 мл ацетонитрила Р, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора ацетонитрилом Р до 10.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 20.0 мг СО ГФ РК рифампицина растворяют в ацетонитриле Р и доводят объем раствора ацетонитрилом Р до 10.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 20.0 мг СО ГФ РК рифампицин-хинона растворяют в ацетонитриле Р и доводят объем раствора ацетонитрилом Р до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора и 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью растворителей до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.12 м x 4.6 мм, заполненная силагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор, содержащий 0.1 % кислоты фосфорной Р, 0.19 % натрия перхлората Р, 0.59 % кислоты лимонной Р и 2.1 % калия дигидрофосфата Р (35:65);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b).

Пр хроматографировании в указанных условиях порядок выхода пиков: рифампицин-хинон, рифампицин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пика рифампицина и пика рифампицин-хинона составляет не менее 4.0;
- время удерживания пика рифампицина - около 25 мин.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2 раза превышать время удерживания пика рифампицина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика рифампицина-хинона не должна превышать 4 площади пика рифампицина-хинона на хроматограмме раствора сравнения (b) (4.0 %). Площадь пика только одной единичной примеси не должна превышать 1.5 площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.5 %).

Площадь любого другого дополнительного пика не должна превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Площадь всех дополнительных пиков, кроме основного пика и пика рифампицина-хинона, не должна превышать 4 площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (4.0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 10 % площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (b) (менее 0.1 %).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Потеря в массе при высушивании должна быть не более 3.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертого содержимого капсул, эквивалентной 50 мг рифампицина, прибавляют 30 мл метанола Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного фильтрата доводят фосфатным буферным раствором с рН 7.4 Р до объема 250.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК рифампицина растворяют в 30 мл метанола Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют. 5.0 мл полученного фильтрата доводят фосфатным буферным раствором с рН 7.4 Р до объема 250.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 334 нм, используя в качестве компенсационного раствора фосфатный буферный раствор с рН 7.4 Р.

Содержание $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ рассчитывают с учетом содержания $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ в СО ГФ РК рифампицина.

Т



ТИМОЛОЛА МАЛЕАТ, ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание тимолола ($C_{13}H_{24}N_4O_3S$) в виде тимолола малеата должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Глазные капли должны соответствовать требованиям общей статьи «Глазные лекарственные средства» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика тимолола на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Осмоляльность (2.2.35). От 280 мосмоль до 320 мосмоль при отсутствии других указаний в частной статье.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Используют препарат.

Раствор сравнения (а). 1 мл препарата доводят водой Р до объема 250.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1 мл препарата доводят водой Р до объема 500.0 мл.

Раствор сравнения (с). 300.0 мг СО ГФ РК кислоты малеиновой растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади основного пика, не превышает 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 4 раза превышать время удерживания пика тимолола.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого дополнительного пика, кроме пиков тимолола и кислоты малеиновой, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.4 %); при этом площадь только двух дополнительных пиков может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %).

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 5 мг тимолола, доводят водой Р до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 340.0 мг СО ГФ РК тимолола малеата растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: метанол Р - 0.02 М раствор натрия октансульфоната Р с рН 3.0, установленным кислотой уксусной Р (57:43);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- температура колонки 37 °С;
- детектирование при длине волны 295 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику тимолола, составляет не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика тимолола, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика тимолола составляет не более 2.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{28}N_4O_7S$ в СО ГФ РК тимолола малеата, учитывая, что 1 мг $C_{17}H_{28}N_4O_7S$ эквивалентен 0.7316 $C_{13}H_{24}N_4O_3S$.



ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИД, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание трамадола гидрохлорида ($C_{16}H_{26}ClNO_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям общей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика трамадола на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Однородность массы (2.9.5). В соответствии с требованиями.

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А в препарате не должно быть более 0.3 %, любой другой примеси не должно быть более 0.2 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске содержимого капсул, эквивалентной 150 мг трамадола гидрохлорида, прибавляют 70 мл подвижной фазы, встряхивают и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 15.0 мг СО ГФ РК трамадола гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят той же подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А трамадола растворяют в 4.0 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, XBridge™ С8);
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - смесь, состоящая из 2 мл кислоты трифторуксусной Р и 1000.0 мл воды Р (295:705);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 271 нм;
- температура колонки 35 °С.

Хроматографируют по 20 мкл раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику трамадола на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не менее 3000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика трамадола на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков трамадола и примеси А трамадола на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 2.0.

Относительные времена удерживания пиков: примеси А трамадола около 0.85, трамадола 1.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{16}H_{26}ClNO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{26}ClNO_2$ в СО ГФ РК трамадола гидрохлорида.



ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИД, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание трамадола гидрохлорида ($C_{16}H_{26}ClNO_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора (b), полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика трамадола на хроматограмме раствора сравнения (a).

В. Препарат дает реакцию (a) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Препарат должен быть бесцветным.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора (a) и 20 мкл раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора (a) площадь пика примеси А трамадола не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.3 %), площадь любого другого пика, кроме основного и пика примеси А трамадола, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0.2 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %).

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 2.0 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации трамадола гидрохлорида 10 мг/мл. Вводят 1.0 мл полученного раствора в течение 120 с на 1 кг массы животного.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). К точному объему препарата, эквивалентному 150 мг трамадола гидрохлорида, прибавляют подвижную фазу, перемешивают и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Испытуемый раствор (b). 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (a). 15.0 мг СО ГФ РК трамадола гидрохлорида растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 2.0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (c). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А трамадола растворяют в 4.0 мл испытуемого раствора (a) и доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, XBridge™ С8);
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - смесь, состоящая из 2 мл кислоты трифторуксусной Р и 1000.0 мл воды Р (295:705);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 271 нм;
- температура колонки 35 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c).

Хроматографическая система считается пригодной если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику трамадола, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика трамадола, составляет не более 2.0 %.

- коэффициент разделения пиков трамадола и примеси А трамадола составляет не менее 2.0;

Относительные времена удерживания пиков: примеси А трамадола около 0.85, трамадола 1.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (a).

Содержание $C_{15}H_{26}ClNO_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{26}ClNO_2$ в СО ГФ РК трамадола гидрохлорида.

),
ий,
с-
е

Ф



ФАМОТИДИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание фамотидина ($C_8H_{15}N_7O_2S_3$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 265 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ P.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг фамотидина, прибавляют 5 мл кислоты уксусной ледяной P, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят тем же растворителем до объема 10 мл и центрифугируют.

Раствор сравнения. 100 мг СО ГФ РК фамотидина растворяют в 5 мл кислоты уксусной ледяной P и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат P - метанол P - толуол P - раствор аммиака концентрированный P (40:25:20:2). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.5.12). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси 3-[2-(диаминометиленамино)-1,3-тиазол-4-илметилсульфинил]-N-сульфамойлпропанамидина не должно быть более 1.0 %, любой другой примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 2.5 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг фамотидина, прибавляют 50 мл буферного раствора с рН 2.5 P1, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 10.0 мл полученного фильтрата доводят буферным раствором с рН 2.5 P1 до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК фамотидина растворяют в 20 мл буферного раствора с рН 2.5 P1, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят буферным раствором с рН 2.5 P1 до объема 50.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 265 нм, используя в качестве компенсационного раствора буферный раствор с рН 2.5 P1.

Содержание $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ в СО ГФ РК фамотидина.



ФЛУКОНАЗОЛ, КАПСУЛЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание флуконазола ($C_{13}H_{12}F_2N_6O$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Капсулы должны соответствовать требованиям общей статьи «Капсулы» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика флуконазола на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы всех примесей не должно быть более 2.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка содержимого капсул, эквивалентной 50 мг флуконазола, прибавляют 10 мл подвижной фазы, встряхивают в течение 20 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0.45 мкм.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК флуконазола растворяют в 10 мл подвижной фазы, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октаде-

цилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода Р - метанол Р (70:30);

- скорость подвижной фазы 0.7 мл/мин;

- детектирование при длине волны 210 нм;

- температура колонки 40 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику флуконазола, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика флуконазола, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ рассчитывают с учетом содержания $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ в СО ГФ РК флуконазола.



ФУРОСЕМИД, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание фуросемида ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении родственных примесей, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика фуросемида на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). От 8.0 до 9.3.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 50 мг фуросемида, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (a). 50.0 мг СО ГФ РК фуросемида растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора той же подвижной фазой до 50.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (b). 2.0 мг СО ГФ РК примеси А фуросемида растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора той же подвижной фазой до 2.0 мл.

Раствор сравнения (c). 1.0 мл раствора сравнения (a) и 1.0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (d). 2.0 мг СО ГФ РК примеси С фуросемида растворяют в 5 мл подвижной фазы, доводят объем раствора той же подвижной фазой до 20.0 мл и перемешивают. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 0.2 г калия дигидрофосфата Р и 0.25 г цетримида Р растворяют в 70 мл воды Р, доводят рН полученного раствора раствором аммиака Р до 7.0 и прибавляют 30 мл пропанола Р;
- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 238 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (c).

Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух основных пиков составляли не менее 20 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков примеси А фуросемида и фуросемида составляет не менее 4.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (d).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С фуросемида не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (1.0 %); сумма площадей любых других пиков, кроме основного пика и пика примеси С фуросемида, не должна превышать 0.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.5 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (1.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (d) (0.1 %).

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 3.5 ЭЕ/мг фуросемида и/или

Пирогены (2.6.8). При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации фуросемида 10 мг/мл. Вводят 0.2 мл полученного раствора или препарата на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации фуросемида 10 мг/мл. Вводят каждой мыши внутривенно 0.2 мл полученного раствора или препарата. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 20 мг фуросемида, доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК фуросемида растворяют в 2.0 мл воды Р и доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 271 нм, используя в качестве

компенсационного раствора 0.1 M раствор натрия гидроксида.

Содержание $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ рассчитывают с учетом содержания $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ в СО ГФ РК фуросемида.



ФУРОСЕМИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание фуросемида ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$) должно быть не менее 92.5 % и не более 107.5 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 210 нм до 300 нм должен иметь максимумы при длинах волн 228 нм и 271 нм.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF_{254} Р.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 40 мг фуросемида, прибавляют 10 мл ацетона Р, встряхивают в течение 10 мин и отстаивают в темном месте в течение 10 мин.

Раствор сравнения. 40 мг СО ГФ РК фуросемида растворяют в ацетоне Р, доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей толуол Р - ксилол Р - 2-пропанол Р - 1,4-диоксан Р - раствор аммония гидроксида концентрированный Р (1:1:3:3:2). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Идентифицированной примеси не должно быть более 0.8 %, неидентифицированной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.3 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг фуросемида, прибавляют 150 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 250.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.1 M раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК фуросемида растворяют в 30 мл 0.1 M раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.1 M раствором натрия гидроксида до объема 100.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 271 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 M раствор натрия гидроксида.

Содержание $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ рассчитывают с учетом содержания $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ в СО ГФ РК фуросемида.

X



ХЛОРАМФЕНИКОЛ, ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание хлорамфеникола ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Глазные капли должны соответствовать требованиям общей статьи «Глазные лекарственные средства» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF₂₅₄ P*.

Испытуемый раствор. Используют препарат.

Раствор сравнения. 50 мг СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в 5 мл ацетона Р и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят объем препарата, эквивалентный 100 мкг хлорамфеникола, 20 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *вода Р - метанол Р - хлороформ Р (1:10:90)*. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

В. К объему препарата, эквивалентному 5 мг хлорамфеникола, прибавляют 1 мл *раствора натрия гидроксида Р* и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое. При дальнейшем кипячении окраска раствора усиливается; образуется осадок кирпично-красного цвета и появляется запах аммиака. Раствор фильтруют. Фильтрат после подкисления дает характерную реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. При необходимости проводят качественную реакцию на кислоту борную. 1 мл препарата упаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 2 мл 96 % спирта Р. Спиртовый раствор горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2). В соответствии с требованиями стандарта организации.

pH (2.2.3). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.5 %.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Кислота борная. При необходимости количественное содержание кислоты борной определяют в соответствии с требованием стандарта организации.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 5 мг хлорамфеникола, доводят *водой Р* до объема 500.0 мл.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в 15 мл теплой *воды Р*, охлаждают, доводят объем раствора *водой Р* до 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 278 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*.

Содержание $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ рассчитывают с учетом содержания $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в СО ГФ РК хлорамфеникола.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ, ТАБЛЕТКИ**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание хлорамфеникола ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 278 нм.

В. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг хлорамфеникола, прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида *P* и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в оранжевое. При дальнейшем кипячении окраска раствора усиливается; образуется осадок кирпично-красного цвета. Раствор фильтруют. Фильтрат после подкисления дает характерную реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси в препарате не должно быть более 1.0 %, суммы примесей не должно быть более 1.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг хлорамфеникола, прибавляют 5 мл 96 % спирта *P*, встряхивают в течение 5 мин, доводят водой *P* до объема 100.0 мл, перемешивают и фильтруют. 2.0 мл полученного фильтрата доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения. 100.0 мг СО ГФ РК хлорамфеникола растворяют в 5 мл 96 % спирта *P*, доводят объем раствора водой *P* до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 278 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду *P*.

Содержание $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ рассчитывают с учетом содержания $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в СО ГФ РК хлорамфеникола.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

Ц



ЦЕТИРИЗИНА ДИГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание цетиризина дигидрохлорида ($C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 210 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 231 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме при длине волны 231 нм должен быть от 359 до 381.

В. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF_{254} Р.

Испытуемый раствор. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг цетиризина дигидрохлорида, прибавляют 5 мл воды Р, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК хлорфенамина малеата растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 5 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора сравнения (а).

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (б). Пластинку помещают в камеру с системой растворителей аммиак Р - метанол Р - метиленхлорид Р (1:10:90). Когда фронт растворителей пройдет 2/3 высоты пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаружиться основное пятно на уровне пятна цетиризина на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и интенсивности поглощения.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются два четко разделенных пятна.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание единичной примеси не должно быть более 0.5 %, суммы примесей не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 20 мг цетиризина дигидрохлорида, встряхивают с 50 мл 0.1 М кислоты хлороводородной в течение 20 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 2.0 мл полученного фильтрата доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения. 20.0 мг СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида растворяют в 60 мл 0.1 М кислоты хлороводородной, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 2.0 мл полученного раствора доводят 0.1 М кислотой хлороводородной до объема 50.0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения измеряют в максимуме поглощения при длине волны 231 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0.1 М кислоту хлороводородную.

Содержание $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ в СО ГФ РК цетиризина дигидрохлорида.



ЦЕФАЗОЛИН НАТРИЯ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание цефазолина ($C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$) в виде цефазолина натрия ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика цефазолина на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Препарат дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора (2.2.1). 5 г препарата растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят тем же растворителем до объема 50 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.25). Оптическая плотность раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», при длине волны 430 нм должна быть не более 0.15.

рН (2.2.3). От 4.0 до 6.0. Измеряют рН раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора».

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От - 15 до - 24 в пересчете на безводное вещество. 1.25 г препарата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

Оптическая плотность (2.2.25). 0.100 г препарата растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 100.0 мл. 2.0 мл полученно-

го раствора доводят раствором натрия гидрокарбоната Р до объема 100.0 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 272 нм. Удельный показатель поглощения полученного раствора в максимуме поглощения должен быть от 260 до 300 в пересчете на безводное вещество.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание любой примеси в препарате не должно быть более 1.0 %, суммы всех примесей не должно быть более 3.5 %.

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вода (2.5.12). Не более 6.0 %. Определение проводят из 0.300 г препарата полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.15 ЭЕ/мг или

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации 50 мг/мл. Вводят 1.0 мл полученного раствора на 1 кг массы животного медленно в течение 4 мин.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно в течение 30 с 25.0 мг цефазолина в 0.5 мл воды для инъекций Р. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25.0 мг препарата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цефазолина натрия растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора той же подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК цефуроксима натрия растворяют в 10.0 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном

хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц от 5 мкм до 10 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор, содержащий 2.77 г/л динатрия гидрофосфата Р и 1.86 г/л кислоты лимонной Р (10:90);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 270 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика цефазолина, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков цефазолина и цефуроксима составляет не менее 2.0; при необходимости регулируют концентрацию ацетонитрила Р в подвижной фазе.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание цефазолина ($C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$) рассчитывают с учетом содержания $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ в СО ГФ РК цефазолина натрия, учитывая, что 1 мг $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ эквивалентен 0.9539 мг $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$.



ЦЕФОТАКСИМ НАТРИЯ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание цефотаксима ($C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$) в виде цефотаксима натрия должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения (a).

В. Препарат дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г препарата растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.25). Оптическая плотность раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», при длине волны 430 нм не должна превышать 0.6.

pH (2.2.3). От 4.5 до 6.5. Измеряют pH раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора».

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (b).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно не менее, чем в 8 раз превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (1.0 %). Сумма площадей пиков примесей не должна превышать 4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (4.0 %).

Остаточные растворители. (2.2.28). В соответствии с требованиями.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3.0 %. 1.000 г препарата сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.05 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации цефотаксима 50 мг/мл. Вводят 1 мл полученного раствора медленно в течение 120 с на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно в течение 15-30 с 50.0 мг цефотаксима в 0.5 мл воды для инъекций Р. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 25.0 мг препарата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК цефотаксима натрия растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (b). 1.0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до 100.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (с). К 4.0 мл испытуемого раствора прибавляют 1.0 мл кислоты хлороводородной разбавленной Р, нагревают при 40 °С в течение 2 ч, прибавляют 5.0 мл фосфатного буферного раствора с рН 6.6 Р, 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и перемешивают.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 3.5 г калия дигидрофосфата Р и 11.6 г динатрия гидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р, доводят рН раствора кислотой фосфорной Р до 7.0 и прибавляют 180 мл метанола Р;
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 235 нм.

Хроматографируют 10 мкл раствора сравнения (а) и 10 мкл раствора сравнения (с).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- пик цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения (с) выходит вторым из двух основных пиков;
- коэффициент разделения пиков, рассчитанный для двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (с), составляет не менее 3.5;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент симметрии пика цефотаксима на хроматограмме раствора сравнения (а) должен быть не более 2.0.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора.

Содержание $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ в СО ГФ РК цефотаксима натрия, учитывая, что 1 мг $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ эквивалентен 0.9539 $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$.



ЦЕФТАЗИДИМ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цефтазидим, порошок для инъекций - стерильная смесь цефтазидима пентагидрата и натрия карбоната. Содержание цефтазидима ($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$) должно быть не менее 90.0 % и не более 120.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика цефтазидима на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Препарат дает реакцию на натрий (2.3.1).

С. Препарат дает реакцию (b) на карбонаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора (2.2.1). 1.0 г препарата растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, доводят тем же растворителем до объема 10.0 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.25). Оптическая плотность раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», при длине волны 430 нм не должна превышать 0.3.

рН (2.2.3). От 5.0 до 7.5. Измеряют рН раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора».

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят одновременно двумя методами.

А. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Испытуемый раствор. Навеску препарата, эквивалентную 100 мг цефтазидима, растворяют в растворе 36 г/л динатрия гидрофосфата *P* и доводят тем же раствором до объема 2.0 мл.

Раствор сравнения. 1.0 мл испытуемого раствора доводят раствором 36 г/л натрия гидрофосфата *P* до объема 200.0 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (0.5 мкг) раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *б* *бутанол P* - *ацетатный буферный раствор с pH 4.5* *P* - *бутилацетат P* - *кислота уксусная ледяная P* (6:26:32:32). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора любое дополнительное пятно, R_f которого больше R_f основного пятна, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (0.5 %). Сумма примесей не должна быть более 1.0 %.

В. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Количество препарата, эквивалентное 100 мг цефтазидима, растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (а). 5.0 мг СО ГФ РК примеси *A* цефтазидима растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК примеси *A* цефтазидима и 5.0 мг СО ГФ РК цефтазидима пентагидрата растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 20.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - раствор 22.6 г/л аммония дигидрофосфата *P*, pH которого доводят 10 % раствором кислоты фосфорной *P* до 3.9 (7:93);
- скорость подвижной фазы 1.3 мл/мин;
- детектирование при длине волны 255 нм;

- температура колонки 35 °С.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б). Чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высоты двух основных пиков составляли не менее 50 % шкалы регистрирующего устройства.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пика цефтазидима и пика примеси *A* цефтазидима на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 4.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 3 раза превышать время удерживания цефтазидима.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1.0 %). Сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать три площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (3.0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0.1 %).

Пиридин (примесь F). Не более 0.4 %.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15.0 %.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.10 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят водой для инъекций *P* до концентрации цефтазидима 10 мг/мл. Вводят 1 мл полученного раствора медленно в течение 60 с на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мыши внутривенно в течение 15 - 30 с 25.0 мг цефтазидима в 0.5 мл воды для инъекций *P*. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Натрия карбонат. В соответствии с требованиями стандарта организации.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точную навеску препарата,

эквивалентную 25 мг цефтазида, растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (а). 29.0 мг СО ГФ РК цефтазида пентагидрата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5.0 мг СО ГФ РК примеси А цефтазида растворяют в 5 мл раствора сравнения (а).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м х 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 4.26 г динатрия гидрофосфата Р и 2.73 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 980 мл воды Р, прибавляют 20 мл ацетонитрила Р и перемешивают;
- скорость подвижной фазы 2.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 245 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика цефтазида на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков цефтазида и примеси А цефтазида на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 1.0.

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (а).

Содержание $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ рассчитывают с учетом содержания $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$ в СО ГФ РК цефтазида пентагидрата, учитывая, что 1 мг $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$ эквивалентен 0.8585 мг $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$.

ХРАНЕНИЕ

В сухом месте.



ЦЕФТРИАКСОН НАТРИЯ, ПОРОШОК ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание цефтриаксона ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$) в виде цефтриаксона натрия ($C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3/2H_2O$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Порошок для инъекций должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика цефтриаксона на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Препарат дает реакцию на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Прозрачность раствора. (2.2.1). 0.3 г препарата растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р, доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения Y_5 или Y_5 .

рН (2.2.3). От 6.0 до 8.0. Измеряют рН 12.0 % (м/об) раствора цефтриаксона натриевой соли в воде Р.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора и 20 мкл раствора сравнения (с). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2 раза превышать время удерживания пика цефтриаксона.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1 %). Сумма площадей пиков примесей не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (5.0 %).

Остаточные растворители (5.4). В соответствии с требованиями.

Вода (2.5.12). От 8.0 % до 11.0 %. Определение проводят из 0.100 г препарата полумикрометодом.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.20 ЭЕ/мг и/или

Пирогены (2.6.8). Препарат разводят *водой для инъекций Р* до концентрации цефтриаксона 40.0 мг/мл. Вводят 1 мл полученного раствора медленно в течение 120 с на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). Вводят каждой мышце внутривенно в течение 15 - 30 с 20.0 мг цефтриаксона в 0.5 мл *воды для инъекций Р*. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Цитратный буферный раствор с pH 5.0. 20.17 г кислоты лимонной *Р* растворяют в 800 мл *воды Р*, устанавливают значение pH до 5.0 *раствором натрия гидроксида концентрированным Р*, доводят *водой Р* до объема 1000.0 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 30.0 мг препарата растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а). 30.0 мг СО ГФ РК цефтриаксона натрия растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5.0 мг СО ГФ РК цефтриаксона натрия и 5.0 мг СО ГФ РК примеси А цефтриаксона растворяют в подвижной фазе, доводят объем раствора подвижной фазой до 100.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 2.0 г тетрадециламмония бро-

мида *Р* и 2.0 г тетрагептиламмония бромида *Р* растворяют в 500 мл смеси *вода Р* - 0.067 М фосфатный буферный раствор с pH 7.0 *Р* - цитратный буферный раствор с pH 5.0 (440:55:5), прибавляют 500 мл ацетонитрила *Р* и перемешивают;

- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (а) и 20 мкл раствора сравнения (b).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика цефтриаксона на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 1.0 %.

- коэффициент разделения пиков цефтриаксона и примеси А цефтриаксона на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ в СО ГФ РК цефтриаксона натрия, учитывая, что 1 мг $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ эквивалентен 0.8383 мг $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$.



ЦИПРОФЛОКСАЦИН, РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ципрофлоксацин, раствор для инфузий является стерильным раствором ципрофлоксацина лактата в 0.9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы.

Содержание ципрофлоксацина ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) должно быть не менее 90.0 % и не более 110.0 % от заявленного.

Раствор для инфузий должен соответствовать требованиям общей статьи «Лекарственные средства для парентерального применения» и следующим требованиям.

При наличии в препарате натрия хлорида или глюкозы проводят их идентификацию.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (2.2.1). Препарат должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2). Окраска препарата должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения $G\Upsilon_6$.

pH (2.2.3). От 3.5 до 4.6.

Механические включения (2.9.19 - 2.9.21). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (с). Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2 раза превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); площадь любого другого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %); сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5 площадей пиков на хроматограмме раствора сравнения (с) (1.0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Извлекаемый объем (2.9.17). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 0.25 ЭЕ/мг ципрофлоксацина и/или

Пирогены (2.6.8) При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации ципрофлоксацина 2 мг/мл. Вводят 10 мл полученного раствора или препарата на 1 кг массы животного.

Аномальная токсичность (2.6.9). При необходимости препарат разводят водой для инъекций Р до концентрации ципрофлоксацина 2 мг/мл. Вводят каждой мыши внутривенно в течение 15-30 с 0.5 мл полученного раствора или препарата. Срок наблюдения 48 ч.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Кислота молочная. Не менее 57.6 мг/100 мл и не более 70.4 мг/100 мл.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. Точный объем препарата, эквивалентный 25 мг ципрофлоксацина, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (а). 28.0 мг СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил Р - раствор 2.45 г/л кислоты фосфорной Р с рН 3.0, установленным триэтиламином Р (13:87);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- температура колонки 30 °С;
- детектирование при длине волны 278 нм.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (б) и 10 мкл раствора сравнения (а).

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (а), составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков ципрофлоксацина и примеси С на хроматограмме раствора сравнения (б) составляет не менее 1.5.

Относительные времена удерживания пиков составляют: примеси С - около 0.7, ципрофлоксацина - 1.0. Время удерживания пика ципрофлоксацина - около 9 мин.

Хроматографируют по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$ в СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида, учитывая, что 1 мг $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$ эквивалентен 0.9010 мг $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.



ЦИПРОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание ципрофлоксацина ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) в виде ципрофлоксацина гидрохлорида ($C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Препарат дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. Идентификацию красителей проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29) в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют 50 мкл испытуемого раствора и 50 мкл раствора сравнения (с).

Время хроматографирования испытуемого раствора должно в 2 раза превышать время удерживания пика ципрофлоксацина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси С не должна превышать 2.5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %); площадь любого другого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна пре-

вышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.2 %); сумма площадей пиков примесей, кроме примеси С, не должна превышать 2.5 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0.25 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0.05 %).

Растворение (2.9.3). Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Количество ципрофлоксацина, перешедшее в раствор через 30 мин, должно быть не менее 80 % от заявленного.

Остаточные растворители (5.4). При необходимости в соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 25 мг ципрофлоксацина гидрохлорида, прибавляют 40 мл подвижной фазы, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл, перемешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 25.0 мг СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида растворяют в подвижной фазе, доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида для идентификации пиков растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 10.0 мл.

Раствор сравнения (с). 1.0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетонитрил р - раствор 2.45 г/л кислоты фосфорной Р с рН 3.0, установленным триэтиламином Р (13 : 87);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- температура колонки 40 °С;
- детектирование при длине волны 278 нм.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения (b) и 10 мкл раствора сравнения (а).

При хроматографировании в указанных условиях время удерживания пика ципрофлоксацина составляет около 9 мин; относительное время удерживания пика примеси С - около 0.7.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- коэффициент разделения пиков ципрофлоксацина и примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b) составляет не менее 1.5;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика ципрофлоксацина на хро-

матограмме раствора сравнения (a), составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения (a).

Содержание $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$ в *СО ГФ РК ципрофлоксацина гидрохлорида*, учитывая, что 1 мг $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$ эквивалентен 0.9010 $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

МАРКИРОВКА

Дополнительно указывают название красителей.

Э

**ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТ, ТАБЛЕТКИ****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Содержание эналаприла малеата ($C_{24}H_{32}N_2O_9$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, времена удерживания основных пиков должны совпадать с временами удерживания пиков кислоты малеиновой и эналаприла на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание примеси А не должно быть более 1.0 %, суммы всех примесей не должно быть более 5.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Однородность содержания (2.9.6). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Раствор с рН 2.0. 1.36 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 800 мл воды Р, устанавливают рН раствора до 2.0 кислотой фосфорной Р, доводят объем раствора водой Р до 1000.0 мл.

Испытуемый раствор. К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 10 мг эналаприла малеата, прибавляют 10 мл раствора с рН 2.0, встряхивают в течение 5 мин, прибавляют 30 мл

ацетонитрила для хроматографии Р1, доводят объем раствора раствором с рН 2.0 до 50.0 мл, перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 16.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК эналаприла малеата растворяют в 10 мл раствора с рН 2.0, прибавляют 30 мл ацетонитрила для хроматографии Р1, доводят объем раствора раствором с рН 2.0 до 50.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор с рН 2.0 - ацетонитрил для хроматографии Р1 (40:60);
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 214 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику эналаприла, составляет не менее 500 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика эналаприла, составляет не более 2.0 %;
- коэффициент разделения пиков кислоты малеиновой и эналаприла составляет не менее 3.0.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание $C_{24}H_{32}N_2O_9$ рассчитывают с учетом содержания $C_{24}H_{32}N_2O_9$ в СО ГФ РК эналаприла малеата.

**ЭТАМБУТОЛА ГИДРОХЛОРИД, ТАБЛЕТКИ****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Содержание этамбутола гидрохлорида ($C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$) должно быть не менее 95.0 % и не более 105.0 % от заявленного.

Таблетки должны соответствовать требованиям общей статьи «Таблетки» и следующим требованиям.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Смесь растворителей. К 70 мл раствора аммиака разбавленного Р2 прибавляют 4 мл раствора меди(III) сульфата Р, встряхивают, добавляют 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и доводят водой Р до объема 100 мл.

Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 100 мг этамбутола гидрохлорида, растворяют в 20 мл смеси растворителей и доводят той же смесью растворителей до объема 25 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения (2.2.25) полученного раствора в области от 200 нм до 500 нм должен иметь максимум при длине волны 436 нм.

В. К навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг этамбутола гидрохлорида, прибавляют 10 мл воды Р, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 0.2 мл раствора меди(III) сульфата Р и 0.5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; появляется синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Растворение (2.9.3). В соответствии с требованиями.

Родственные примеси. Определение проводят

в соответствии с требованиями стандарта организации.

Содержание 2-аминобутанола не должно быть более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К точной навеске порошка растертых таблеток, эквивалентной 100 мг этамбутола гидрохлорида, прибавляют 10 мл 2 М раствора натрия гидроксида Р, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Полученный раствор переносят в делительную воронку и экстрагируют хлороформом Р пять раз порциями по 25 мл. Каждый экстракт фильтруют через слой натрия сульфата безводного Р, предварительно смоченного хлороформом, фильтр промывают 5 мл хлороформа Р. Экстракты объединяют, прибавляют 50 мл кислоты муравьиной безводной Р и титруют 0.1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от синей через сине-зеленую до желто-зеленой (индикатор раствор кристаллического фиолетового Р).

Параллельно проводят контрольный опыт с целью сравнения перехода окраски индикатора в точке эквивалентности в анализируемом и контрольном растворах.

1 мл 0.1 М раствора кислоты хлорной соответствует 13.86 мг $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ
РАСТИТЕЛЬНОЕ
СЫРЬЕ

А

АЛТЕЯ КОРНИ

Althaeae radix

MARSHMALLOW ROOT

Высушенные цельные или резаные, очищенные или неочищенные корни *Althaea officinalis* L.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Цельное неочищенное сырье состоит из цилиндрических, слегка скрученных корней толщиной до 2 см, с глубокими продольными бороздками. Снаружи поверхность серовато-коричневого цвета с многочисленными рубцами от тонких корней. Излом снаружи волокнистый, в центре зернисто-шероховатый. На срезе видна более или менее толстая, беловатая кора с коричневатой перидермой, отделенная от белой ксилемы четко выраженным камбием коричневатого цвета. Многослойная структура коры и радиальная структура ксилемы становятся более четкими при смачивании сырья.

Очищенное сырье имеет снаружи серовато-белую, слабо волокнистую поверхность. Пробка и наружная коровая паренхима отсутствуют.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок коричневатато-серого (неочищенный корень) или беловатого (очищенный корень) цвета. При рассмотрении под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты бесцветных, преимущественно неодревесневших, толстостенных волокон с заостренными или прерывистыми концами; фрагменты пористых или лестничных сосудов; друзы кальция оксалата размером около 20-35 мкм, обычно 25-30 мкм; клетки паренхимы со слизью; фрагменты пробки из тонкостенных, плоских клеток у неочищенного корня. При рассмотрении под микроскопом с использованием воды *P* в порошке наблюдаются многочисленные крахмальные зерна размером около 3-25 мкм, изредка с удлинёнными образовательными центрами. Крахмальные зерна обычно простые, некоторые - сложные, состоящие из 2-4 зерен.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревшего испорченного сырья не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок

сырья (710) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 6.0 % для очищенного корня, не более 8.0 % для неочищенного корня.

Показатель набухания (2.8.4). Не менее 10. Сырье измельчают в порошок (710) (2.9.12).



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные очищенные цельные или резаные корни *Althaea armeniaca* Ten.

Содержание полисахаридов в сухом сырье должно быть не менее 8.0 %.

Указанное сырье должно соответствовать приведенным выше требованиям со следующими дополнениями.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Корень снаружи и на изломе сероватого цвета.

В. При нанесении на срез корня капли раствора натрия гидроксида разбавленного *P* появляется лимонно-желтое окрашивание (слизь).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Одревесневших корней не более 3 %; корней, плохо очищенных от пробки, не более 3 %; органической примеси не более 0.5 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5.0 г измельченного в порошок сырья (1000) (2.9.12) и 75 мл воды *P* помещают в колбу вместимостью 250 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают, центрифугируют со скоростью 5000 об/мин в течение 10 мин и декантируют в мерную колбу вместимостью 250 мл через 5 слоев марли, предварительно смоченной водой *P*. Экстракцию водой *P* повторяют трижды порциями по 50 мл, а затем порцией объемом 25 мл, каждый раз проводя кипячение с обратным холодильником в течение 30 мин. Каждое извлечение охлаждают, центрифугируют со скоростью 5000 об/мин в течение 10 мин и декантируют в ту же самую мерную

колбу. Фильтр промывают 10 мл 96 % спирта *P* и доводят объем раствора водой *P* до 250.0 мл.

25 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 50 мл 96 % спирта *P*, перемешивают, нагревают на водяной бане при температуре 30 °С в течение 5 мин, выдерживают в течение 1 ч и центрифугируют со скоростью 5000 об/мин в течение 30 мин. Надосадочную жидкость фильтруют под вакуумом при остаточном давлении 13-16 кПа через стеклянный фильтр ПОР16 (2.1.2), предварительно высушенный при температуре 100-105 °С до постоянной массы. Осадок количественно переносят на фильтр с помощью 15 мл смеси вода *P* - 96 % спирт *P* (1:2) и последовательно промывают 10 мл 96 % спирта *P*, 15 мл ацетона *P* и 15 мл этилацетата *P*. Фильтр с осадком сушат на воздухе, затем до постоянной массы при температуре 100-105 °С.

Содержание полисахаридов в сухом сырье в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 100000}{m \cdot (100 - W)}$$

где

m - масса навески сырья в граммах;

*m*₁ - масса фильтра в граммах;

*m*₂ - масса фильтра с остатком в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.



АЯНИЯ КУСТАРНИЧКОВАЯ

Ajania fruticulosa (Ledeb.) Poljak herba

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельная или частично измельченная трава *Ajania*

fruticulosa (Ledeb.) Poljak, собранная в фазу бутонизации и цветения.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 0.1 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли многочисленные, прямые, многогранные в поперечном сечении, у основания одревесневающие. Стеблевые листья треугольно-округлые, перистораздельные длиной до 2-3 см, шириной 2-5 см. Боковые побеги направлены косо вверх и отклонены от стебля, в результате чего растение приобретает пирамидальную форму. Число корзинок 4-25 на одном стебле. Цвет стеблей и листьев серовато-зеленый из-за обильного опушения. Запах сильный, ароматный; вкус горьковатый.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса, состоящие из прозенхимных клеток с прямыми стенками. Клетки нижнего эпидермиса крупные с извилистыми стенками (см. Рис. 1). Устьица овальной формы встречаются на обеих сторонах листа, но преобладают на нижней стороне. Расположение устьиц хаотичное, в области жилки клетки более вытянутые, плотно прилегают друг к другу и расположены параллельно жилкам. Листья обильно опушены двумя типами трихом: двухконечными Т-образной формы на одноклеточной ножке и простыми многоклеточными с расширенным основанием. Эпидермальные клетки тонкостенные, образуют складчатость вокруг устьичных клеток. В углублениях эпидермиса с обеих сторон листа локализируются многоклеточные эфиромасличные железки овальной формы.

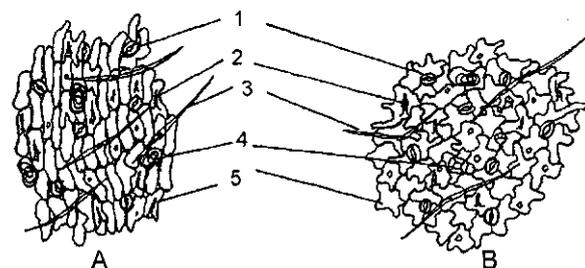


Рисунок 1. Препарат листа с поверхности

А - верхний эпидермис

В - нижний эпидермис

1 - устьица; 2 - простые трихомы; 3 - Т-образные трихомы;

4 - эфиромасличные железки; 5 - клетки эпидермиса

С. 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 20 мл хлороформа *P* нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане до кипения экстрагента, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме до суха.

К 10 мг сухого остатка прибавляют одну каплю 1 % раствора *ванилина Р* в *кислоте серной Р*; через 3-5 мин появляется красно-фиолетовое окрашивание (терпеноиды).

10 мг сухого остатка растворяют в 2 мл *кислоты хлороводородной Р*, прибавляют 5 мг *порошка магния Р* и нагревают на водяной бане; появляется красное окрашивание (флавоноиды).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Пожелтевших, побуревших и почерневших частей растения не более 1 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья сушат в при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 11.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12, метод 2).

30.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 400 мл *воды Р* помещают в колбу вместимостью 1000 мл. Дистилляцию проводят в течение 2 ч.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

Б



БЕРЕЗЫ ПОЧКИ

Betulae gemmae

BIRCH

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные высушенные почки *Betula pendula* Roth и *Betula pubescens* Ehrh., собранные в зимне-весенний период.

Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464.4) в сухом сырье должно быть не менее 2.0 %, эфирного масла - не менее 0.2 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Почки удлинненно-конические, заостренные или притупленные, часто клейкие коричневого цвета, у основания иногда зеленоватые с приятным бальзамическим запахом и смолистым, слегка вяжущим вкусом. Чешуйки расположены черепицеобразно, плотно прижаты по краям, слегка реснитчатые (нижние короче верхних и иногда с несколько отстающими кончиками); длина почек 3-7 мм, в поперечнике - 1.5-3 мм.

В. При рассмотрении чешуи почки с поверхности видны клетки эпидермиса, слегка вытянутые с прямыми, кое-где четковидно-утолщенными стенками. Устьица на наружном эпидермисе аномоцитного типа (2.8.3) расположены в углублении в виде воронки. Замыкающие клетки устьиц в 2-3 раза крупнее эпидермальных. По краю чешуи и жилкам встречаются простые одноклеточные трихомы с бурым содержимым и бородавчатой поверхностью. В мезофилле видны многочисленные друзы кальция оксалата. При рассмотрении листового зачатка с поверхности видны крупные бурые железки, имеющие на зубчиках форму конуса, на поверхности листовка - форму гриба. Железки состоят из округлых или слегка продольно-вытянутых внутренних клеток, заполненных бурым содержимым, и радиально-вытянутых прозрачных наружных клеток.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в поро-

шок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола Р, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют.

Раствор сравнения. 1.0 мг кислоты кофейной Р, 1.0 мг кислоты хлорогеновой Р, 2.5 мг рутина Р и 2.5 мг гиперозида Р растворяют в 10 мл метанола Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная Р - вода Р - метилэтилкетон Р - этилацетат Р (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат в потоке теплого воздуха и опрыскивают раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира Р в метаноле Р, а затем опрыскивают раствором 50 г/л макрогала 400 Р в метаноле Р. Пластинку сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора сравнения в нижней ее половине должны проявляться три флуоресцирующие зоны в порядке увеличения R_f : желто-коричневая (рутин), светло-голубая (кислота хлорогеновая), желто-коричневая (гиперозид); в верхней трети ее части - светло-голубая флуоресцирующая зона (кислота кофейная). Дополнительно проявляется желто-коричневая слабо флуоресцирующая зона между зонами кислот кофейной и хлорогеновой.

На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться три флуоресцирующие зоны, соответствующие по величине R_f и интенсивности поглощения зонам рутина (слабая), кислоты хлорогеновой и гиперозида (интенсивная) на хроматограмме раствора сравнения. Около фронта растворителя должна проявляться красная флуоресцирующая зона (хлорофилл), а между ней и зоной, соответствующей кислоте кофейной на хроматограмме раствора сравнения, должна проявляться коричнево-желтая зона (кверцетин).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Других частей березы (веточки, сережки и пр.) не более 8 %; почек, тронувшихся в рост и слегка распустившихся не более 2 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок

сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 4.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основной раствор. 0.200 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина *P*, 20 мл ацетона *P* и 2 мл кислоты хлороводородной *P1* помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, затем фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 100 мл. Переносят ватный тампон к остатку в круглодонной колбе и экстрагируют дважды ацетоном *P* порциями по 20 мл, каждый раз проводя кипячение с обратным холодильником в течение 10 мин. Полученные экстракты охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через бумажный фильтр в ту же мерную колбу, ополаскивая круглодонную колбу и фильтр ацетоном *P*, доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100.0 мл и перемешивают. 20.0 мл раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды *P* и экстрагируют этилацетатом *P*, сначала порцией 15 мл, затем тремя порциями по 10 мл.

Объединенные этилацетатные экстракты помещают в делительную воронку, промывают водой *P* двумя порциями по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного *P* в мерную колбу и доводят объем раствора этилацетатом *P* до 50.0 мл.

Испытуемый раствор. К 10 мл основного раствора прибавляют 1 мл алюминия хлорида реактива *P* и доводят объем раствора до 25.0 мл 5 % (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной *P* в метаноле *P*.

Компенсационный раствор. 10 мл основного раствора доводят до объема 25.0 мл 5 % (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной *P* в метаноле *P*.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора через 30 мин после приготовления при длине волны 425 нм, используя компенсационный раствор.

Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 1.25}{m},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения гиперозида равен 500.

Эфирное масло (2.8.12, метод 1). Определяют в 20.0 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12). Дистилляцию проводят со скоростью 3-4 мл/мин в течение 2 ч.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытом контейнере в защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

БОЯРЫШНИКА ПЛОДЫ

Crataegi fructus

HAWTHORN BERRIES

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные ложные плоды *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) или *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (synonym: *Crataegus oxyacantha* L.), или их гибриды, или смесь данных ложных плодов.

Содержание процианидинов в пересчете на цианидина хлорид ($C_{15}H_{11}ClO_6$; M_r 322.7) в сухом сырье должно быть не менее 1.0 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Ложный плод *Crataegus monogyna* от яйцевидной до округлой формы, обычно длиной 6-10 мм и шириной 4-8 мм от красновато-коричневого до темно-красного цвета. Поверхность плода сетчатоморщинистая. Верхний конец плода с остатками пяти ссохшихся чашелистиков, образующих небольшую глубоко сидящую кольцевую оторочку с мелким рельефным краем. В центре оторочки обнаруживаются остатки столбика с пучками жестких, бесцветных волосков у основания. На нижнем конце плода имеются остатки плодоножки или чаще небольшие бледные круглые рубцы в месте прикрепления плодоножки. В желтовато-коричневой мякоти плода находится одна деревянистая, продолговатая, гладкая, светло-коричневая, блестящая косточка.

Ложный плод *Crataegus laevigata* длиной около 13 мм. Щитки состоят из двух-трех твердых сплюснутых плодов с короткими волосками на верхушке. Часто в центре оторочки ложного плода обнаруживаются остатки двух столбиков.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок серовато-красного цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: длинные, одноклеточные, часто изогнутые, суживающиеся к концу с гладкими сильно уплотненными толстыми стенками трихомы внутренней стороны кольцевой оторочки; фрагменты паренхимы, содержащие во внешнем слое красновато-коричневые включения; некоторые клетки внутреннего слоя, содержащие мелкие друзы кальция оксалата; изредка фрагменты, включающие группы склеридов и васкулярных тяжей с примыкающими клетками, содержащими призмы кальция оксалата; фрагменты перикарпия, состоящие из больших тонкостенных склеридов с многочисленными углублениями, некоторые из которых разветвлены; некоторые фрагменты кожуры, представленные эпидермальным слоем из гексагональных слизистых клеток с желтовато-коричневым пигментным слоем, содержащим многочисленные удлиненные призмы кальция оксалата; тонкостенная паренхима эндоспермы и семяздоли, содержащие алейроновые зерна и капли жирного масла.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола *P* и нагревают на водяной бане при температуре 65 °С в течение 5 мин при частом встряхивании. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и доводят объем полученного извлечения метанолом *P* до 10 мл.

Раствор сравнения. 2 мг кислоты хлорогеновой *P*, 2 мг кислоты кофейной *P*, 5 мг гиперозида *P* и 5 мг рутина *P* растворяют в 20 мл метанола *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок 30 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - вода *P* - метилэтилкетон *P* - этилацетат *P* (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С и немедленно опрыскивают раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира *P* в метаноле *P*, а затем - раствором 50 г/л макрогала 400 *P* в метаноле *P*. Пластинку сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волн 365 нм.

На хроматограмме раствора сравнения в нижней половине должны проявляться в порядке увеличения величины R_f желтовато-коричневая флуоресцирующая зона (рутин), светло-голубая флуоресцирующая зона (кислота хлорогеновая) и желтовато-коричневая флуоресцирующая зона (гиперозид); в верхней трети ее части - ярко-голубая флуоресцирующая зона (кислота кофейная).

На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться три зоны, соответствующие по положению и флуоресценции зонам кислоты хлорогеновой, гиперозида и кислоты кофейной на хроматограмме раствора сравнения, и три слабо-красноватые флуоресцирующие зоны, одна из которых соответствует по положению и флуоресценции зоне рутина, а две другие расположены выше зоны гиперозида на хроматограмме раствора сравнения. Ниже и выше зоны кислоты кофейной проявляются несколько зон со слабо-голубой флуоресценцией.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Поврежденных плодов не более 5 %; других посторонних примесей не более 2 %; не допускается содержание плодов других видов *Crataegus species* (*C. nigra* Waldst. et Kit., *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd. и *C. azarolus* L.), отличающихся наличием более трех косточек.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 5.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2.50 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 30 мл 70 % (об/об) спирта *P*, нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин и фильтруют. Остаток промывают 10.0 мл 70 % (об/об) спирта *P*. К фильтрату прибавляют 15.0 мл кислоты хлороводородной *P1* и 10.0 мл воды *P*, кипятят с обратным холодильником в течение 80 мин, охлаждают и фильтруют. Остаток промывают 70 % (об/об) спиртом *P* до тех пор, пока фильтрат не станет бесцветным. Доводят объем фильтрата 70 % (об/об) спиртом *P* до 250.0 мл. 50.0 мл полученного раствора перегоняют в круглодонной колбе до объема около 3 мл и помещают в делительную воронку. Колбу промывают водой *P* последовательно порциями 10 мл и 5 мл, переносят в ту же делительную воронку. Объединенные растворы встряхивают трехкратно с бутанолом *P* порциями по 15 мл. Объединяют органические слои и доводят объем раствора бутанолом *P* до 100.0 мл.

Вид боярышника	Форма плода	Цвет плода	Чашелистики
Кроваво-красный	Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная	Темно-красный (буровато-красный)	Продолговато-треугольные, цельные или с 1-2 зубцами с каждой стороны
Сглаженный	Почти шаровидная, реже коротко-эллипсоидальная	Буровато-красный, бурый или черный	Широкотреугольные, отогнутые
Королькова	Почти шаровидная, несколько приплюснутая с полюсов	Янтарно-оранжевый (буровато-оранжевый)	Треугольно-ланцетные, отогнутые
Желтый	Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная	Оранжевый (буровато-оранжевый)	Продолговато-треугольные, цельные или с 1-2 зубцами с каждой стороны
Даурский	Коротко-эллипсоидальная или почти шаровидная	Буровато-красный или оранжево-бурый	Ланцетные, узкие
Однопестичный	Коротко-эллипсоидальная или округлая	Темно-красный (буровато-красный)	Треугольные, отогнутые
Германский	Коротко-эллипсоидальная, к основанию слегка суженная	Темно-красный	Ланцето-треугольные, отогнутые
Пятипестичный	Почти шаровидная или коротко-эллипсоидальная	Черный или пурпурно-черный с сизым налетом	Широкотреугольные с коротким остроконечием, прямостоящие
Восточно-балтийский	Коротко-эллипсоидальная, к основанию слегка суженная	Темно-красный	Ланцето-треугольные, отогнутые
Отогнуто-чашелистиковый	Продолговато-эллипсоидальная или цилиндрическая	Темно-красный, нередко с зелеными пятнышками	Узкие продолговато-ланцетные, оттянутые в длинное остроконечие, отогнутые
Курземский	Эллипсоидальная или широко-эллипсоидальная	Темно-красный	Узкотреугольные, отогнутые
Даугавский	Продолговато-эллипсоидальная, удлиненная или эллипсоидальная, в нижней части слегка суженная	Темно-красный	Ланцетные, заостренные, горизонтально простертые или приподнято-оттопыренные, иногда отогнутые

Таблица . Характеристика плодов боярышника

Размер плода, мм		Цвет мякоти плода	Количество косточек	Форма косточек	Размер косточек, мм	
длина	ширина				длина	ширина
От 7 до 10	От 7 до 9	Желтоватый	{2}3-4 (5)	Неправильная треугольная, с боков ямчатая	От 5 до 6	От 3 до 4
От 5 до 9	От 4 до 9	То же	2 (3)	Неправильная, со спинной стороны выпуклая, ребристая, с брюшной - плоская, бороздчатая	От 5 до 7	От 4 до 6
От 10 до 11	От 7 до 9	Желтовато-янтарный	5	Трехгранная, на брюшной стороне килеватая, с выпуклой гладкой или слегка бороздчатой спинкой, с боков - неглубоко ямчатая	От 5 до 6	От 2 до 3
От 7 до 10	От 7 до 9	Желтоватый	{2}3-4 (5)	Неправильная треугольная, с боков ямчатая	От 5 до 6	От 3 до 4
От 5 до 8	От 5 до 8	То же	3-4	Трехгранная, с боков, сильно сжатая, с брюшной стороны выемчатая	От 4 до 6	От 2 до 3
От 5 до 6	От 4 до 6	> >	1	Округлая	От 3 до 5	От 3 до 4
От 6 до 8	От 5 до 7	> >	1	Эллипсоидальная, на спинке едва заметно ямчатая, с брюшной стороны почти плоская, с боковых сторон косточки с глубокими бороздками	От 6 до 7	От 4 до 5
От 7 до 9	От 6 до 7	Красновато-бурый	5 (3-4)	Трехгранная, со спинной стороны слегка бороздчатая, с боков гладкая, с брюшной стороны семена килеватые	От 6 до 7	От 3 до 4
От 7 до 9	От 5 до 7	Желтоватый	1	Эллипсоидальная, на спинке едва заметно ямчатая, с брюшной стороны почти плоская, с боковых сторон косточки с глубокими бороздками	От 6 до 7	От 4 до 5
От 9 до 13	От 6 до 10	Желтовато-оранжевый	1	Эллипсоидальная, с боков ямчатая с каждой стороны с одной бороздкой	От 7 до 8	От 4 до 5
От 8 до 11	От 6 до 9	Желтоватый	1-2	У двукосточковых плодов косточка эллипсоидальная, со спинки выпуклая неяснопродольно-бороздчатая, на брюшной стороне плоская, ближе к краю с одной довольно глубокой бороздкой; у однокосточковых - косточка эллипсоидальная, чуть приплюснутая с боков, ближе к краю с каждой стороны с одной довольно глубокой бороздкой	От 5 до 9	От 4,5 до 6
От 8 до 11	От 6 до 7	Желтоватый	1	Эллипсоидальная, на спинке неяснопродольно-бороздчатая, с боков слегка приплюснутая, с каждой стороны (ближе к основанию) с одной бороздкой, на брюшной стороне почти гладкая	От 7 до 9	От 4 до 5

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 545 нм.

Содержание процианидинов в пересчете на цианидина хлорид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 500}{75 \cdot m},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения цианидина хлорида равен 75.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные плоды дикорастущих и культивируемых кустарников или небольших деревьев различных видов боярышника, собранные в период полного созревания:

Боярышник кроваво-красный - *C. sanguinea* Pall.

Боярышник сглаженный - *C. laevigata* (Poir.) DC.
[Боярышник колючий - *C. oxyacantha sensu* Pojark.]

Боярышник Королькова - *C. karalkovii* L., Henry
[Боярышник алтайский - *C. altaica* (Lond.) Lange]

Боярышник желтый - *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch
[Боярышник алтайский - *C. altaica* (Lond.) Lange]

Боярышник даурский - *C. dahurica* Koehne ex Schneid.

Боярышник однопестичный - *C. monogina* Jacq.

Боярышник германский - *C. alemanniensis* Cin.

Боярышник пятипестичный - *C. pentagyna* Waldst. et Kit.

Боярышник восточно-балтийский - *C. orientobaltica* Cin.

Боярышник отогнуточашелистиковый - *C. curvisepala* Lindm.

Боярышник курземский - *C. x curonica* Cin.

Боярышник даугавский - *C. x dunensis* Cin.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Плоды яблокообразные, от шаровидной до эллип-

соидальной формы, твердые, морщинистые, длиной 6-14 мм, шириной 5-11 мм. В мякоти плода находятся 1-5 деревянистых косточек, имеющих неправильную треугольную, овальную или сжатую с боков форму. Поверхность косточек ямчато-морщинистая или бороздчатая по спинке. Цвет плодов от желто-оранжевого и буровато-красного до темно-бурого или черного, иногда с беловатым налетом выкристаллизовавшегося сахара. Запах отсутствует. Вкус сладковатый.

Отличительные признаки плодов боярышника различных видов приведены в таблице «Характеристика плодов боярышника».

В. При рассмотрении эпидермиса плода с поверхности видны четырех-шестиугольные клетки с равномерно утолщенными стенками и желто-бурый содержимым. На поверхности эпидермиса редкие одиночные одноклеточные, слегка извилистые, на концах заостренные, толстостенные трихомы. На кольцевой оторочке плода трихомы многочисленные, одноклеточные, с вздутиями, притупленные у верхушки и расширенные у основания, с тонкими стенками и буроватым содержимым. Мякоть плода состоит из клеток округлой или овальной формы, содержащих включения оранжево-красного или буровато-желтого цвета (каротиноиды), мелкие друзы и призматические кристаллы кальция оксалата. Во внутренней части мякоти плода проходят коллатеральные пучки, встречаются одиночные склереиды. Близ крупных пучков расположены пласты каменистых клеток; кристаллы кальция оксалата местами образуют кристаллоносную обкладку.

ИСПЫТАНИЯ

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

В

ВАЛЕРИАНЫ КОРНИ

Valerianae radix

VALERIAN ROOT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или фрагментированные подземные органы *Valeriana officinalis* L.s.l. представляют собой корневище, окружённое корнями и столонами.

Содержание эфирного масла в сухом цельном или фрагментированном сырье должно быть не менее 4 мл/кг, сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту ($C_{15}H_{22}O_2$; M_r 234.3) не менее 0.17 % (м/м); содержание эфирного масла в сухом резаном сырье должно быть не менее 3 мл/кг, сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту ($C_{15}H_{22}O_2$; M_r 234.3) не менее 0.10 % (м/м).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Корневище желтовато-серого или бледно-коричневато-серого цвета, обратноконусовидной или цилиндрической формы длиной около 50 мм и диаметром 30 мм; у основания удлиненное либо уплощенное, обычно с многочисленными придаточными корнями. На верхушке обычно имеются чашевидные рубцы от надземных частей; у основания изредка встречаются остатки стебля. На продольном срезе видна центральная полость поперечной перегородки. Корни многочисленные, почти цилиндрические диаметром 1-3 мм и длиной иногда более 100 мм, такого же цвета, что и корневище. Имеется незначительное количество хрупких нитевидных вторичных корней. Излом ровный. Столоны имеют выпуклые наросты, разделенные продольно жилковатыми междоузлиями длиной 20-50 мм с волонистым изломом.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок бледно-желтовато-серого или серовато-коричневого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата Р наблюдаются следующие диагностические элементы: клетки содержат светло-коричневую смолу или капельки эфирного масла; группы маленьких прямоугольных склереидов с толстыми стенками и узкими разветвленными просветами; редкие большие группы склереидов с тонкой стенкой у основания стебля; единичные или в маленьких группах лигнифицированные сетчато-утолщенные сосуды; тонкостенные удлиненные клетки всасывающей зоны

корня, некоторые с корневыми волосками; редкие фрагменты коры.

Исследование микропрепарата с использованием 50 % (об/об) раствора глицерина Р показывает наличие в порошке большого количества крахмальных зерен, в основном скученных по 4-6 зернышек, чаще всего распадающихся на отдельные шарообразные, иногда бесформенные зерна диаметром до 15 мкм; большинство зерен имеют нечеткие трещинки.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 1 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) суспендируют в 10 мл метанола Р, диспертируют в течение 10 мин и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

Раствор сравнения. 5 мг кислоты ацетоксивалереновой Р и 5 мг кислоты валереновой Р растворяют в 20 мл метанола Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р (5-40 мкм) или силикагеля Р (2-10 мкм) наносят в виде полосок по 20 мкл (или по 5 мкл) испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - этилацетат Р - циклогексан Р (2:38:60). Когда фронт растворителей пройдет 10 см (или 6 см) от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в видимом свете. Затем ее опрыскивают раствором анисового альдегида Р, нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5-10 мин и просматривают в видимом свете.

Ниже показана последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора допускаются дополнительно другие фиолетовые зоны.

Верх пластинки	
Валереновая кислота: фиолетовая зона	Фиолетовая зона (валереновая кислота)
Ацетооксивалереновая кислота: фиолетовая зона	Фиолетовая зона (ацетоксивалереновая кислота)
	2 бледные или очень бледные фиолетовые зоны
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 12.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 5.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло (2.8.12). 40.0 г свежемельченного сырья (500) (2.9.12) и 500 мл воды *P* помещают в колбу вместимостью 2000 мл. В градуированную трубку наливают 0.50 мл ксилола *P*. Дистилляцию проводят со скоростью 3-4 мл/мин в течение 4 ч.

Сесквитерпеновые кислоты. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 1.50 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) и 20 мл метанола *P1* помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, затем охлаждают и фильтруют. Фильтр с осадком помещают в ту же колбу, прибавляют 20 мл метанола *P1*, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 15 мин, затем охлаждают и фильтруют. Фильтраты объединяют, ополаскивая колбу и фильтр с осадком метанолом *P1*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл.

Раствор сравнения. Растворяют *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы*, эквивалентный 1.0 мг кислоты валереновой, в метаноле *P1* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: ацетонитрил *P1* - раствор 5 г/л фосфорной кислоты *P* (20:80);
- подвижная фаза В: раствор 5 г/л фосфорной кислоты *P* - ацетонитрил *P1* (20:80);
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;

Время, мин	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
	(% об/об)	(% об/об)
0-5	55	45
5-18	55 → 20	45 → 80
18-20	20	80

- детектирование при длине волны 220 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения. Для идентификации пиков кислоты ацетоксивалереновой и кислоты валереновой используют приложенную хроматограмму *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы* и хроматограмму раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения относительное время удерживания пика кислоты ацетоксивалереновой около 0.5 (время удерживания валереновой кислоты около 21 мин).

Хроматографируют 20 мкл испытуемого раствора.

Содержание сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(S_1 + S_2) \cdot m_2 \cdot p \cdot 5}{S_3 \cdot m_1},$$

где

S_1 - площадь пика кислоты ацетоксивалереновой на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 - площадь пика кислоты валереновой на хроматограмме испытуемого раствора;

S_3 - площадь пика кислоты валереновой на хроматограмме раствора сравнения;

m_1 - масса навески сырья в граммах;

m_2 - масса навески *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы*, использованного для приготовления раствора сравнения в граммах;

p - содержание кислоты валереновой в *СО ГФ РК стандартизированного сухого экстракта валерианы* в процентах.



ИСПЫТАНИЯ

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

Д

ДУШИЦА

Origanum herba

OREGANO

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные и отделенные от стеблей листья и цветки *Origanum onites* L. или *Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link) Letsw., или смесь обоих видов.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 25 мл/кг, суммы карвакрола и тимола (оба $C_{10}H_{14}O$; M_r 150.2) в эфирном масле - не менее 60 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. O. onites. Листья желтовато-зеленые, длиной 4-22 мм и шириной 3-14 мм, длинно- или короткочерешковые, или сидячие. Пластинка листа яйцевидная, эллиптическая или яйцевидно-ланцетная с цельными или зубчатыми краями и заостренной или тупой верхушкой. Жилки желтоватые и заметны на нижней поверхности. Цветки одиночные или в виде отломанных частей щитка. Чашечка по размеру равна прицветнику и незаметна. Венчик белый на верхушках соцветий или одиночных цветков, или незаметный. Прицветники чешуевидные и зеленые как листья. Сырье содержит части стеблей желтоватого или желтовато-коричневого цвета.

O. vulgare (subsp. *hirtum*). Листья зеленые, длиной 3-28 мм и шириной 2.5-19 мм, черешковые или сидячие. Пластинка яйцевидная или яйцевидно-эллиптическая с цельными или зубчатыми краями и заостренной или тупой верхушкой. Цветки встречаются только в виде отломанных частей щитка. Прицветники зеленовато-желтые и чешуевидные. Чашечка по размеру равна прицветнику и незаметна. Венчик белый на верхушках соцветий едва заметный или незаметный.

B. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок от зеленого (*O. vulgare*) до желтовато-зеленого (*O. onites*) цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: покровные трихомы, характерные для семейства губоцветных, или короткие, одноклеточные, изредка конические; конические трихомы в форме заостренных зубчиков наиболее многочисленны у *O. vulgare*; покровные трихомы

у *O. vulgare* толстостенные; покровные трихомы у *O. onites* содержат призматические кристаллы, у *O. vulgare* - мелкие игольчатые кристаллы. Кутикула покровных трихом гладкая, бородавчатая у *O. vulgare*. Эпидермис листьев состоит из клеток с извилистыми стенками и устьиц диацитного типа (2.8.3); клетки верхнего эпидермиса с четковидными стенками у *O. vulgare*; эфиромасличные железки из 8-16 клеток (из 12 клеток у *O. vulgare*); железистые трихомы многочисленны у *O. onites*, изредка встречаются у *O. vulgare*. Они имеют одноклеточную головку и одноклеточную, двухклеточную или трехклеточную ножку (двухклеточная или трехклеточная у *O. vulgare*); пыльцевые зерна гладкие, шаровидные и более многочисленные у *O. onites*.

C. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 5 мл метиленхлорида *P*, встряхивают в течение 3 мин и фильтруют через слой 2 г натрия сульфата безводного *P*.

Раствор сравнения. 1 мг тимола *P* и 10 мкл карвакрола *P* растворяют в 10 мл метиленхлорида *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с метиленхлоридом *P*. Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, используя 10 мл на пластинку площадью 200 мм², и нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора в нижней трети и верхней ее частях могут обнаруживаться дополнительные зоны.

ИСПЫТАНИЯ

Вода (2.2.13). Не более 120 мл/кг. Определение проводят из 20.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12).

Общая зола (2.4.16). Не более 15.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 4.0 %.

Верхняя часть пластинки	
	синевато-пурпурная зона
	светло-зеленая зона
тимол: розовая зона	розовая зона (тимол)
карвакрол: светло-фиолетовая зона	светло-фиолетовая зона (карвакрол)
	светло-пурпурная зона
	серая зона
	светло-зеленая зона
	синевато-пурпурная зона
	интенсивная коричневая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло (2.8.12). 30.0 г сырья и 400 мл воды *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл. Дистилляцию проводят со скоростью 2-3 мл/мин в течение 2 ч без *ксилола P* в градуированной трубке.

Карвакрол и тимол. Газовая хроматография (2.2.28); используют метод внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. Эфирное масло, полученное при количественном определении, фильтруют через небольшой слой *натрия сульфата безводного P* и, ополаскивая прибор и *натрия сульфат безводный P*, доводят объем до 5.0 мл.

Раствор сравнения. 0.20 г *тимола P* и 50 мг *карвакрола P* растворяют в *гексане P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка из кварца размером 60 м x 0.25 мм, заполненная *макроголом 20 000 P* (толщина пленки 0.25 мкм);
- газ-носитель: *азот для хроматографии P* или *гелий для хроматографии P*;
- скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
- деление потока 1:100;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 45	40 → 250
Блок ввода проб		190
Детектор		210

Хроматографируют 0.2 мкл раствора сравнения. Порядок выхода пиков должен соответствовать порядку веществ, указанных в составе раствора сравнения. Отмечают их времена удерживания.

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков тимолола и карвакрола составляет не менее 1.5.

Хроматографируют 0.2 мкл испытуемого раствора.

На хроматограмме испытуемого раствора определяют положение компонентов, используя времена удерживания тимолола и карвакрола на хроматограмме раствора сравнения.

Вычисляют содержание суммы карвакрола и тимолола в процентах.

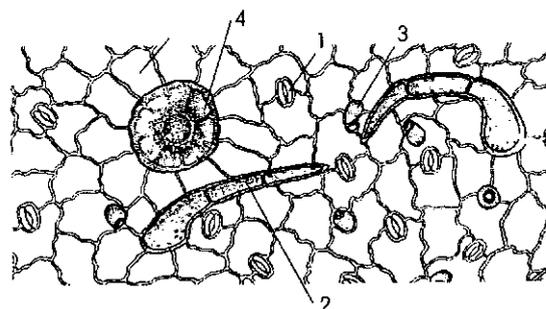


Высушенная трава *Origanum vulgare L.*, собранная во время цветения.

Содержание эфирного масла в сухом цельном сырье должно быть не менее 0.1 %, а в сухом резаном сырье - не менее 0.08 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

В. Препарат листа с поверхности



Нижний эпидермис

- 1 - устьица (дицитный тип); 2 - простые трихомы; 3 - железистые трихомы; 4 - эфиромасличные железки

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытание проводят в соответствии с методикой, описанной в тесте С. При приготовлении раствора сравнения используют только тимол.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения, допустимая для разновидности *Origanum vulgare L.*

Верхняя часть пластинки	
тимол: розовая зона	фиолетовая зона интенсивная фиолетовая или коричневато-фиолетовая зона розовато-фиолетовая зона слабая сине-фиолетовая зона сине-фиолетовая зона серая или светло-зеленая зона интенсивная коричневато-фиолетовая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Почерневших и побуревших частей растения не более 7 %; кусоч-

ков стеблей и боковых веточек, в том числе отделенных при анализе, не более 40 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

3

ЗВЕРОБОЙ

Hyperici herba

ST. JOHN'S WORT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или измельченные цветущие верхушки *Hypericum perforatum* L., собранные в период цветения.

Содержание суммы гиперических в пересчете на гиперин ($C_{30}H_{16}O_8$; M_r 504.4) в сухом сырье должно быть не менее 0.08 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебель разветвленный, голый имеет два более или менее выраженных продольных ребра. Листья супротивные, сидячие, продолговато-овальные без прилистников, длиной 15-30 мм; по краю листа имеются вместилища в виде черных точек, по всей поверхности листа - многочисленные маленькие просвечивающиеся секреторные вместилища, видимые в проходящем свете. Цветки правильные, образуют на верхушке стебля щитковидное соцветие; пять зеленых остроконечных чашелистиков с черными точками по краям; пять оранжево-желтых лепестков также по краям с черными секреторными точками; три тычиночных пучка, каждый из которых состоит из многочисленных оранжево-желтых тычинок и три плодolistика, увенчанные красными столбиками.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок желто-зеленого цвета. При рассмотрении порошка травы под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты полигональных клеток эпидермиса с утолщенными четковидными стенками и паразитные или аномоцитные устьица (2.8.3); фрагменты листа и чашелистика с крупными эфиромасличными железками и клетки с красным пигментом; тонкостенные удлиненные эпидермальные клетки лепестков имеют прямые или извилистые антиклинальные стенки; встречаются трахеиды и трахеидальные сосуды с пористыми стенками и группы толстостенных волокон; фрагменты прямо-угольной, лигнифицированной и пористой паренхимы; волокнистый слой пыльника и удлиненные тонкостенные клетки тычиночной нити со складчатой кутикулой; многочисленные пыльцевые зерна с тремя порами и гладкой экзиной, кристаллы кальция оксалата встречаются одиночно или в форме друз.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 0.5 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола *P*, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 10 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 5 мг рутина *P* и 5 мг гиперозида *P* растворяют в метаноле *P* и доводят объем раствора до 5 мл.

На линию старта *ТСХ* пластинки со слоем силикагеля *P* наносят 10 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора сравнения в виде полосок длиной 10 мм. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - вода *P* - этилацетат *P* (6:9:90). Когда фронт растворителей пройдет около 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 10 мин и опрыскивают сначала раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминотилового эфира *P* в метаноле *P*, затем - раствором 50 г/л макрогола 400 *P* в метаноле *P*. Пластинку сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора сравнения в нижней трети ее части должны проявляться желтовато-оранжевая флуоресцирующая зона рутин и выше нее зона гиперозида с такой же флуоресценцией. На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться в нижней трети ее части красновато-оранжевые флуоресцирующие зоны рутин и гиперозида, выше - красная флуоресцирующая зона псевдогиперического и расположенная над ней красная флуоресцирующая зона гиперического. Наблюдаются другие желтые и синие флуоресцирующие зоны.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей диаметром больше 5 мм не более 3 %, других посторонних примесей не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 7.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещают 0.800 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12) и 60 мл смеси

вода Р - тетрагидрофуран *Р* (20:80), перемешивают на магнитной мешалке, затем нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 70 °С в течение 30 мин, центрифугируют (2 мин при 700 г) и декантируют надосадочную жидкость в колбу вместимостью 250 мл. К остатку в круглодонной колбе добавляют 60 мл смеси *вода Р* - тетрагидрофуран *Р* (20:80), повторно нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 70 °С в течение 30 мин, центрифугируют (2 мин при 700 г) и декантируют надосадочную жидкость. Объединенные экстракты упаривают досуха. Сухой остаток перемешивают с 15 мл *метанола Р* на ультразвуковой бане и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Ополаскивая круглодонную колбу *метанолом Р*, доводят объем раствора до 25.0 мл и центрифугируют. 10 мл надосадочной жидкости фильтруют через мембранный фильтр (0.2 мкм), отбрасывая первые 2 мл фильтрата. 5 мл фильтрата доводят *метанолом Р* до объема 25.0 мл.

Компенсационный раствор. Метанол Р.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 590 нм, используя компенсационный раствор.

Содержание суммы гиперацинов в пересчете на гиперин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 125}{m \cdot 870},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения гиперина равен 870.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенная трава зверобоя пятнистого (зверобоя четырехгранного) - *Hypericum maculatum* Crantz (*H. quadrangulum* L.), собранная в период цветения.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сухом сырье должно быть не менее 1.5 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Верхние части стеблей с листьями, цветками, бу-

тонами и недозрелыми плодами. Стебли полые, цилиндрические с четырьмя продольными ребрами. Листья супротивные, сидячие, продолговатые или продолговато-овальные, цельнокрайние длиной до 3.5 см, шириной до 1.4 см. Чашечка сростнолистная, чашелистики продолговато-овальные с притупленной верхушкой. Венчик раздельнолепестной, в 2-3 раза длиннее чашечки. Плод - трехгнездая многосемянная коробочка.

В. Вместителища встречаются редко или отсутствуют.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей не более 50 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13 %.

Общая зола (2.4.16). Не более 8.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 30 мл 50 % (об/об) спирта *Р* помещают в колбу вместимостью 150 мл и нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая. Горячее извлечение фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 100 мл. Ватный тампон помещают в колбу для экстрагирования. Экстракцию повторяют двукратно 50 % (об/об) спиртом *Р* порциями по 30 мл, фильтруя извлечение в ту же мерную колбу. Фильтрат доводят тем же растворителем до объема 150.0 мл, перемешивают.

Раствор сравнения. 50.0 мг СО ГФ РК рутин растворяют в 85 мл 96 % спирта *Р*, нагревая на водяной бане, охлаждают, количественно переносят в колбу и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Компенсационный раствор. К 1 мл испытуемого раствора прибавляют 1 каплю кислоты уксусной разбавленной *Р* и доводят объем раствора 96 % спиртом *Р* до 25.0 мл.

К 1 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл

1 % раствора алюминия хлорида *P* в 96 % спирте *P* и доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре (2.2.25) через 40 мин при длине волны 415 нм, используя компенсационный раствор.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора *СО ГФ РК рутина*.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

*D*₀ - оптическая плотность раствора *СО ГФ РК рутина*;

m - масса навески сырья в граммах;

*m*₀ - масса навески *СО ГФ РК рутина* в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

К

КАЛЕНДУЛЫ ЦВЕТКИ

Calendulae flos

CALENDULA FLOWER

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или резанные полностью распустившиеся цветки культивируемых двудомных разновидностей вида *Calendula officinalis* L.

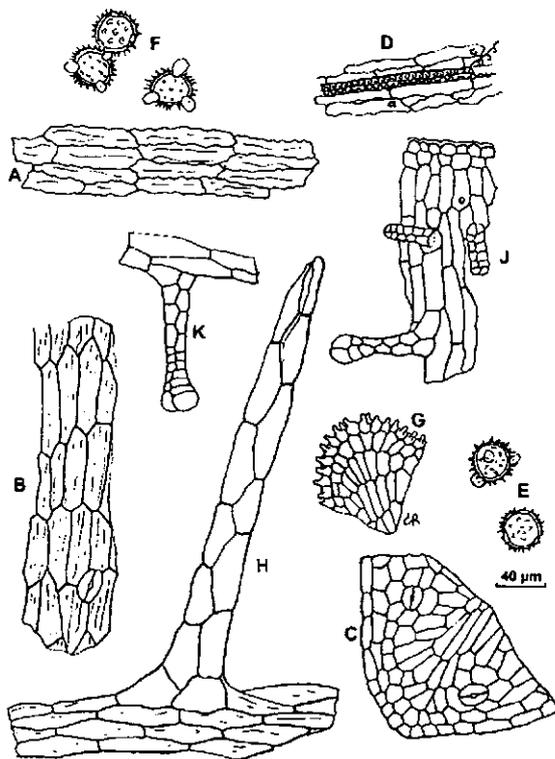
Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464.4) в сухом сырье должно быть не менее 0.4 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Язычковые цветки состоят из желтых или оранжево-желтых язычков, шириной около 3-5 мм и в срединной части около 7 мм с опушенной трехзубчатой верхушкой, частично серповидной трубкой желто-коричневого или оранжево-коричневого цвета с выступающим столбиком, а двураздельное рыльце иногда с частично изогнутой завязью желтовато-коричневого или оранжево-коричневого цвета. Трубчатые цветки длиной около 5 мм состоят из желтых, оранжево-красных или красно-фиолетовых пятилопастных венчиков и желтовато-коричневой или оранжево-коричневой трубки, опушенной в нижней части, в основном с частично изогнутой завязью желтовато-коричневого или оранжево-коричневого цвета.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок желтовато-коричневого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата Р наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты венчика, содержащие капельки светло-желтого масла, некоторые с большими устьицами аномоцитного типа (2.8.3), другие с призмами и очень маленькими друзами кальция оксалата; двухрядные покрывающие трихомы многоклеточные и конические, одно- или двухрядные железистые трихомы на многоклеточной ножке с большой яйцеобразной двухрядной и многоклеточной головкой; сферические пыльцевые зерна диаметром около 40 мкм с остроколючей экзиной и тремя герминальными порами; изредка встречаются рыльца с короткими, луковичеобразными сосочками.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).



А и В. Эпидермис чашечки

С. Фрагменты проводящей ткани с сопутствующими паренхимными клетками, содержащими друзы кальция оксалата

Е и F. Пыльцевые зерна

G. Фрагменты рыльца

H. Покрывающие трихомы (обычно встречаются только фрагменты)

I. Клетки основания венчика и железистые трихомы

Рисунок 1297.-1. Порошок цветков календулы (см. тест В)

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола Р, нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают и фильтруют.

Раствор сравнения. 1.0 мг кислоты кофейной Р, 10 мг кислоты хлорогеновой Р и 2.5 мг рутина Р растворяют в 10 мл метанола Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят в виде полосок 20 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная Р - вода Р - этил-

ацетат *P* (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет около 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С и немедленно опрыскивают сначала раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира *P* в метаноле *P*, затем - раствором 50 г/л макроглола 400 *P* в метаноле *P*. Пластинку сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора сравнения в нижней части должна проявляться зона рутина с желтовато-коричневой флуоресценцией, в средней части - зона кислоты хлорогеновой с ярко-голубой флуоресценцией и в верхней части - зона кислоты кофейной с ярко-голубой флуоресценцией.

На хроматограмме испытуемого раствора должна проявляться желтовато-коричневая флуоресцирующая зона, соответствующая зоне рутина на хроматограмме раствора сравнения, ниже и прямо над ней - зона с желтовато-зеленой флуоресценцией и ярко-голубая флуоресцирующая зона, соответствующая кислоте хлорогеновой на хроматограмме раствора сравнения, зона с желтовато-зеленой и зона с ярко-голубой флуоресценцией, соответствующая кислоте кофейной на хроматограмме раствора сравнения. Допускается присутствие других зон.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Остатков прицветников не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 10.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основной раствор. 0.800 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина *P*, 20 мл ацетона *P* и 7 мл кислоты хлороводородной *P1* помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, затем фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 100 мл. Ватный тампон переносят к остатку в круглодонной колбе и экстрагируют дважды ацетоном *P* порциями по 20 мл, каждый раз проводя кипячение с обратным холодильником в течение 10 мин. Ацетоновый экстракт фильтруют через фильтровальную бумагу в ту же мерную колбу, ополаскивая круглодонную колбу и бумажный фильтр ацетоном *P*, затем объем фильтрата доводят тем же растворителем до 100.0 мл. 20 мл полученного раствора переносят в делительную

воронку, прибавляют 20 мл воды *P* и экстрагируют этилацетатом *P* сначала порцией 15 мл, затем тремя порциями по 10 мл. Объединенные этилацетатные экстракты переносят в делительную воронку, промывают водой *P* двумя порциями по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного *P* и доводят объем раствора этилацетатом *P* до 50.0 мл.

Испытуемый раствор. К 10.0 мл основного раствора прибавляют 1 мл реактива алюминия хлорида *P* и доводят объем раствора 5 % раствором (об/об) кислоты уксусной ледяной *P* в метаноле *P* до 25.0 мл.

Компенсационный раствор. 10 мл основного раствора доводят 5 % раствором (об/об) кислоты уксусной ледяной *P* в метаноле *P* до объема 25.0 мл.

Через 30 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 425 нм, используя компенсационный раствор.

Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 1.25}{m},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения гиперозида равен 500.



ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Корзинок с полностью осыпавшимися язычковыми и трубчатыми цветками (цветоложе с обертками) не более 20 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.



КЕРМЕКА ГМЕЛИНА КОРНЕВИЩА И КОРНИ

Limonium gmelinii rhizoma et radix

LIMONIUM GMELINII RHIZOME AND ROOT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные измельченные корневища и корни *Limonium gmelinii* M.

Содержание дубильных веществ в сухом сырье должно быть не менее 14.0 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Кусочки корневищ и корней длиной не более 5 см и толщиной не более 3 см, плотно деревянистые, узловатые, изогнутые с тонкой корой, плотно прилегающей к древесине. Нерасщепленные части корней округлой формы, снаружи мелко-, гладко-, продольно-морщинистые бурые, волокнистые различных оттенков (сероватые, коричневатые, красноватые и т.п.). На изломе и в продольном сечении кора несколько отстающая темного цвета; древесная часть светлая с кремоватым оттенком, местами с розоватым. На поверхности главного корня разбросаны вдоль оси органа цепочки мелких бородавкообразных образований по 3-7 в каждой цепочке. По бокам главного стержневого корня имеются остатки толстых боковых корней, волокнистых в продольных трещинах. Запах слабый, специфический. Вкус горьковатый, вязущий.

В. На поперечном срезе главного корня видно радиальное строение (беспучковое). Хорошо заметны кора и древесная часть, последняя несколько большего размера. Кора снаружи покрыта многорядным пробковым слоем коричневого цвета, под которым тангентально располагается сплошное кольцо склеридов. Далее располагается слой феллодермы, представляющий собой крупные клетки с тангентально утолщенными стенками. В паренхиме коры и древесины видны многочисленные группы склерид, в коре они толще и крупнее, разбросаны по всему кольцу группами по 3-7 клеток; в древесной части склериды тоньше и мельче, образуют плотно сложенные тяжи по радиусу, группы сосудов в виде механической обкладки вокруг них. Между корой и древесиной слегка заметен двух-, трехрядный камбиальный слой. Четко видны сердцевинные лучи,

продолжающиеся приблизительно до середины коры. Сердцевина занимает относительно малое место, на некоторых участках корня почти отсутствует. В сердцевине встречаются группы склерид, которые выглядят так же, как и в коровой паренхиме.

С. При смачивании среза корня раствором железа(III) хлорида *P*2 появляется черно-синее окрашивание (гидролизуемые дубильные вещества).

Д. При смачивании среза корня 1 % раствором ванилина *P* в кислоте хлороводородной *P* появляется оранжево-красное окрашивание (конденсированные дубильные вещества).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Корневищ и корней, изменивших окраску, и других частей растения не более 1 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Зола общая (2.4.16). Не более 5.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 1.000 г измельченного в порошок сырья (500) (2.9.12) и 100 мл 30 % (об/об) спирта *P* помещают в колбу вместимостью 250 мл, кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр (160) (2.1.2). Проводят повторную экстракцию. Объем полученного фильтрата доводят тем же растворителем до 200.0 мл.

Реактив осаждения. К 1.0 г цинка оксида *P* прибавляют 2.5 г аммония хлорида *P* в 10 мл раствора аммиака концентрированного *P*, перемешивают и доводят объем полученного раствора водой *P* до 100.0 мл.

10 мл испытуемого раствора и 10 мл реактива осаждения помещают в пробирку для центрифугирования, перемешивают стеклянной палочкой, промывают ее 5 мл воды *P*. Через 30 мин смесь центрифугируют в течение 10 мин со скоростью вращения 5000 об/мин. Сливают надосадочную

жидкость, к осадку прибавляют 20 мл 0.25 % раствора аммиака, перемешивают стеклянной палочкой, промывают ее 5 мл того же раствора, центрифугируют и сливают жидкость. Осадок растворяют в 3 мл 30 % раствора *кислоты уксусной Р* и с помощью 80-100 мл *воды Р* количественно переносят в колбу вместимостью 250 мл. Полученный раствор нейтрализуют 25 мл 5 % раствора *натрия гидрокарбоната Р* и титруют 0.01 М раствором *натрия эдетата Р* до желтого окрашивания (индикатор -

0.1 % раствор *ксиленолового оранжевого Р*).

1 мл 0.01 М раствора *натрия эдетата Р* соответствует 1.3 мг танина.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Л

ЛИПЫ ЦВЕТКИ

Tiliae flos

LIME FLOWER

Высушенные цельные соцветия *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia vulgaris* Heyne или их смесь.

СВОЙСТВА

Слабый ароматный запах.

Слегка сладкие и слизистые на вкус.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Соцветие желтовато-зеленое. Общий цветонос соцветия сросшийся с центральной жилкой прицветника почти до половины его длины, прицветник продолговато-эллиптической формы, пленчатый, желтовато-зеленый, почти голый. Соцветие обычно состоит из 2-7 цветков, иногда - из 16. Чашелистики легко отделяются от цветоложа; длина чашелистиков до 6 мм, их наружная поверхность обычно голая, внутренняя поверхность и края густо опушены. Пять яйцевидных тонких лепестков желтовато-белого цвета длиной до 8 мм с тонким жилкованием, лишь края их изредка покрыты одиночными трихомами. Многочисленные тычинки свободные и обычно сросшиеся в пять пучков. Пестик с верхней завязью и пятилопастным рыльцем.

В. Разделяют соцветия на отдельные части. При рассмотрении под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: клетки нижней поверхности прицветника с прямыми или слегка извилистыми антиклинальными стенками и устьицами аномоцитного типа (2.8.3); отдельные клетки мезофилла содержат мелкие друзы кальция оксалата; в паренхиме чашелистиков, особенно возле жилок, обнаруживаются многочисленные клетки со слизью и клетки с мелкими друзами кальция оксалата; в эпидермисе нижней поверхности чашелистиков обнаруживаются покровные трихомы согнутые, толстостенные, одноклеточные или звездчатые, состоящие из пяти клеток; клетки эпидермиса лепестков имеют прямые антиклинальные стенки со складчатой кутикулой, без устьиц; в паренхиме лепестков обнаруживаются мелкие друзы кальция оксалата, особенно в их заостренной части, и клетки, содержащие слизь; пыльцевые зерна диаметром около 30-40 мкм

с тремя проростковыми порами и мелко зернистой экзиной; завязь голая или густо покрыта трихомами, часто очень закрученными, одноклеточными или звездчатыми из 2-4 лучей.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 1.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 10 мл метанола *P* нагревают при встряхивании на водяной бане при температуре 65 °С в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют.

Раствор сравнения. 2.0 мг кислоты кофейной *P*, 5 мг гиперозида *P* и 5 мг рутина *P* растворяют в 10 мл метанола *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - вода *P* - метилэтилкетон *P* - этилацетат *P* (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С. Теплую пластинку сначала опрыскивают раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира *P* в метаноле *P*, а затем - раствором 50 г/л макрогола 400 *P* в метаноле *P*, сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

На хроматограмме раствора сравнения в порядке увеличения значений R_f должны проявляться зоны с желтовато-оранжевой или коричневатой-оранжевой флуоресценцией, соответствующие рутину и гиперозиду, и зона с зеленовато-синей флуоресценцией, соответствующая кислоте кофейной.

На хроматограмме испытуемого раствора должна проявляться основная зона с коричневатой-желтой или оранжевой флуоресценцией, расположенная выше зоны гиперозида на хроматограмме раствора сравнения. При дневном свете данная зона обнаруживается отдельно от других зон как основная зона. На уровне зоны рутина также должна проявляться зона с коричневатой-желтой флуоресценцией. Ниже этой зоны могут проявляться две зоны с желтой флуоресценцией. Между зонами рутина и гиперозида должны проявляться зоны с оранжевой и желтой флуоресценцией, а между зонами гиперозида и кислоты кофейной - около пяти зон с желтой или оранжевой флуоресценцией. Непосредственно под зоной кислоты кофейной должна проявляться зона с синей флуоресценцией.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Не более 2 %. Сырье не должно содержать соцветий с прицветником, имеющим на нижней поверхности 5-8 лучевые звездчатые волоски, и цветков, имеющих двойной венчик из-за превращения пяти тычинок в лепестковидные стаминодии, с нелопастным, а также незубчатым рыльцем пестика. Шестилепестковые цветки могут встречаться лишь изредка (*Tilia americana* L., *Tilia tomentosa* Moench). Определение проводят из 30 г сырья.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 8.0 %.



ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и по-

темневших соцветий не более 4 %; других органов (листьев и побегов) не более 1 %; полностью отцветших соцветий с плодами не более 2 %; осыпи отдельных цветков или соцветий без прицветников не более 15 %; органической примеси не более 0.3 %; минеральной примеси не более 0.1 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

М



МОЛОЧАЙ ДЖУНГАРСКИЙ

Euphorbia soongaricae Boss. herba

EUPHORBIA

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или частично измельченные стебли с листьями, цветками и плодами *Euphorbia soongarica* Boss.

Содержание дубильных веществ в сухом сырье должно быть не менее 5.0 %.

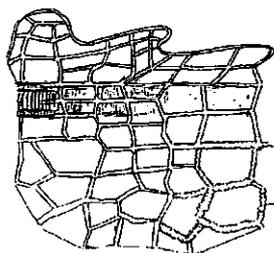
ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли ветвистые, голые, слегка ребристые, деревянистые от буровато-зеленого до светло-коричневого цвета. Листья очередные, короткочерешковые, ланцетовидные с клиновидным основанием и одной главной жилкой со слегка пильчатым краем длиной до 9 см и шириной до 1.5 см светло-зеленого цвета, голые. Цветки мелкие желтого цвета, собраны в верхушечные, одиночные зонтиковидные соцветия. Окраска чашелистиков желто-зеленая, срединных цветков - буровато-желтая. Плод представляет собой трехгнездную, сухую, вскрывающуюся коробочку диаметром до 15 мм и высотой до 7 мм буро-зеленого цвета.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны многоугольные клетки эпидермиса с четковидными утолщениями клеточных стенок, стенки нижнего эпидермиса более извилистые, все жилки сопровождаются млечниками, устьица окружены 3-5 клетками. Губчатая ткань образует крупные межклетники (имеет характер аэренхимы) (см. Рис. 1).

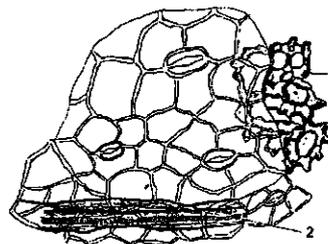
Поперечный разрез стебля имеет характерное строение, в клетках паренхимы коры многочисленные клетки с млечным соком и группы лубяных волокон, древесина имеет лучистое строение (см. Рис.2).

С. При смачивании среза стебля 1 % раствором железа(III) хлорида *P* появляется черно-синее окрашивание (дубильные вещества).



А - верхний эпидермис

1 - четковидные утолщения клеточных стенок эпидермиса



В - нижний эпидермис

1 - губчатая ткань; 2 - млечники

Рисунок 1. Поверхностный препарат листа

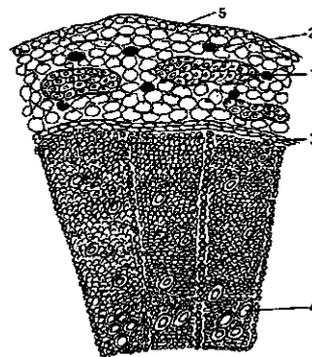


Рисунок 2. Поперечный разрез стебля

1 - лубяные волокна; 2 - клетки с млечным соком; 3 - камбий; 4 - сосуды; 5 - клетки эпидермиса

Д. 1 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) кипятят с 10 мл воды *P* в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют. К 3 мл полученного фильтрата прибавляют несколько кристаллов натрия нитрата *P* и 0.2 мл кислоты хлороводородной разбавленной *P*; появляется быстро темнеющее темно-красное окрашивание (эллаготанины).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и потемневших частей растения не более 3 %; органической примеси не более 2 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 10.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 10.0 %.

Микробиологическая чистота (5.4.1). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 2.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 50 мл кипящей воды *P* помещают в колбу вместимостью 250 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин при периодическом перемешивании, охлаждают и фильтруют через ватный тампон. Проводят повторную экстракцию до отрицательной реакции с 1 % раствором *железа(III) хлорида P*. Полученные фильтраты объединяют, доводят водой *P* до объема 250.0 мл. 25 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 750 мл воды *P*, 25 мл 0.25 % раствора индигокармина *P* и титруют при постоянном перемешивании 0.02 *M* раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Рассчитывают содержание дубильных веществ в пересчете на танин в сухом сырье в процентах.

1 мл 0.02 *M* раствора калия перманганата соответствует 4.157 мг дубильных веществ в пересчете на танин.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

МЯТЫ ЛИСТЬЯ

Menthae piperitae folium

PEPPERMINT LEAF

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или резаные листья *Mentha piperita* L.

Содержание эфирного масла в сухом цельном сырье должно быть не менее 12 мл/кг, в сухом резаном сырье - не менее 9 мл/кг.

СВОЙСТВА

Характерный сильный запах.

Характерный ароматный вкус.

Листья мяты зеленого или коричневатозеленого цвета, у некоторых разновидностей с коричневатофиолетовыми жилками. Черешки зеленого или коричневатофиолетового цвета.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Лист цельный, частично измельченный или резаный, тонкий, ломкий и часто сморщенный; цельный лист длиной 3-9 см и шириной 1-3 см. Пластинка овальная или ланцетная, верхушка заостренная, край остро зубчатый, основание асимметричное. Жилкование перистое, выступающее на нижней поверхности, с боковыми жилками, отходящими от средней жилки под углом около 45 °. Нижняя поверхность слабо опушена, эфиромасличные железки видны при увеличении (6x) как яркие желтоватые точки. Черешок бороздчатый, обычно диаметром до 1 мм и длиной 0.5 -1 см.

B. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок коричневатозеленого цвета. При рассмотрении под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты тканей листа - клетки эпидермиса с извилистыми стенками и складчатой кутикулой над жилками и устьица диацитного типа (2.8.3) преимущественно в нижнем эпидермисе; фрагменты эпидермиса у края пластинки из изодиаметрических клеток с прямыми отчетливо четковидными и пористыми антиклинальными стенками; покровные трихомы короткие, конические, одноклеточные или двухклеточные, или удлиненные, однорядные из 3-8 клеток со складчатой кутикулой; железистые трихомы 2 типов: (a) головчатые железистые трихомы на одноклеточной ножке с маленькой округлой одноклеточной головкой диаметром 15-25 мкм; (b) эфиромасличные железки на одноклеточной ножке с увеличенной овальной головкой диаметром 55-70 мкм, состоящей из 8 радиально

расположенных клеток; фрагменты дорсовентрального мезофилла с одним палисадным слоем и 4-6 слоями губчатой паренхимы; желтоватые кристаллы ментола под кутикулой эфиромасличных железок. Кристаллы кальция оксалата отсутствуют.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 0.2 г свежемельченного в порошок сырья прибавляют 2 мл метилхлорида *P*, встряхивают в течение нескольких минут, фильтруют и упаривают досуха при температуре около 40 °С. Полученный остаток растворяют в 0.1 мл толуола *P*.

Раствор сравнения. 50 мг ментола *P*, 20 мкл цинеола *P*, 10 мг тимола *P* и 10 мкл метилацетата *P* растворяют в толуоле *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

На линию старта *ТСХ* пластинки со слоем силикагеля GF_{254} *P* наносят в виде полосок 20 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат *P* - толуол *P* (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна проявляться яркая флуоресцирующая зона непосредственно ниже зоны тимола на хроматограмме раствора сравнения (карвон, пулегон).

Пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, нагревают в течение 5-10 мин при температуре 100-105 °С и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора сравнения в нижней трети ее части должны проявляться в порядке увеличения значений R_f зоны интенсивно синего или фиолетового цвета (ментол); фиолетово-синяя или коричневая (цинеол); розового цвета (тимол); синевато-фиолетового цвета (метилацетат). На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зона, соответствующая ментолу (наиболее интенсивная) и зона слабой интенсивности, соответствующая цинеолу; возможно проявление светлорозовой или синевато-серой, или серовато-зеленой зон с R_f , значение которых находятся между значениями R_f зон цинеола и тимола на хроматограмме раствора сравнения (карвон, пулегон, изоментон). В средней части хроматограммы должны проявляться синевато-фиолетовая зона (метилацетат) и непосредственно под ней зеленовато-синяя зона (ментон), а возле фронта растворителей - интенсивная красновато-фиолетовая зона (углеводороды). Допускается присутствие дополнительных менее интенсивных зон.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Черешков диаметром не больше 1.5 мм не более 5 %; посторонних частиц не более 2 %; листьев с коричневыми пятнами, вызванными поражением *Puccinia menthae*, не более 8 %. Определение проводят из 10 г сырья.

Вода (2.2.13). Не более 110 мл/кг, определение проводят из 20.0 г сырья.

Общая зола (2.4.16). Не более 15.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.5 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12).

20.0 г измельченного сырья и 200 мл воды *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл. В градуированную трубку наливают 0.5 мл ксилола *P*. Дистилляцию проводят со скоростью 3-4 мл/мин в течение 2 ч.



ИСПЫТАНИЯ

Допускается использование сырья со следующими регламентируемыми нормами.

Посторонние примеси (2.8.2). Почерневших листьев не более 5 %; стеблей не более 10 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 6.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

П



ПИОНА УКЛОНЯЮЩЕГОСЯ КОРНЕВИЩА И КОРНИ

Raeoniae anomalae rhizoma et radix

PEONY ANOMALOUS RHIZOME AND ROOT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или фрагментированные корневища и корни *Raeoniae anomalae* P., собранные в фазу цветения и плодоношения.

Содержание суммы иридоидов в пересчете на пео-нифлорин в сухом сырье должно быть не менее 0.03 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Куски корневищ и корней различной формы длиной 1-9 см, толщиной 1.0-3.5 см. Снаружи темно-коричневые или желтовато-бурые, продольно морщинистые. Излом неровный, беловато-желтоватый, по краю лиловый. На поперечном разрезе или изломе видны: снаружи тонкий слой перидермы, белый слой коры, резко выступающие желтоватые клиновидные участки древесины и светлые сердцевинные лучи. Запах сильный, своеобразный (метилсалицилат). Вкус сладковато-жгучий, слегка вяжущий.

В. При рассмотрении поперечного среза тонкого корня видно, что покровная ткань - пробка, клетки паренхимы наружной коры округлые, слегка тангентально вытянутые, внутренней коры - округлые и более мелкие. Камбий выражен слабо. Ксилема представлена двумя крупными участками, разделенными двумя многорядными сердцевинными лучами, и состоит из сосудов, трахеид и древесной паренхимы. В более толстых корнях во вторичной древесине имеются дополнительные многорядные сердцевинные лучи. В сердцевине встречаются многочисленные одиночные сосуды. Паренхимные клетки коры и сердцевинных лучей заполнены крахмальными зёрнами простыми, иногда двух-трехсложными с трещинами, округлой или овальной, часто неправильной формы, размером 2-24 мкм. Часто встречаются друзы кальция оксалата с острыми и притупленными концами.

С. 0.5 г измельченного в порошок сырья (500)(2.9.12)

и 5 мл 96 % спирта P нагревают в колбе на водяной бане в течение 10 мин, затем фильтруют. К 4-5 каплям фильтрата прибавляют 2 мл кислоты серной P, перемешивают, охлаждают и по каплям при встряхивании прибавляют 10 % раствор натрия нитрата P; появляется изменяющаяся во времени окраска - сначала оранжево-желтая, переходящая в оранжево-красную, затем в кроваво-красную с зеленым отливом и в конце - в смородиново-красную (производные кислот салициловой и *p*-оксибензойной).

К 4-5 каплям фильтрата прибавляют 1-2 мл кислоты серной P, нагревают до 100 °С, охлаждают, прибавляют 2-3 капли 0.5 % раствора аммония ванадата P в кислоте серной P; появляется индигосиняя, вскоре исчезающая окраска (производные кислот салициловой и *p*-оксибензойной).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Корневищ с остатками стеблей длиной до 3 см не более 10 %; органической примеси не более 0.5 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355)(2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Зола общая (2.4.16). Не более 10.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 2.000 г измельченного в порошок сырья (500)(2.9.12) и 25 мл 50 % (об/об) спирта P помещают в колбу вместимостью 100 мл, настаивают, периодически помешивая, при комнатной температуре в течение 20 мин и фильтруют. Фильтрат доводят тем же растворителем до объема 25.0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 5 мл воды P и 10 мл 1 М кислоты хлороводородной P помещают в колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 1 % раствором железа(III) хлорида P в 0.1 М кислоте

хлороводородной P до 25.0 мл и перемешивают.

10 мл испытуемого раствора пропускают через стеклянную колонку диаметром 10 мм, заполненную 2 г алюминия оксида основного P . К 5 мл элюата прибавляют 5 мл раствора гидроксилamina щелочного P , смесь оставляют на 20 мин, добавляют 10 мл 1 M кислоты хлороводородной P , 5 мл 1 % раствора железа(III) хлорида в 0.1 M кислоте хлороводородной P и измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 512 нм.

Содержание иридоидов в пересчете на пеонифлорин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 2.5 \cdot 100}{16.2 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где
 D - оптическая плотность испытуемого раствора;
 m - масса навески сырья в граммах;
 W - потеря в массе при высушивании в процентах.

Удельный показатель поглощения пеонифлорина равен 16.2.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.



ПОЛЫНЬ БЕЛОВАТАЯ

Artemisia leucodes Schrenk herba

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные или частично измельченные олиственные верхушки цветonoсных стеблей *Artemisia leucodes* Schrenk, собранные в начале цветения.

Содержание леукомизина ($C_{15}H_{18}O_3$; M , 246.3) в сухом сырье должно быть не менее 0.05 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебель одиночный почти от основания ветвящийся, ветви прямые, косо вверх направленные; нижние стеблевые листья черешковые, округлые длиной 3-7 см и шириной 2.4-4 см; листовая пластинка до основания рассечена на три глубокоперисто-

раздельные доли, конечные листовые доли ланцетные. Стеблевые и верхние прицветные листья простые, линейно-ланцетные. Метелка рыхлая с длинными косо вверх направленными веточками, на которых поодиночно или группами по две-три штуки расположены сидячие, направленные вверх корзинки яйцевидно-продолговатой формы длиной 5-7 мм. Соцветие - корзинка, форма конусовидная, продолговатая длиной 5-6 мм и диаметром 2.5-3 мм. Обертка корзинок четырехрядная, наружные листочки короче внутренних, широко треугольные или яйцевидные, внутренние - эллиптические или продолговатые; по краю листочки обертки пленчато-окаймленные, в центре - травянистые. Цветки обоопольные, корзинка малоцветковая (3-5 штук). Листочки обертки четырехрядные, беловато-опушенные с оттопыренными волосками; наружные листочки широко треугольные или яйцевидные, внутренние - эллиптические или продолговатые, по краю пленчато-окаймленные. Венчик трубчатый, узко-цилиндрический желтого цвета.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны прозенхимные толстостенные клетки верхнего и нижнего эпидермиса; на верхней стороне они более вытянутые, на нижней - более мелкие (см. Рис. 1). Обе стороны покрыты густым войлочным опушением из простых трихом. Устьица аномоцитного типа (2.8.3) хаотично разбросаны, на нижней стороне их больше. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса прозенхимные, толстостенные, на верхней стороне более вытянутые, на нижней мельче по размеру. Эфиромасличные железки округло-эллиптической формы, восьмиклеточные с поперечной перегородкой.

Эпидермис венчика цветка в основании состоит из округлых мелких клеток, которые при продвижении к верху разрастаются, удлинняются, веерообразно расходясь от центра к бокам; по краю хорошо просматривается войлочное опушение. По поверхности разбросаны многочисленные эфиромасличные железки (см. Рис. 2).

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27)

Испытуемый раствор. К 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 50 мл 96 % спирта P , нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане при температуре 50-60 °С в течение 10 мин и охлаждают. Полученный экстракт фильтруют через ватный тампон. Экстракцию повторяют три раза. Объединенные экстракты упаривают до густой массы в вакууме. Остаток растворяют в 20 мл 96 % спирта P , приливают 10 мл воды P , предварительно нагретой до 70 °С, перемешивают и фильтруют.

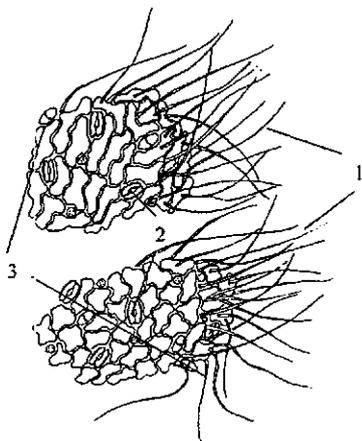


Рисунок 1. Препарат листа с поверхности

1 - простые трихомы; 2 - устьица;
3 - эфиромасличные железки

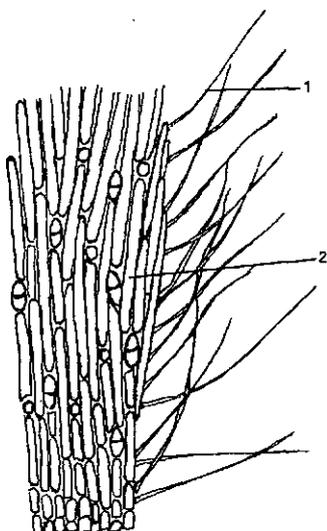


Рисунок 2. Венчик цветка

1 - простые трихомы; 2 - эфиромасличные железки

Раствор сравнения. 10 мг СО ГФ РК леукомизина растворяют в 10 мл 96 % спирта Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей петролейный эфир Р - этилацетат Р (1:1). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, погружают на 10 с в насыщенный раствор калия перманганата Р, промывают водой, сушат на воздухе и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, расположенного на уровне леукомизина на хроматограмме раствора сравнения,

допускаются дополнительные пятна с буровато-коричневой окраской.

Д. К 10 мг экстракта, полученного при приготовлении испытуемого раствора, прибавляют 1 каплю 1 % раствора ванилина Р в кислоте серной Р; через 3-5 мин появляется красно-фиолетовое окрашивание (терпеноиды).

Е. 10 мг экстракта, полученного при приготовлении испытуемого раствора, растворяют в 1 мл 96 % спирта Р, прибавляют 1 мл гидроксилamina раствора щелочного Р, встряхивают, через 5 мин прибавляют 3-4 капли кислоты хлороводородной Р и 3-4 капли спиртового раствора железа(III) хлорида Р; появляется фиолетовое окрашивание (сесквитерпеновые лактоны).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и почерневших частей растения не более 2 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья сушат в при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 12.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.7). Не более 3.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание леукомизина методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 1.000 г измельченного в порошок сырья (180) (2.1.4) и 30 мл 96 % спирта Р помещают в круглодонную колбу вместимостью 50 мл и нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Экстракцию проводят дважды, каждый раз прибавляя к сырью по 30 мл 96 % спирта Р. Объединенные спиртовые извлечения упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в подвижной фазе, затем количественно переносят в мерную колбу и доводят объем раствора подвижной фазой до 25.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 25.0 мл, затем фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

Раствор сравнения. 2.0 мг СО ГФ РК леукомизина растворяют в 10 мл подвижной фазы при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем полученного раствора подвижной фазой до 25.0 мл, затем фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.15 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм (например, Zorbax СВ С 18);
- подвижная фаза: метанол Р - вода Р (50:50);
- скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин;
- детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику леукомизина, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика леукомизина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание леукомизина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot (100 - W)}$$

где

S_1 - среднее значение площадей пиков леукомизина, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 - среднее значение площадей пиков леукомизина, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

m_0 - масса навески СО ГФ РК леукомизина в граммах;

m_1 - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

Содержание $C_{15}H_{18}O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{15}H_{18}O_3$ в СО ГФ РК леукомизина.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.



ПОЛЫНЬ ГЛАДКАЯ

Artemisia glabella Kar. et Kir. herba

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или частично измельченные олиственные верхушки цветonoсных стеблей *Artemisia glabella* Kar. et Kir.

Содержание арглабина ($C_{15}H_{18}O_3$; M_r 246.3) в сухом сырье должно быть не менее 0.5 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Цельные или частично измельченные облиственные верхушки цветonoсных стеблей длиной не более 25 см, не содержащие грубых частей. Корзинки почти шаровидные на коротких цветоножках диаметром 2.5-4.5 мм, отклоненные, собранные в широкую, густо облиственную метелку с короткими косо вверх направленными боковыми веточками. Снаружи корзинки покрыты оберткой из рассеянно-пушистых листочков, внутренние листочки эллиптические, тупые, пленчатые, наружные - продолговатые, почти одинаковой длины с внутренними листочками. Краевые пестичные цветки немногочисленные с узкотрубчатым венчиком, дисковые цветки многочисленные с трубчатым венчиком, цветоложе голое. Листья, за исключением прицветных, короткочерешковые, при основании с леристыми ушками, в очертании яйцевидные, длиной 4-8 мм и шириной 2-5 мм, ямчато-железистые, рассеянно-железистые, рассеянно опушенные с прилегающими волосками, дважды перисторассеченные на линейно-продолговатые дольки второго порядка, цельные кверху немного расширенные и тупо заостренные. Цвет стеблей, листьев и цветков зеленый, запах сильный, ароматный и своеобразный, вкус горький.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки верхнего эпидермиса с извилистыми стенками, нижнего - с вытянутыми, прямыми стенками. Устьица с обеих сторон листа аномоцитного типа (2.8.3). На обеих сторонах листа расположены овальные эфиромасличные железки с поперечной перегородкой. В разрезе железки состоят из шести выделительных клеток, расположенных в два ряда и три яруса. Изредка встречаются железистые трихомы Т-образной формы с короткой одноклеточной ножкой (см. Рис. 1).

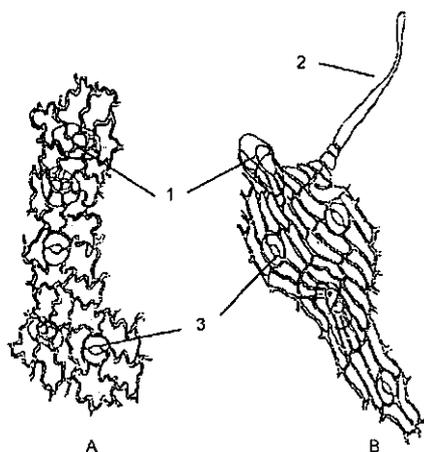


Рисунок 1. Препарат с поверхности

А - верхний эпидермис В - нижний эпидермис
1 - эфиромасличные железы; 2 - простые трихомы; 3 - устьица

На поперечном срезе лист имеет изолатеральное строение: мезофилл состоит из губчатой и палисадной паренхимы; пучок коллатеральный закрытого типа (см. Рис. 2).

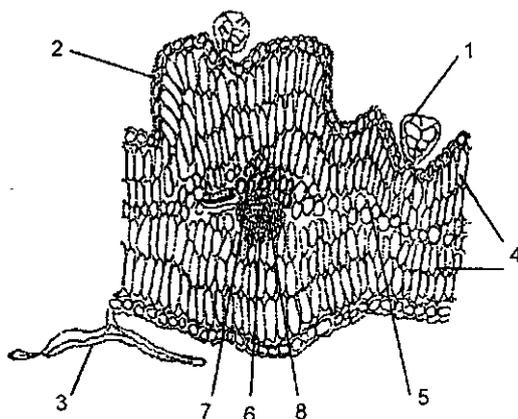


Рисунок 2. Поперечный срез листа

1 - эфиромасличные железы; 2 - эпидермис; 3 - двуконечные Т-образные трихомы; 4 - палисадная паренхима; 5 - губчатая паренхима; 6 - флоэма проводящего пучка; 7 - ксилема проводящего пучка; 8 - механическая обкладка

На поперечном срезе стебель имеет пучковое строение (см. Рис. 3).

Клетки эпидермиса вытянутые, толстостенные. Эндодерма выражена, проводящие пучки открытые, коллатерального типа, бобовидные, расположены кольцом, ориентированы к периферии стебля флоэмой и к центру ксилемой; окружены тяжами из лубяных волокон; сердцевинная паренхима состоит из крупных, рыхло расположенных клеток.

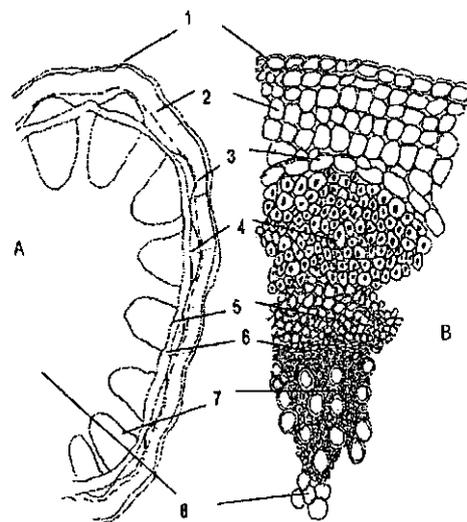


Рисунок 3. Поперечный срез стебля

А - общая схема В - фрагмент поперечного среза стебля
1 - эпидермис; 2 - паренхимные клетки; 3 - эндодерма; 4 - лубяные волокна; 5 - флоэма; 6 - камбий; 7 - ксилема; 8 - сердцевина

На поверхности обоеполых пестичных цветков, а также на листочках обертки располагаются многочисленные эфиромасличные железы. Вдоль центральной жилки листочка обертки и в местах прикрепления цветков на цветоложе проходят сизогенные вместилища (см. Рис. 4).

С. Тонкослойная хроматография [2.2.27].

Испытуемый раствор. К 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 20 мл хлороформа Р, нагревают до кипения в колбе с обратным холодильником на водяной бане, охлаждают и фильтруют. Фильтрат упаривают досуха в вакууме. 10 мг сухого остатка растворяют в 1 мл 96 % спирта Р.

Раствор сравнения. 25 мг арглабина растворяют в 20 мл 96 % спирта Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей гексан Р - этилацетат Р (30:10). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают насыщенным раствором калия перманганата Р и просматривают при дневном свете. На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, соответствующего арглабину на хроматограмме раствора сравнения, допускаются дополнительные пятна с буровато-коричневой окраской.

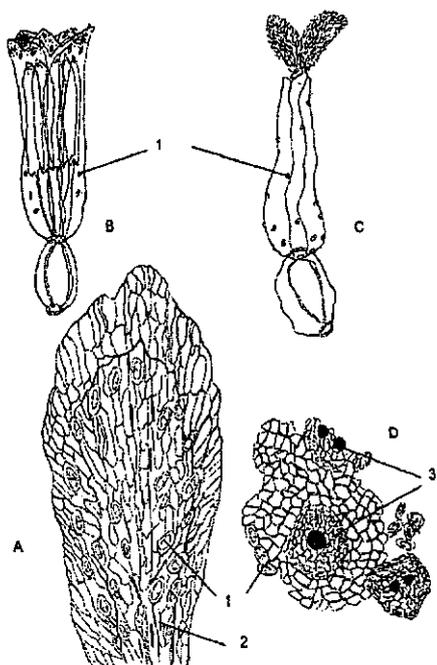


Рисунок 4. Внешний вид листочка обертки, цветков и цветоложа

- A - наружный листочек обертки C - пестичный цветок
 B - обоеполый цветок D - цветоложе
 1 - эфиромасличные железы; 2 - схизогенные вместилища;
 3 - место прикрепления цветка

D. К 10 мг полученного сухого остатка прибавляют 1 каплю 1 % раствора ванилина *P* в кислоте серной *P*; через 3-5 мин появляется красновато-фиолетовое окрашивание (терпеноиды).

E. 10 мг полученного сухого остатка растворяют в 1 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina *P*, встряхивают, через 5 мин добавляют 3-5 капель кислоты хлороводородной *P* и 3-4 капли 1 % (м/об) спиртового раствора железа(III) хлорида *P*; появляется фиолетовое окрашивание (сесквитерпеновые лактоны).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и почерневших частей растения не более 3 %; органической примеси не более 2 %; минеральной примеси не более 1.5 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья сушат при температуре 105 °C в течение 2 ч.

Зола общая (2.4.16). Не более 13.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.5 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 5.000 г измельченного в порошок сырья (180) (2.1.4), 50 мл хлороформа *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре кипения хлороформа в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Экстракцию повторяют трижды хлороформом *P* порциями по 50 мл. Объединенные хлороформные извлечения упаривают в вакууме до 1/3 их первоначального объема и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. 2 мл полученного раствора вносят в колонку со слоем 3 г алюминия оксида *P*, затем колонку промывают 30 мл хлороформа *P*. Полученный элюат упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 5 мл ацетонитрила *P*, фильтруют через мембранный фильтр «Millipore» в мерную колбу и доводят объем полученного фильтрата тем же растворителем до 25.0 мл.

Раствор сравнения. 10.0 мг СО ГФ РК арглабина растворяют в 10 мл ацетонитрила *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом *P* до объема 25.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка из нержавеющей стали размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм (например, Nucleosil C 18);
- подвижная фаза: ацетонитрил *P* - вода *P* (70:30);
- скорость подвижной фазы 0.4 мл/мин;
- детектирование при длине волны 230 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику арглабина, составляет не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика арглабина, составляет не более 2.0 %.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание арглабина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot (100 - W)},$$

где

S_1 - среднее значение площадей пиков арглабина, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 - среднее значение площадей пиков арглабина, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

m_0 - масса навески *СО ГФ РК арглабина* в граммах;

m_1 - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

Содержание $C_{15}H_{18}O_3$ рассчитывают с учетом содержания $C_{15}H_{18}O_3$ в *СО ГФ РК арглабина*.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

ПОЛЫНЬ ГОРЬКАЯ

Absinthii herba

WORMWOOD

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные или резаные листья, или облиственные цветоносные верхушки *Artemisia absinthium* L.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 2 мл/кг.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Листья сероватые или зеленоватые, густо войлочно-опушенные с обеих сторон. Нижние листья длинночерешковые в очертании треугольно-округлые с дважды-трижды перисторассеченными листовыми пластинами с округлыми или ланцетовидными сегментами. Стеблевые листья менее сегментированы, прицветные листья ланцетовидные. Цветоносный стебель зеленовато-серый, опушенный, в диаметре до 2.5 мм, обычно с пятью продольными бороздками.

Раскидистые пазушные метелки расположены на уровне от ланцетовидных до слегка перисторассеченных листьев; соцветие в виде корзинок шаровидной или полусферической формы диаметром 2-4 мм, покрытыми опушенными обертками; наруж-

ные прицветники линейные, внутренние - овальные, у кончиков верхушки с тупыми краями; цветоножке покрыто длинными до 1 мм и более чешуйчатыми пленками, многочисленные желтые трубчатые цветки обоеполые длиной около 2 мм и несколько желтых краевых цветков.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленовато-серого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: многочисленные Т-образные трихомы на коротких, состоящих из одной-пяти маленьких клеток с перпендикулярно расположенной очень длинной, извилистой, замыкающей клеткой с заостренными концами; фрагменты эпидермиса с извилистыми или волнистыми клеточными стенками, устьицами аномоцитного типа (2.8.3) и железками на короткой двуслойной двухклеточной ножке и расположенной в два ряда двух-четырёхклеточной головкой; фрагменты трубчатых и краевых цветков, некоторые из которых содержат мелкие друзы кальция оксалата; многочисленные трихомы, каждая из которых имеет одноклеточную ножку и очень длинную цилиндрическую, тонкостенную концевую клетку длиной около 1-1.5 мм; шаровидные пыльцевые зерна диаметром около 30 мкм с тремя порами и сильно бугорчатой экзиной; группы волокон, маленькие сосуды со спиральным или кольцевым утолщением, более крупные сосуды с окаймленными порами; стеблевая паренхима с утолщенными и пористыми клетками.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 2 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 50 мл кипящей воды *P*, оставляют на 5 мин, встряхивая колбу несколько раз, охлаждают, добавляют 5 мл 100 г/л раствора свинца ацетата *P*, перемешивают и фильтруют. Колбу и остаток на фильтре промывают 20 мл воды *P*. Фильтрат встряхивают с 50 мл метилхлорида *P*, отделяют органический слой, сушат его над слоем натрия сульфата безводного *P*, фильтруют и упаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 0.5 мл 96 % спирта *P*.

Раствор сравнения. 2 мг метилового красного *P* и 2 мг резорцина *P* растворяют в 10.0 мл метанола *P*.

На линию старта *ТСХ* пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей ацетон *P* - кислота уксусная ледяная *P* - толуол *P* - метилхлорид *P* (10:10:30:50). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают смесью растворителей ангидрид ук-

сусный R - раствор кислоты серной R и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора должна проявиться голубая зона, соответствующая артабсину и расположенная выше красной зоны, соответствующей метиловому красному на хроматограмме раствора сравнения. Затем хроматограмму нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5 мин и просматривают при дневном свете. На середине трети хроматограммы раствора сравнения должна проявиться красная зона, соответствующая метиловому красному, а ниже - светло-розовая зона, соответствующая резорцину. На хроматограмме испытуемого раствора должна проявиться интенсивно красная или коричнево-красная зона, соответствующая абсинтину с таким же значением R_f , что и у зоны, соответствующей резорцину на хроматограмме раствора сравнения. Интенсивность других видимых зон должна быть меньше интенсивности зоны, соответствующей абсинтину.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей диаметром больше 4 мм не более 5 %, других посторонних примесей не более 2 %.

Показатель горечи (2.8.15). Не менее 10 000.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Зола общая (2.4.16). Не более 12.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 1.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12). 50.0 г резаного сырья и 500 мл воды R помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл. В градуированную трубку наливают 0.5 мл ксилола R . Дистилляцию проводят со скоростью 2-3 мл/мин не менее 3 ч.



Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

ПУСТЫРНИК

Leonuri cardiacaе herba

MOTHERWORT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или резаные надземные части *Leonurus cardiaca* L., собранные во время цветения.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464.40) в сухом сырье должно быть не менее 0.2 %.

А. Части стеблей опушенные, продольнобороздчатые, четырехгранные, полые, толщиной около 10 мм с накрест супротивными черешковыми листьями, в пазухах верхних листьев от 6 до 12 маленьких цветков, собранных в сидячие полукольца и образующих длинный облиственный колос. Нижние листья яйцевидно-округлые, 3-5-, реже 7-лопастные, лопасти неправильно зубчатые. Верхние листья цельные или трехлопастные, ланцетовидные с пильчатым краем и клиновидным основанием. Верхняя поверхность листьев зеленая, с редкими волосками, нижняя поверхность бледнее, густо опушена, с пальчатосетчатым выступающим жилкованием. Цветки имеют воронковидную чашечку длиной 3-5 мм с пятью жесткими, отогнутыми назад зубцами; венчик двугубый, верхняя губа розового цвета и опушена на наружной поверхности, нижняя губа белого цвета с пурпурными пятнами; густо опушенных тычинок 4.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата R наблюдаются следующие диагностические признаки: фрагменты пластинки листа с однослойным палисадным мезофиллом, вытянутым почти до центра, и свободно расположенной губчатой паренхимой; фрагменты эпидермиса листа; клетки верхнего эпидермиса с прямыми антиклинальными стенками и складчатой кутикулой; клетки нижнего эпидермиса с извилистыми антиклинальными стенками; устьица диацитного типа (2.8.3) более многочисленные на нижней поверхности; железистые

стые трихомы с короткой одноклеточной ножкой и шаровидной головкой, состоящей из 8 иногда 16 клеток, или с одноклеточной головкой; покровные трихомы конические, однорядные, длиной около 300 мкм, иногда 1500 мкм, состоят из 2-8 клеток с небольшими расширениями в местах соединения клеток, с бородавчатой или складчатой кутикулой; фрагменты чашечки содержат мелкие друзы кальция оксалата; шаровидные пыльцевые зерна диаметром 25-30 мкм, с тремя порами, тремя бороздками и гладкой экзиной; толстостенные одревесневшие волокна, спиральные и кольчатые сосуды стебля; иногда коричневые фрагменты околоплодника с одиночными кристаллами кальция оксалата.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 0.5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 5 мл метанола Р, нагревают при перемешивании на водяной бане при температуре 65 °С в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют.

Раствор сравнения. 5 мг нафтолового желтого S Р и 2.0 мг каталпола Р растворяют в 5.0 мл метанола Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят в виде полосок по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная Р - вода Р - этилацетат Р (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида Р2, используя 5 мл на пластинку площадью 200 мм², нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться дополнительные слабые серовато-синие зоны.

Верхняя часть пластинки	
	широкая белая зона
	серовато-синяя зона (иридоиды)
нафтоловый желтый S: интенсивная желтая зона	1 или 2 серовато-синие зоны (иридоиды)
каталпол: серовато-синяя зона	
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Коричневых или желтых листьев не более 2 %, других посторонних примесей не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 12.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основной раствор. 1.00 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина Р, 20 мл ацетона Р, 2 мл кислоты хлороводородной Р1 помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и фильтруют через ватный тампон в колбу. Ватный тампон помещают в круглодонную колбу с остатком и экстрагируют ацетоном Р двумя порциями по 20 мл, проводя кипячение каждый раз с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают. Каждое извлечение фильтруют через ватный тампон в колбу. Охлажденные объединенные ацетоновые извлечения фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу. Ополаскивая колбу и промывая фильтр ацетоном Р, доводят объем раствора до 100.0 мл. 20.0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды Р и встряхивают смесь с 15 мл этилацетата Р, а затем - с тремя порциями этилацетата Р по 10 мл. Этилацетатные извлечения объединяют в делительной воронке, промывают 2 порциями воды Р по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного Р в колбу и доводят объем раствора этилацетатом Р до 50.0 мл.

Испытуемый раствор. К 10.0 мл основного раствора прибавляют 1 мл реактива алюминия хлорида Р и доводят объем раствора 5 % (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в метаноле Р до 25.0 мл.

Компенсационный раствор. 10.0 мл основного раствора доводят 5 % (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в метаноле Р до объема 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 425 нм через 30 мин после его приготовления, используя компенсационный раствор.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 1.25}{m},$$

где
D - оптическая плотность испытуемого раствора;
m - масса навески испытуемого сырья в граммах.
 Удельный показатель поглощения гиперозида равен 500.



Допускается использование высушенных цельных или измельченных надземных частей *Leonurus cardiaca* L. или *Leonurus quinquelobatus* Gilib., собранных во время цветения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 40 мл 70 % (об/об) спирта *P* помещают в круглодонную колбу, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат упаривают до объема около 10 мл, помещают в делительную воронку и экстрагируют сначала 10 мл хлороформа *P*, отбрасывая органический слой, затем - 10 мл бутанола *P*. Бутанольное извлечение упаривают досуха и остаток растворяют в 2 мл 96 % спирта *P*.

Раствор сравнения. 5 мг гиперозида *P* и 5 мг рутина *P* растворяют в 5 мл метанола *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная ледяная *P* - вода *P* - этилацетат *P* (20:20:60). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида *P2*, используя 5 мл на

пластинку площадью 200 мм², нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться дополнительные зоны.

Верхняя часть пластинки	
гиперозид: желтовато-коричневая зона	интенсивная зона от желтовато-коричневого до серовато-зеленого цвета (гиперозид)
рутин: желтовато-коричневая зона	интенсивная желтовато-коричневая зона (рутин) зона от серовато-синего до серовато-зеленого цвета зоны разной интенсивности от серовато-синего до ярко-синего цвета (иридоиды)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и пожелтевших частей растения не более 7 %; кусочков стеблей не более 46 %; органической примеси не более 3 %; минеральной примеси не более 1 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной. Не более 6.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Р

РОМАШКИ ЦВЕТКИ

Matricariae flos

MATRICARIA FLOWER

Высушенные корзинки *Matricaria recutita* L.
(*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert).

Содержание эфирного масла синего цвета в сухом сырье должно быть не менее 4 мл/кг, апигенин-7-глюкозида ($C_{21}H_{20}O_{10}$) не менее 0.25 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Распустившиеся корзинки имеют обвертку из многочисленных прицветников, расположенных 1-3 рядами; цветоложе в начале цветения полушаровидное, к концу - удлинненно-коническое; 12-20 краевых ложноязычковых цветков с отгибом белого цвета; количество срединных трубчатых цветков желтого цвета значительно. Прицветники обвертки от овальных до ланцетовидных с коричневато-серым пленчатым краем. Цветоложе корзинки полое, голое. Венчик ложноязычковых цветков имеет у основания коричневато-желтую трубку, которая, расширяясь, образует белый удлинненно-овальный отгиб. Пестик имеет нижнюю завязь темно-коричневого цвета от яйцевидной до шаровидной формы, длинный столбик и раздвоенное рыльце. Трубочатые цветки желтого цвета имеют пятизубчатую трубку венчика, 5 спайнопыльниковых, приросших к лепесткам тычинок, и гинецей, сходный с гинецеем ложноязычковых цветков.

В. Разделяют корзинку на отдельные части. При рассмотрении под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата Р наблюдаются следующие диагностические элементы: прицветники имеют край, состоящий из тонкостенных клеток, и центральную часть из удлинненных склереид, изредка встречаются устьица (2.8.3); эпидермис внутренней стороны венчика ложноязычковых цветков при поверхностном рассмотрении состоит из тонкостенных многоугольных со слегка сосочковидными выростами клеток; клетки наружного эпидермиса имеют заметно извилистые стенки и сильно складчатую кутикулу; венчик трубчатых цветков состоит из удлинненных эпидермальных клеток и небольших групп сосочковидных выростов вблизи верхушек лопастей; на наружной поверхности прицветников и на венчиках цветков обоих типов встречаются эфиромасличные железки, состоящие из короткой ножки и 2-3-ярусной головки с 2 клетками в каждом ярусе; завязи имеют

кольцо склеренхимных клеток у основания и стенку, состоящую из вертикальных полос тонкостенных удлинненных клеток с многочисленными железистыми трихомами, которые чередуются с веретенообразными группами мелких радиально удлинненных клеток, содержащих слизь; клетки верхушек рылец расширенные и образуют округлые сосочки; многочисленные мелкие друзы кальция оксалата встречаются в клетках внутренних тканей завязей и частях пыльника; пыльцевые зерна от шаровидной до треугольной формы диаметром около 30 мкм с тремя порами и шиповатой экзиной.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 50 мкл эфирного масла, полученного при количественном определении, растворяют в 1 мл ксилола Р.

Раствор сравнения. 2 мкл хамазулена Р, 5 мкл (-)- α -бисаболола Р и 10 мг борнилацетата Р растворяют в 5 мл толуола Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей этилацетат Р - толуол Р (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором анисового альдегида Р, нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5-10 мин и сразу просматривают при дневном свете.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора допускаются дополнительные зоны.

ИСПЫТАНИЯ

Осыпь. Не более 25 %. 20.0 г сырья просеивают сквозь сито (710) (2.9.12).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 13.0 %.

Верхняя часть пластинки	
хамазулен: зона от красного до красновато-фиолетового цвета	1 или 2 зоны от синего до синевато-фиолетового цвета
борнилацетат: желтовато-коричневая зона	зона от красного до красновато-фиолетового цвета (хамазулен)
(-)- α -бисаболл: зона от красновато-фиолетового до синевато-фиолетового цвета	коричневая зона (ен-инедидициклоэфир)
	зона от красновато-фиолетового до синевато-фиолетового цвета ((-)- α -бисаболл)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло (2.8.12). 30 г цельного сырья, 300 мл воды *P* помещают в колбу вместимостью 1000 мл и 0.50 мл кислоты *P* в градуированную трубку. Дистилляцию проводят со скоростью 3-4 мл/мин в течение 4 ч. К концу дистилляции прекращают охлаждение и продолжают процесс до тех пор, пока голубые пары летучих компонентов будут поступать в нижнюю часть холодильника. Во избежание нагревания приемника немедленно возобновляют охлаждение. Дистилляцию заканчивают через 10 мин.

Апигенин-7-гликозид. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 40 г сырья измельчают в порошок (500) (2.9.12). 2.00 г измельченного в порошок сырья и 200 мл 96 % спирта *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. Промывают фильтр и остаток несколькими миллилитрами 96 % спирта *P*. К фильтрату прибавляют 10 мл свежеприготовленного раствора натрия гидроксида разбавленного *P*, нагревают смесь с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 250.0 мл. К 50.0 мл полученного раствора прибавляют 0.5 г кислоты лимонной *P*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. 5.0 мл полученного раствора доводят смесью подвижных фаз А и В (75:25) до объема 10.0 мл.

Раствор сравнения (а). 10.0 мг апигенин-7-гликозида *P* растворяют в 100.0 мл метанола *P*. 25.0 мл по-

лученного раствора доводят смесью подвижных фаз А и В (75:25) до объема 200.0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг 5,7-дигидрокси-4-метилкумарина *P* растворяют в 100.0 мл метанола *P*. 25.0 мл полученного раствора доводят смесью подвижных фаз А и В (75:25) до объема 100.0 мл. К 4.0 мл полученного раствора прибавляют 4.0 мл раствора сравнения (а) и доводят объем раствора смесью подвижных фаз А и В (75:25) до 10.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- предколонка размером 8 мм x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- колонка размером 0.25 м x 4.6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза А: кислота фосфорная *P* - вода *P* (0.5:99.5);
- подвижная фаза В: кислота фосфорная *P* - ацетонитрил *P* (0.5:99.5);

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 9	75	25
9 - 19	75 → 25	25 → 75
19 - 24	25	75

- скорость подвижной фазы 1 мл/мин;
- детектирование при длине волны 340 нм.

Хроматографируют 20 мкл раствора сравнения (б).

Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения пиков апигенин-7-гликозида и 5,7-дигидрокси-4-метилкумарина составляет не менее 1.8.

Хроматографируют по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание апигенин-7-гликозида в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_2}{S_2 \cdot m_1} \cdot P \cdot 0.625,$$

где

S_1 - площадь пика апигенин-7-гликозида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 - площадь пика апигенин-7-гликозида на хроматограмме раствора сравнения (а);

m_1 - масса навески сырья в граммах;

m_2 - масса СО ГФ РК апигенин-7-гликозида *P* в граммах;

P - содержание апигенин-7-гликозида в СО ГФ РК апигенин-7-гликозида *P* в процентах.



Допускается использование сырья, выдерживающее приведенные выше требования со следующими дополнениями.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 3 мл/кг, суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид ($C_{23}H_{24}O_{10}$; M_r 460) не менее 1.0 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Цельные или частично осыпавшиеся корзинки полшарообразной или конической формы без цветочных или с их остатками не длиннее 3 см.

С. Допускается при приготовлении раствора сравнения использовать гвайазулен *P* вместо хамазулена *P*.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Листьев, стеблей и корзинок с остатками цветочных частей длиннее 3 см не более 9 %; почерневших и побуревших корзинок не более 5 %; органической примеси (других видов ромашек: ромашки непахучей *Matricaria inodora* L., имеющей сплошное цветоложе и более крупные корзинки до 12 мм; пупавки полевой *Anthemis arvensis* L., имеющей плечатое цветоложе; пупавки собачьей *Anthemis cotula* L., у которой цветоложе плечатое только сверху) не более 3 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

При указанном выше содержании посторонних примесей осыпь в сырье не регламентируется.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 14.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основной раствор 1. 0.250 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 40 мл 60 % (об/об) спирта *P* помещают в колбу, нагревают, осторожно встряхивая, на водяной бане при температуре 60 °С в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу с остатком сырья помещают ватный тампон, прибавляют 40 мл 60 % (об/об) спирта *P* и повторно нагревают, осторожно встряхивая, на водяной бане при температуре 60 °С в течение 10 мин, затем охлаждают и фильтруют через ватный тампон в ту же мерную колбу. Колбу и фильтр

ополаскивают 60 % (об/об) спиртом *P*, присоединяя промывную жидкость к основному извлечению. Объем полученного раствора доводят 60 % (об/об) спиртом *P* до 100.0 мл и фильтруют.

Испытуемый раствор. 5.0 мл основного раствора 1 помещают в круглодонную колбу и упаривают досуха в вакууме. Полученный остаток с помощью 8 мл смеси метанол *P* - кислота уксусная ледяная *P* (10:100) переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Круглодонную колбу ополаскивают 3 мл той же смеси растворителей; промывную жидкость переносят в ту же мерную колбу. К полученному раствору прибавляют 10 мл раствора, содержащего 25 г кислоты борной *P* и 20 г/л кислоты щавелевой *P* в кислоте муравьиной безводной *P*, и доводят объем раствора кислотой уксусной безводной *P* до 25.0 мл.

Компенсационный раствор 1. 5.0 мл основного раствора 1 помещают в круглодонную колбу и упаривают досуха в вакууме. Полученный остаток с помощью 8 мл смеси метанол *P* - кислота уксусная ледяная *P* (10:100) переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Ополаскивают круглодонную колбу 3 мл той же смеси растворителей; промывную жидкость переносят в ту же мерную колбу. К полученному раствору прибавляют 10.0 мл кислоты муравьиной безводной *P* и доводят объем раствора кислотой уксусной безводной *P* до 25.0 мл.

Основной раствор 2. 15 мг СО ГФ РК лютеолин-7-глюкозида растворяют в 70 мл метанола *P*, доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения. К 1.0 мл основного раствора 2 прибавляют 10 мл раствора, содержащего 25 г/л кислоты борной *P* и 20 г/л кислоты щавелевой *P* в кислоте муравьиной безводной *P*, и доводят объем раствора кислотой уксусной безводной *P* до 25.0 мл.

Компенсационный раствор 2. К 1.0 мл основного раствора 2 прибавляют 10.0 мл кислоты муравьиной безводной *P* и доводят объем раствора кислотой уксусной безводной *P* до 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 410 нм через 30 мин после приготовления, используя компенсационный раствор 1.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора сравнения, используя компенсационный раствор 2.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 2000}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора сравнения;

m_0 - масса навески СО ГФ РК лютеолин-7-
глюкозида в граммах;

m - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Микробиологическая чистота (5.7.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

1 год.

С

**СЕРПУХА ВЕНЦЕНОСНАЯ***Serratula coronata* L. herba**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Цельные или частично измельченные олиственные побеги *Serratula coronata* L., собранные в фазу цветения.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин ($C_{15}H_{10}O_6$; M_r 286) в сухом сырье должно быть не менее 0.5 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли бороздчатые, угловатые, голые, в верхней части ветвистые. Листья очередные, непарноперисторассеченные и перистораздельные, длиной 10-40 см, по краю крупно зубчатые, голые, реже снизу по жилкам мало опушенные. Корзинки крупные, яйцевидные, располагаются на верхушке стеблей и их боковых ветвях на заметных цветоносах в щитковом соцветии. Цветки лиловато-пурпурные длиной 20-27 мм. Листочки обертки красновато-буроватые, заостренные, располагаются черепитчато в пять-шесть рядов, опушены прижатыми волосками. Запах слабый, вкус горьковатый.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с прямыми стенками разной формы от изодиаметрических до вытянутых (см. Рис. 1). Устьица моноцитного типа граничат с тремя-пятью клетками эпидермиса и расположены на одном уровне с ними. На нижней стороне листа плотность распределения устьиц выше, чем на верхней. Однорядные многоклеточные трихомы встречаются только на жилках нижней стороны листа.

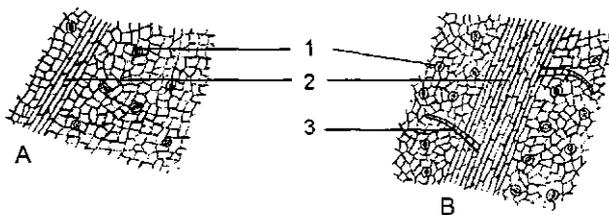


Рисунок 1. Препарат листа с поверхности

А - верхняя сторона листа; В - нижняя сторона листа.

1 - устьица; 2 - жилки; 3 - однорядные многоклеточные трихомы

Мезофилл листа отчетливо дифференцирован на палисадную и губчатую паренхиму и имеет дорсовентральное строение (см. Рис. 2). Палисадная ткань занимает приблизительно половину поперечника пластинки и состоит из двух рядов вытянутых клеток. Центральная жилка дольки листа заключена в основную паренхимную ткань и состоит из более крупного центрального и двух боковых биколлатеральных пучков. В выступах, развитых с обеих сторон жилки, эпидерма подстилается несколькими слоями клеток колленхимы. Боковые жилки дольки листа состоят из одиночных тяжей проводящих пучков.

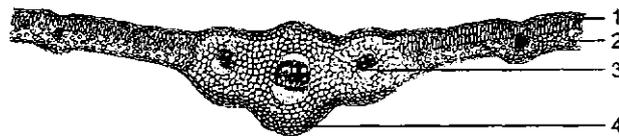


Рисунок 2. Поперечный срез листа

1 - палисадный мезофилл; 2 - губчатый мезофилл; 3 - проводящие лучки; 4 - колленхима

Эпидермис наружной стороны листочка обертки имеет выросты в виде одноклеточных ретортовидных и тонких однорядных многоклеточных трихом; клетки эпидермиса в верхней части листочка мелкие изодиаметрические, в нижней части - вытянутой формы, устьица развиты на наружной поверхности в верхней части листочка; эпидермис внутренней стороны листочка с поверхности представлен узкими вытянутыми клетками. Одноклеточные трихомы более мелкие и многочисленные, чем на наружной стороне, встречаются в верхней части листочка, где так же развиты одноклеточные головчатые трихомы. На поперечном срезе листочка обертки хорошо заметно несколько проводящих пучков, окруженных округлыми клетками паренхимы с хорошо развитыми межклетниками. Под эпидермой на внутренней стороне листочка развита однорядная, а на наружной - пяти-шестирядная колленхима.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.1.12) и 100 мл 70 % (об/об) спирта *P* нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане при температуре 50-60 °С в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют через ватный тампон.

На линию старта *ТСХ* пластинки со слоем силика-

геля *P* (например, «Силуфол») наносят 10 мкл фильтра. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей хлороформ *P* - метанол *P* (4:1). Когда фронт растворителей пройдет 13 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, затем нагревают при температуре 100-105 °С в течение 2 мин. Хроматограмму проявляют 1 % раствором ванилина *P* в кислоте серной *P* и выдерживают в сушильном шкафу в течение 2 мин при температуре 100-105 °С. На хроматограмме испытуемого раствора должно проявиться пятно зеленого цвета со значением R_f около 0.3 (экдистерон).

Д. 1 г измельченного в порошок сырья (355) (2.1.12) и 25 мл 70 % (об/об) спирта *P* нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин, охлаждают, фильтруют. К 2 мл фильтра прибавляют 5-7 капель кислоты хлороводородной *P*, 10 мг стружки магния *P* и нагревают на водяной бане; появляется оранжевое окрашивание (флавоноиды).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Пожелтевших, побуревших и почерневших частей растения не более 2 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 14.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья сушат в при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 15.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 5.000 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) и 100 мл 96 % спирта *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 70 °С в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Экстрагируют 96 % спиртом *P* еще два раза порциями по 100 мл. Спиртовые извлечения объединяют и упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл 70 % (об/об) спирта *P* при нагревании на водяной бане, затем количественно переносят в делительную воронку и трижды экстрагируют петролей-

ным эфиром *P* порциями по 50 мл. Водно-спиртовый слой упаривают досуха в вакууме. Сухой остаток растворяют в 96 % спирте *P* и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 1.0 мл полученного раствора доводят 96 % спиртом *P* до объема 25.0 мл (раствор А). 1.0 мл раствора А доводят 96 % спиртом *P* до объема 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 350 нм, используя в качестве компенсационного раствора 96 % спирт *P*.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{760 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах;

Удельный показатель поглощения лютеолина равен 760.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

СОЛОДКИ КОРНИ

Liquiritiae radix

LIQUORICE ROOT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные неочищенные и очищенные цельные или резанные корни и столоны *Glycyrrhiza glabra* L. и/или *Glycyrrhiza inflata* Bat. и/или *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.

Содержание кислоты глицирризиновой ($C_{42}H_{62}O_{16}$; M_r 823) в сухом сырье должно быть не менее 4 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Корень маловетвистый. Кора коричневатого-серого или коричневого цвета, продольно-морщинистая со следами от боковых побегов-столонов. Столоны цилиндрические диаметром 1-2 см внешне похожи на корни, однако иногда могут давать небольшие почки. Излом корней и столонов зернистый и волокнистый. Пробковый слой тонкий: вторичная флоэмная зона толстая, светло-желтого цвета радиально бо-

роздчатая. Ксилема желтая, цилиндрическая, плотная лучистого строения. Столоны имеют сердцевину, в корнях ее нет. У очищенных корней наружная часть коры отсутствует.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок светло-желтого или бледно-сероватого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты желтых толстостенных волокон длиной 700-1200 мкм, шириной 10-20 мкм часто сопровождаются кристаллоносной обкладкой, состоящей из призм кальция оксалата длиной 10-35 мкм, шириной 2-5 мкм; стенки крупных сосудов желтые толщиной 5-10 мкм, лигнифицированные и имеющие многочисленные углубления щелевидной формы; фрагменты пробки состоят из тонкостенных клеток и изолированных призм кальция оксалата, которые также часто встречаются во фрагментах паренхимной ткани; фрагменты пробки в очищенных корнях отсутствуют. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием смеси равных объемов глицерина *P* и воды *P* видны следующие диагностические элементы: простые, круглые или овальные крахмальные зерна диаметром 2-20 мкм.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0.50 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12), 16.0 мл воды *P* и 4.0 мл кислоты хлороводородной *P1* помещают в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтр и круглодонную колбу сушат при 105 °С в течение 60 мин. Фильтр помещают в круглодонную колбу, прибавляют 20.0 мл эфира *P*, нагревают с обратным холодильником на водяной бане при температуре 40 °С в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют. Объединенный фильтрат упаривают досуха, полученный остаток растворяют в 5.0 мл эфира *P*.

Раствор сравнения. 5.0 мг кислоты глицирретовой *P* и 5.0 мг тимола *P* растворяют в 5.0 мл эфира *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля F_{254} *P* наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей раствор аммиака концентрированный *P* - вода *P* - 96 % спирт *P* - этилацетат *P* (1:9:25:65). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. В нижней части хроматограммы испытуемого раствора и раствора сравнения должна проявляться зона гашения кислоты глицирретовой. Затем пластинку

опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5-10 мин и просматривают в видимом свете. В нижней половине хроматограммы раствора сравнения должна проявляться фиолетовая зона кислоты глицирретовой, в верхней трети ее части - красная зона тимола. В нижней половине хроматограммы испытуемого раствора должна проявляться фиолетовая зона, соответствующая зоне кислоты глицирретовой на хроматограмме раствора сравнения, и желтая зона (изоликвиридинген) в верхней трети ее части ниже зоны тимола на хроматограмме раствора сравнения. Допускается присутствие других зон.

ИСПЫТАНИЯ

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 10.0 % для неочищенных корней и не более 6.0 % для очищенных корней.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 2.0 % для неочищенных корней и не более 0.5 % для очищенных корней.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Испытуемый раствор. 1.000 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) и 100.0 мл раствора 8 г/л аммиака *P* помещают в коническую колбу вместимостью 150 мл, перемешивают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, центрифугируют часть раствора. 1.0 мл надосадочной жидкости доводят раствором 8 г/л аммиака *P* до объема 5.0 мл. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм. Фильтрат используют в качестве испытуемого раствора.

Раствор А. 0.130 г СО ГФ РК моноаммония глицирризата растворяют в растворе 8 г/л аммиака *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Раствор сравнения (а) 5.0 мл раствора А доводят раствором 8 г/л аммиака *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (b) 10.0 мл раствора А доводят раствором 8 г/л аммиака *P* до объема 100.0 мл.

Раствор сравнения (с) 15.0 мл раствора А доводят раствором 8 г/л аммиака *P* до объема 100.0 мл.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором в следующих условиях:

- колонка размером 0.10 м x 4 мм, заполненная си-

ликагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
 - подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* - ацетонитрил *P* - вода *P* (6:30:64);
 - скорость подвижной фазы 1.5 мл/мин;
 - детектирование при длине волны 254 нм.

Хроматографируют по 10 мкл растворов сравнения и испытуемого раствора. Строят калибровочный график, откладывая на оси абсцисс концентрации растворов сравнения (г/100 мл), а на оси ординат - площади пиков.

На хроматограмме испытуемого раствора пик кислоты глицирризиновой идентифицируют по времени удерживания и площади пика кислоты глицирризиновой на хроматограмме раствора сравнения.

Содержание кислоты глицирризиновой в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = C \cdot \frac{5}{m} \cdot P \cdot \frac{822}{840},$$

где

C - концентрация моноаммония глицирризната в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику в г/100 мл;

P - содержание моноаммония глицирризната в СО ФФ РК моноаммония глицирризната в процентах;

m - масса навески сырья в граммах;

822 - молярная масса кислоты глицирризиновой в г/моль;

840 - молярная масса моноаммония глицирризната (без кристаллизационной воды) в г/моль.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают очищенное или неочищенное сырье.



ИСПЫТАНИЯ

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 2.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) и 20 мл 3 % раствора кислоты азотной *P* в ацетоне *P* помещают в кол-

бу вместимостью 150 мл, настаивают в течение 1 ч при периодическом энергичном встряхивании, затем фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Колбу с сырьем промывают 10 мл ацетона *P* и фильтруют в ту же мерную колбу. Фильтр с остатком сырья помещают в колбу, прибавляют 20 мл ацетона *P* и нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Извлечение фильтруют в ту же мерную колбу. Экстракцию горячим ацетоном *P* повторяют 2 раза порциями по 20 мл. Промывая остаток сырья ацетоном *P*, доводят объем экстракта до 100.0 мл. Полученное извлечение помещают в стакан вместимостью 200 мл. Колбу ополаскивают 40 мл 96 % спирта *P* и присоединяют к извлечению, затем по каплям, энергично перемешивая, прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до появления обильного светло-желтого творожистого осадка (рН 8.2-8.6, потенциметрически (2.2.3)). Осадок вместе с маточным раствором фильтруют через воронку Бюхнера, промывая стакан и фильтр с осадком 50 мл ацетона *P*. Осадок с фильтром помещают в стакан и растворяют в 50 мл воды *P*. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. Фильтр несколько раз промывают небольшими порциями воды *P*, присоединяя их к основному раствору. Доводят объем раствора водой *P* до 250.0 мл (раствор А). 30 мл раствора А помещают в колбу и доводят объем раствора водой *P* до 500.0 мл (раствор В).

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора В на спектрофотометре при длине волны 258 нм, используя в качестве компенсационного раствора воду *P*.

Содержание кислоты глицирризиновой в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 822 \cdot 250 \cdot 500 \cdot 100}{m \cdot 30 \cdot 11000 \cdot 1000},$$

где

D - оптическая плотность раствора В;

m - масса навески сырья в граммах;

30 - объем раствора А, использованного для приготовления раствора В;

822 - молярная масса кислоты глицирризиновой в г/моль;

Удельный показатель поглощения кислоты глицирризиновой равен 11000.

ХРАНЕНИЕ

Хранить в защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.



СОЛЯНКА ХОЛМОВАЯ

Salsola collina Pall. herba

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные или частично измельченные олиственные стебли *Salsola collina* Pall., собранные в период созревания плодов.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин ($C_{27}H_{30}O_{16}$, $3H_2O$; M_r 664.6) в сухом сырье должно быть не менее 0.2 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли тонкие ветвистые; ветвление в основании базисимподиальное, выше - моноподиальное. Стебель в поперечном сечении округлый, слегка ребристый, покрыт хрящеватыми щетинками, корневая шейка диаметром до 2.5 см. Листья очередные, нитевидные, вальковатые, у основания расширены, по краю - реснитчатые, на верхушке - с хрящеватой щетинкой. Прицветные листья похожи на стеблевые, но более короткие в основании с пленчатым краем, при плодах прижаты к оси колосовидного соцветия, отгибаются. Плоды в колосьях, а также разбросаны по всему стеблю и ветвям в виде твердых, легко отпадающих клубочков диаметром около 1 см. Клубочки состоят из разросшихся и сросшихся между собой прицветных листьев и прицветников двух, реже трех цветков. Плоды - широко конусовидные улиткообразные орешки с шероховатой поверхностью длиной 2-2.5 мм и шириной 1.25-2 мм. Цвет стеблей и листьев серовато-зеленый или светло-коричневый, плодов - серовато-бурый; запах слабый, вкус сладковатый.

В. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса с тонкими прямыми стенками (см. Рис.). Устьица гемипарацитного и парацитного типа, мелкие с одной или двумя сопровождающими клетками, расположены параллельными рядами и ориентированы вдоль оси листа, по краю листа видны редкие простые трихомы, в глубине просветленного листа видна сосудистая система и многочисленные друзы кальция оксалата и периферические проводящие сосуды.

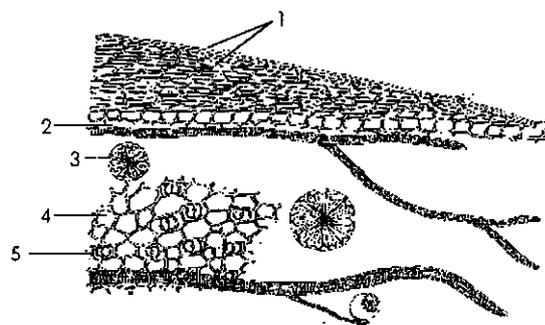


Рисунок. Препарат листа с поверхности

1 - трихомы; 2 - жилки; 3 - паренхимные клетки с друзами; 4 - эпидермальные клетки; 5 - устьичный аппарат

С. 1 г измельченного в порошок сырья (355) (2.1.12) и 25 мл 70 % (об/об) спирта *P* нагревают в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 5-7 капель кислоты хлороводородной *P*, 10 мг стружки магния *P* и нагревают на водяной бане; появляется оранжевое окрашивание (флавоноиды).

Нингидриновый реактив. 0.3 г нингидрина *P* растворяют в 100 мл ацетона *P*.

К 10 мл фильтрата прибавляют 10 мл нингидринового реактива, нагревают на водяной бане в течение 10 мин; появляется фиолетовое окрашивание (аминокислоты, первичные и вторичные амины).

К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл 1 % раствора железа(III) хлорида *P*; появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Побуревших и почерневших частей растения не более 1 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат в при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 12.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Приготовление 2 % раствора алюминия хлорида. 2.0 г алюминия хлорида *P* растворяют в 85 мл 96 % спирта *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл.

Испытуемый раствор. 5.000 г измельченного в порошок сырья (180) (2.9.12) и 30 мл 70 % (об/об) спирта *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Полученный экстракт в горячем виде фильтруют через ватный тампон в мерную колбу. Экстракцию повторяют дважды, каждый раз прибавляя к сырью по 30 мл 70 % (об/об) спирта *P*. Объединенные спиртовые извлечения охлаждают и доводят их объем до 100.0 мл (раствор А). К 2.0 мл раствора А прибавляют 2.0 мл 2 % раствора алюминия хлорида *P* и доводят 96 % спиртом *P* до объема 25.0 мл.

Раствор сравнения. 25.0 мг СО ГФ РК рутина, предварительно высушенного при температуре 130-135 °С в течение 3 ч, растворяют при нагревании на водяной бане в 85 мл 96 % спирта *P*, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл (раствор В). К 2.0 мл раствора В прибавляют 2.0 мл 2 % раствора алюминия хлорида *P* и доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 25.0 мл.

Компенсационный раствор. К 2.0 мл раствора А (раствора В) прибавляют 1 каплю кислоты уксусной разбавленной *P* и доводят объем раствора 96 % спиртом *P* до 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения через 40 мин после их приготовления при длине волны 409 нм, используя соответствующий компенсационный раствор.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m_1 \cdot (100 - W)},$$

где

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 - оптическая плотность раствора СО ГФ РК рутина;

m_0 - масса навески СО ГФ РК рутина в граммах;

m_1 - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищенном от света месте.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

Т

ТИМЬЯН

Thymi herba

ТНУМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цельные листья и цветки, отделенные от предварительно высушенных стеблей *Thymus vulgaris* L. или *Thymus zygis* L., или смесь обоих видов.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 12 мл/кг, суммарное содержание тимола и карвакрола ($C_{10}H_{14}O$; M_r 150.2) в эфирном масле должно быть не менее 40 %.

СВОЙСТВА

Трава имеет сильный ароматический запах, свойственный тимолу.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Лист *Thymus vulgaris* обычно длиной 4-12 мм и шириной до 3 мм, короткочерешковый или сидячий. Цельный, ланцетовидный или обратнояйцевидный с завернутым вниз краем, покрытый с обеих сторон серым или серовато-зеленым опушением, обуславливающим шероховатую поверхность. Центральная жилка листа погружена с верхней поверхности и сильно выступает с нижней поверхности. Трубчатая чашечка зеленого цвета, часто с фиолетовыми пятнами, двугубая, верхняя из которых завернута назад с тремя зубчиками, нижняя длиннее с двумя опушенными зубчиками. После цветения чашечка покрывается длинными, жесткими волосками. Слегка двугубый венчик в два раза длиннее чашечки, обычно коричневого цвета после высушивания.

Лист *Thymus zygis* длиной 1.7-6.5 мм и шириной 0.4-1.2 мм от игловидной до линейно-ланцетовидной формы с завернутым вниз краем. Обе поверхности зеленого или зеленовато-серого, а центральная жилка иногда фиолетового цвета, по краю, больше у основания имеются длинные белые волоски. Высушенные цветки очень похожи на цветки *Thymus vulgaris*.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок обоих видов серовато-зеленого или зеленовато-коричневого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата Р наблюдаются следующие диагностические элементы: эпидермальные клетки листа с извилистыми или четковидными стенками, устьица диацитного типа (2.8.3); многочисленные эфиромасличные железки состоят из 12 выделительных

клеток, сформированных шарообразно или яйцеобразно, кутикула которых приподнята секретом, образуя пузыревидное покрытие; железистые трихомы имеют одноклеточную ножку и шарообразную или яйцевидную головку; трихомы верхней поверхности одинаковы для двух видов тимьяна - формы остроконечных зубцов с бородавчатыми стенками; трихомы нижней поверхности разные: одноклеточные, прямые или слегка закругленные, двух-трехклеточные, часто локтеобразно-согнутые (*Thymus vulgaris*); двух-трехклеточные более или менее прямые (*Thymus zygis*); фрагменты чашечки покрыты многочисленными однотипными пятишестиклеточными трихомами со слабобороздчатой кожей; фрагменты венчика покрыты многочисленными покрывающими трихомами, расположенными вразброс и железистые трихомы обычно из 12 клеток; пыльцевые зерна относительно редкие, сферические, гладкие с шестью терминальными щелеобразными порами диаметром 36 мкм; в порошке *Thymus zygis* - фрагменты стебля с многочисленными толстыми пучками волокон проводящих сосудов.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 5 мл метиленхлорида Р, встряхивают в течение 3 мин и фильтруют через слой 2 г натрия сульфата безводного Р.

Раствор сравнения. 5 мг тимола Р и 10 мкл карвакрола Р растворяют в 10 мл метиленхлорида Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля F_{254} Р наносят в виде полосок по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с метиленхлоридом Р. Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Ниже показана последовательность зон на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх пластинки	
Тимол: зона тушения	Ярко выраженная зона тушения Зона тушения (тимол)
Раствор сравнения	Зоны тушения Испытуемый раствор

Затем пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, используя 10 мл для площади 200 мм², и нагревают при температуре 100-105 ° в течение 10 мин.

Ниже показана последовательность зон на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. В нижней трети части хроматограммы испытуемого раствора допускаются дополнительные зоны. Интенсивность зон тимолола и карвакрола зависит от их содержания в исходном сырье (хемотипы).

Верх пластинки	
Тимол: коричнево-розовая зона	Коричнево-розовая зона (тимол)
Карвакрол: бледно-фиолетовая зона	Бледно-фиолетовая зона (карвакрол)
	Серовато-розовая зона Фиолетовая зона (цинеол и линалол) Серовато-коричневая зона (борнеол) Фиолетово-синяя зона Интенсивная фиолетовая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

D. На хроматограммах, полученных при количественном определении тимолола и карвакрола, времена удерживания характеристических пиков испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания пиков для раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей не более 10 %, других посторонних примесей не более 2 %. Диаметр стеблей должен быть не более 1 мм, длина не более 15 мм. Листья с длинными волосками в основании и другие части *Thymus serpyllum* L. со слабо покрытым пушком должны отсутствовать.

Вода (2.2.13). Не более 100 мл/кг. Определение проводят из 20.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12).

Общая зола (2.4.16). Не более 15.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло (2.8.12). 30.0 г сырья и 400 мл

воды *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл. Дистилляцию проводят со скоростью 2-3 мл/мин в течение 2 ч без ксилола *P* в градуированной трубке.

Тимол и карвакрол. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28) при стандартных условиях.

Испытуемый раствор. Полученное эфирное масло фильтруют через небольшой слой натрия сульфата безводного *P* и доводят до объема 5.0 мл гексаном *P*, использованным для промывания аппаратуры и натрия сульфата безводного.

Раствор сравнения. 0.20 г тимолола *P* и 50 мг карвакрола *P* растворяют в гексане *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5.0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка из кварцевого стекла размером 30-60 м x 0.25 мм, заполненная макроглолом 20000 *P* (толщина слоя 0.25 мкм).
- газ-носитель: азот для хроматографии *P* или гелий для хроматографии *P*.
- скорость подвижной фазы 1-2 мл/мин;
- коэффициент разделения потока 1:100;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 45	40→220
Вспрыскивание		190
Детектор		210

Хроматографируют по 0.2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент разделения между пиками тимолола и карвакрола в растворе сравнения составляет не менее 1.5.

По времени удерживания компонентов, полученных из хроматограммы раствора сравнения, устанавливают их наличие на хроматограмме испытуемого раствора. Процентное содержание тимолола и карвакрола определяют без учета пика гексана.



Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 1.0 %.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей толщиной больше 1 мм не более 5.0 %; органической примеси не более 2 %; минеральной примеси не более 2 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

1 год.

ТИМЬЯН ПОЛЗУЧИЙ

Serpylli herba

WILD THYME

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цветущие цельные или резаные надземные части *Thymus serpyllum* L.s.l.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 3.0 мл/кг.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Сильно ветвистые стебли толщиной до 1.5 мм, цилиндрические или неясночетырехгранные, зеленого, красноватого или пурпурного цвета, опушенные, старые стебли одревесневшие, коричневые. Супротивные листья длиной от 3 до 12 мм и шириной до 4 мм, эллиптические или овально-ланцетовидные, короткочерешковые, цельнокрайние с незавернутыми внутрь краями (в отличие от тимьяна), у основания с несколькими длинными щетинистыми волосками. На обеих поверхностях листа видны многочисленные буроватые точки (железки). Цветки по 6-12 штук, собранные в полумутовки, образуют верхушечные головчатые соцветия. Каждый цветок состоит из двугубой чашечки и двугубого венчика. Чашечка снаружи опушенная; зубцы чашечки по краю с реснитчатыми волосками. Внутренняя поверхность густо опушенная, волоски образуют закрытую трубочку после цветения. Венчик пурпурно-фиолетовый или красный, двугубый, внутренняя поверхность густо опушенная; тычинок четыре, пестик с четырехраздельной верхней завязью.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок от серовато-зеленого до коричнево-зеленого цвета. При рассмотрении порошка травы под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата Р наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты эпидермальных клеток листа с извилистыми, четковидными утолщенными стенками и устьицами диацидного типа (2.8.3); многочисленное количество трихом на обеих сторонах листовой пластинки и вдоль края, в основном короткие, конические, одноклеточные с утолщенными бородавчатыми стенками, несколько длинных одноклеточных, восьмиклеточных эфиромасличных железок, расположенных в небольших углублениях, часто окруженных клетками эпидермиса в виде розетки, большое количество многоклеточных железистых трихом на одноклеточной ножке с шарообразной или яйцевидной головкой; пурпурно-фиолетовые фрагменты венчика, верхний эпидермис которого содержит множество кроющих железистых трихом, на нижнем эпидермисе складчатость кутикулы; пыльцевые зерна шарообразные или эллиптические диаметром 30-40 мкм с выпуклой экзиной и шестью герминальными порами.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 1.0 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 5 мл метиленхлорида Р, встряхивают в течение 3 мин и фильтруют через слой 2 г натрия сульфата безводного Р.

Раствор сравнения. 5 мг тимола Р и 10 мкл карвакрола Р растворяют в 10 мл метиленхлорида Р.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля F_{254} Р наносят в виде полосок по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с метиленхлоридом Р. Когда фронт растворителя пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Ниже показана последовательность зон на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх пластинки	
Тимол: зона тушения	Ярко выраженная зона тушения Зона тушения (тимол) Зоны тушения
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Затем пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида *P*, используя 10 мл для площади 200 мм² и нагревают при температуре 100-105 °С в течение 10 мин.

Ниже показана последовательность зон на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. В нижней трети части хроматограммы испытуемого раствора допускаются дополнительные зоны. Интенсивность зон тимола и карвакрола зависит от их содержания в исходном сырье (хемотипы).

Верх пластинки	
Тимол: коричнево-розовая зона	Коричнево-розовая зона (тимол)
Карвакрол: бледно-фиолетовая зона	Бледно-фиолетовая зона (карвакрол)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Не более 3 %. Определение проводят из 30 г сырья. Посторонние примеси могут также состоять из листьев *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, имеющих форму от игольчатых до линейно-ланцетовидных с сильно завернутыми вниз краями. Их поверхность, направленная к оси, покрыта трихомами в форме острых зубов с бородавчатыми стенками, а поверхность, направленная от оси, имеет многочисленные типы бородавчатых трихом: одноклеточные, прямые или слегка загнутые, двух- или трехклеточные, зачастую коленчатые и двух- или трехклеточные более или менее прямые.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 10.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 3 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определяют содержание эфирного масла (2.8.12). 50.0 г резаного сырья и 500 мл воды *P* помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл. Дистилляцию проводят со скоростью 2-3 мл/мин в течение 2 ч без кислоты *P* в градуированной трубке.



ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Кусочков стеблей толщиной больше 0.5 мм не более 10 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 1 %.

Общая зола (2.4.16). Не более 12 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 5.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года.

ТЫСЯЧЕЛИСТНИК

Millefolii herba

YARROW

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высушенные цельные или резаные цветущие верхушечные части *Achillea millefolium* L.

Содержание эфирного масла в сухом сырье должно быть не менее 2 мл/кг, проазуленов в пересчете на хамазулен (C₁₄H₁₆; M_r 184.3) - не менее 0.02 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Листья зеленые или серовато-зеленые, слабо опушенные с верхней стороны, сильно опушенные с нижней стороны, дважды-трижды перисторассеченные на линейные дольки с тонко заостренными беловатыми кончиками. Цветочные корзинки собраны в щитковидные соцветия на верхушке стебля. Каждая корзинка диаметром от 3 до 5 мм, цветоложе обычно состоит из 4-5 язычковых краевых цветков и от 3 до 20 трубчатых срединных цветков. Обертка соцветия состоит из трех рядов черепитчатых, ланцетовидных, опушенных, зеленых прицвет-

ников с перепончатыми коричневыми или беловатыми краями. Цветоложе слегка выпуклое, в пазухе цветковой чешуи образуются трехдольчатые язычковые краевые цветки с беловатыми или красноватыми язычками и трубчатые срединные цветки с радиальным пятилопастным желтоватым или светло-коричневым венчиком. Стебли опушенные, зеленые, частично коричневатые или фиолетовые, продольно-бороздчатые, толщиной до 3 мм со светлой сердцевинной.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого или зеленовато-серого цвета. При рассмотрении порошка травы под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р*, наблюдаются следующие диагностические элементы: фрагменты стеблей, листьев и прицветников с редкими железистыми трихомами на короткой ножке и двухрядной головкой из 3-5 клеток, окруженной пузыревидной оболочкой, однорядными трихомами, состоящими из 4-6 маленьких, более или менее изодиаметрических толстостенных клеток у основания и чаще извилистыми конечными клетками длиной около 400 мкм и не более 1000 мкм; фрагменты язычкового венчика с сосочковидными эпидермальными клетками; мелкоклеточная паренхима трубчатого венчика содержит друзы кальция оксалата; встречаются группы лигнифицированных и пористых клеток прицветника; сферические пыльцевые зерна диаметром 30 мкм с тремя зачаточными порами и колючей экзиной; группы склеренхимных волокон мелких сосудов стебля со спиральным и кольцевым утолщением.

С. К 2.0 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) прибавляют 25 мл *этилацетата Р*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. Упаривают досуха на водяной бане и растворяют остаток в 0.5 мл *толуола Р* (раствор А). К 0.1 мл полученного раствора прибавляют 2.5 мл *раствора диметиламинобензальдегида Рв*, нагревают на водяной бане в течение 2 мин и охлаждают. Прибавляют 5 мл *петролейного эфира Р* и тщательно перемешивают. Водный слой окрашивается в голубой или зеленовато-голубой цвет.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27)

Испытуемый раствор. Раствор А, приготовленный для идентификации в тесте С.

Раствор сравнения. 10 мг *цинеола Р* и 10 мг *гвайазулена Р* растворяют в 20 мл *толуола Р*.

На линию старта *ТСХ* пластинки со слоем *силикагеля Р* наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей *этилацетат Р - толуол Р* (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из

камеры, сушат на воздухе и опрыскивают *раствором анисового альдегида Р*. Пластинку нагревают при температуре 100-105 °С в течение 5-10 мин и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора сравнения в верхней части должна проявляться красная зона (*гвайазулен*), в средней части - голубая или зеленовато-голубая зона (*цинеол*).

На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться фиолетовая зона чуть выше зоны *гвайазулена* на хроматограмме раствора сравнения, ниже - красновато-фиолетовая зона, ниже которой одна или две нечетко разделенные серовато-фиолетовая или сероватая зоны (цвет которых изменяется до зеленовато-серого спустя несколько часов) и красновато-фиолетовая зона немного выше зоны *цинеола* на хроматограмме раствора сравнения. Допускаются дополнительные слабо окрашенные зоны.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Стеблей диаметром больше 3 мм не более 5 % и других посторонних примесей не более 2 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 12.0 %. 0.500 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 10.0 %.

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 2.5 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло (2.8.12). В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20.0 г резаного сырья и 500 мл смеси *вода Р - этиленгликоль Р* (1:9). В градуированную трубку наливают 0.2 мл *ксилола Р*. Дистилляцию проводят со скоростью 2-3 мл/мин в течение 2 ч. К концу дистилляции прекращают охлаждение и продолжают процесс до тех пор, пока голубые пары летучих компонентов будут поступать в нижнюю часть холодильника. Во избежание нагревания приемника немедленно возобновляют охлаждение. Дистилляцию заканчивают через 5 мин. Затем заменяют колбу на круглодонную колбу вместимостью 250 мл и наливают 0.4 мл *ксилола Р* и 50 мл *воды Р*. Дистилляцию продолжают в течение 15 мин. Через 10 мин измеряют общий объем. Для определения контрольного объема в градуированную трубку наливают 0.2 мл *ксилола Р* и проводят дистилляцию смеси 0.4 мл *ксилола Р* и 50 мл *воды Р* в течение 15 мин.

Проазулены. Для обеспечения попадания воз-

можно меньшего количества воды, переносят смесь голубого эфирного масла-ксилола, полученную при количественном определении эфирного масла, в мерную колбу вместимостью 50 мл, ополаскивая небольшими порциями *ксилола Р* градуированную трубку, и доводят объем раствора тем же растворителем до 50.0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 608 нм, используя в качестве компенсационного раствора *ксилол Р*.

Содержание проазуленов в пересчете на хамазулен в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 2.1}{m},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;
 m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения хамазулена равен 23.8.



ИСПЫТАНИЯ

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре не выше 18 °С.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

4

ЧИСТОТЕЛ

Chelidonii herba

GREATER CELANDINE

Высушенные цельные или резаные надземные части *Chelidonium majus* L., собранные в фазу цветения. Содержание суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин ($C_{20}H_{19}NO_5$; M_r 353.4) в сухом сырье должно быть не менее 0.6 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Стебли округлые, ребристые, желтоватого или зеленовато-коричневого цвета, слабо-опушенные диаметром около 3-7 мм, полые и обычно сплюснутые. Листья тонкие, непарноперисторассеченные, листочки от овальных до продолговатых с крупнозубчатыми краями, конечные листочки часто трехлопастные; верхняя поверхность голубовато-зеленая, голая, нижняя - бледнее и опушенная преимущественно вдоль жилок. Цветки имеют два глубоко вогнуто-выпуклых, рано опадающих чашелистика и четыре желтых широкоовальных, раскидистых лепестка длиной около 8-10 мм; тычинки многочисленные, желтые; короткий столбик отходит от верхней завязи; изредка обнаруживаются несозревшие плоды - удлинненные коробочки.

В. Сырье растирают в порошок (355) (2.9.12). Порошок темно-серовато-зеленого или коричневатозеленого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: многочисленные фрагменты листьев - клетки эпидермиса с извилистыми стенками; устьица аномоцитного типа (2.8.3), встречающиеся только на нижней поверхности листа; покровные трихомы длинные, однорядные с тонкими стенками, часто оборванные; проводящая ткань листьев и стеблей из групп волокон, пористых и спиральных сосудов и сопровождающих их млечников с желтовато-коричневым содержимым; изредка фрагменты венчика из частично тонкостенных сопочковидных клеток, содержащих многочисленные бледно-желтые капельки масла; шаровидные пыльцевые зерна диаметром около 30-40 мкм с тремя порами и мелкопористой экзиной.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.7).

Испытуемый раствор. 0.4 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) и 50 мл кислоты уксусной разбавленной *P* кипятят с обратным холодильни-

ком на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до получения стойкой щелочной реакции и встряхивают с 30 мл метилхлорида *P*. Органический слой сушат над слоем натрия сульфата безводного *P*, фильтруют, упаривают в вакууме досуха и остаток растворяют в 1.0 мл метанола *P*.

Раствор сравнения. 2 мг папаверина гидрохлорида *P* и 2 мг метилового красного *P* растворяют в 10 мл 96 % спирта *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля *P* наносят в виде полосок по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная *P* - вода *P* - пропанол *P* (1:9:90). Когда фронт растворителей пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают раствором калия йодовисмутата *P* и сушат на воздухе; опрыскивают раствором натрия нитрита *P*, снова сушат на воздухе и просматривают при дневном свете.

Ниже приведена последовательность зон на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора допускаются дополнительные менее интенсивные зоны.

Верхняя часть пластинки	
_____	_____
метилловый красный: красная зона	коричневая зона коричневая зона
папаверин: серовато- коричневая зона	серовато-коричневая зона
_____	_____
	2 коричневые зоны
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Не более 10.0 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Общая зола (2.4.16). Не более 13.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. 0.750 г измельченного в порошок сырья (710) (2.9.12) и 200 мл кислоты уксусной разбавленной *P* нагревают на водной бане в течение 30 мин, энергично встряхивая. Охлаждают и доводят кислотой уксусной разбавленной *P* до объема 250.0 мл, фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. К 30.0 мл полученного фильтрата прибавляют 6.0 мл раствора аммиака концентрированного *P*, 100.0 мл метилхлорида *P* и встряхивают в течение 30 мин. Органический слой отделяют, 50.0 мл помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл и сушат досуха в вакууме при температуре не более 40 °С. Полученный остаток растворяют в 2-3 мл 96 % спирта *P*, слегка нагревая. Полученный раствор с помощью кислоты серной разбавленной *P* переносят в колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора той же кислотой до 25.0 мл. 5.0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5.0 мл раствора 10 г/л натриевой соли кислоты хромотроповой *P* в кислоте серной *P*, колбу закрывают и осторожно перемешивают. Доводят объем раствора кислотой серной *P* до 25.0 мл и закрывают колбу.

Компенсационный раствор. Готовят параллельно с испытуемым раствором. 5.0 мл кислоты серной разбавленной и 5.0 мл раствора 10 г/л натриевой соли кислоты хромотроповой *P* в кислоте серной *P* помещают в колбу вместимостью 25 мл, колбу закрывают и осторожно перемешивают. Доводят объем раствора кислотой серной *P* до 25.0 мл и закрывают колбу.

Оба раствора выдерживают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают до температуры око-

ло 20 °С и доводят при необходимости кислотой серной *P* до объема 25.0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 570 нм, используя компенсационный раствор.

Содержание суммы алкалоидов в пересчете на хелидонин в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 2.23}{m},$$

где

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески сырья в граммах.

Удельный показатель поглощения хелидонина равен 933.



ИСПЫТАНИЯ

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 14.0 %.

Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной (2.8.1). Не более 2.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.



ШИПОВНИКА ПЛОДЫ

Rosae pseudo-fructus

DOG ROSE

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Шиповника плоды представляют собой высушенные, очищенные от чашелистиков и плодоножек цветоложа *Rosa canina* L., *R. pendulina* L. и других видов шиповника.

Содержание кислоты аскорбиновой ($C_6H_8O_6$; M_r 176.1) в сухом сырье должно быть не менее 0.3 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Состоит из фрагментов ложного плода, образующегося из мясистого, полого, разросшегося цветоложа с остатками редуцированных чашелистиков бледно-розового или оранжево-красного цвета, наружная поверхность которых выпуклая, блестящая и морщинистая, внутренняя поверхность светлее, обильно выстлана щетинистыми волосками.

В. Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок оранжево-желтого цвета. При рассмотрении порошка плодов под микроскопом с использованием раствора хлоралгидрата *P* наблюдаются следующие диагностические элементы: многочисленные фрагменты цветоложа; многоугольные клетки наружного эпидермиса с утолщенными стенками и оранжево-желтым содержимым; внутренний эпидермис состоит из тонкостенных клеток, содержащих друзы и реже призмы кальция оксалата, рассеянные лигнифицированные клетки изодиаметричны и утолщены, пористые стенки которых образуют основу для трихом; многочисленные длинные одно-клеточные трихомы длиной до 2 мм и толщиной 30-45 мкм, сужающиеся по направлению к основанию, стенки сильно утолщены и с гладкой оболочкой, извилистые спиралеобразно расположенные; обрывки мякоти плода в виде многочисленных масляных оранжево-желтых глыбок.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. К 5 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) прибавляют 25 мл 96 % спирта *P*, встряхивают в течение 30 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 10 мг кислоты аскорбиновой *P* растворяют в 5.0 мл 60 % (об/об) спирта *P*.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силика-

геля F_{254} *P* наносят 20 мкл испытуемого раствора и 2 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота уксусная *P* - ацетон *P* - метанол *P* - толуол *P* (5:5:20:70). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться четкая зона на уровне основной зоны на хроматограмме раствора сравнения. Пластинку опрыскивают раствором 0,2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли *P* в 96 % спирте *P* и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого раствора на розовом фоне должна проявляться белая зона, соответствующая по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения. На хроматограмме также проявляются вблизи фронта растворителя интенсивная оранжево-желтая зона и в верхней трети ее части желтая зона (каротиноиды).

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси (2.8.2). Не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 10.0 %. 1.000 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12) сушат при температуре 105 °С.

Общая зола (2.4.16). Не более 7.0 %.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытуемый раствор. В круглодонную колбу помещают 0.500 г свежемолотого в порошок сырья (710) (2.9.12) и раствор 1.0 г кислоты щавелевой *P* в 50.0 мл метанола *P*, кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают в воде со льдом до температуры 15-20 °С и фильтруют. 2.0 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют последовательно, медленно встряхивая после каждого прибавления, 2.0 мл титрованного раствора дихлорфенолиндофенола *P* и затем, спустя 60 с, прибавляют 0.5 мл раствора 100 г/л тиомочевины *P* в 50 % (об/об) спирте *P* и 0.7 мл раствора динитрофенилгидразина в кислоте серной *P*. Содержимое нагревают с обратным холодильником при температуре 50 °С в течение 75 мин и сразу же охлаждают в воде со льдом в течение 5 мин. Выдерживают колбу в воде со льдом не менее 90 с и не более

120 с, прибавляя по каплям при тщательном перемешивании 5.0 мл смеси вода Р - кислота серная Р (12:50), оставляют при комнатной температуре в течение 30 мин.

Раствор А. 2.0 мл испытуемого раствора подвергают вышеописанной процедуре, за исключением прибавления раствора динитрофенилгидразина в кислоте серной Р.

Раствор сравнения. 40.0 мг кислоты аскорбиновой Р растворяют в свежеприготовленном растворе 20 г/л кислоты щавелевой Р в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100.0 мл. 5.0 мл полученного раствора доводят до объема 100.0 мл свежеприготовленным раствором 20 г/л кислоты щавелевой Р в метаноле Р. 2.0 мл полученного раствора подвергают процедуре, описанной для приготовления испытуемого раствора.

Раствор В. 2.0 мл раствора сравнения подвергают процедуре, описанной для приготовления раствора А.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 520 нм, используя раствор А в качестве компенсационного раствора.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора сравнения при длине волны 520 нм, используя раствор В в качестве компенсационного раствора.

Содержание кислоты аскорбиновой в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{2.5 \cdot D_1 \cdot m_2}{D_2 \cdot m_1},$$

где

D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора;

D_2 - оптическая плотность раствора сравнения;

m_1 - масса навески сырья в граммах;

m_2 - масса навески СО ГФ РК кислоты аскорбиновой в граммах.



Другие виды шиповника:

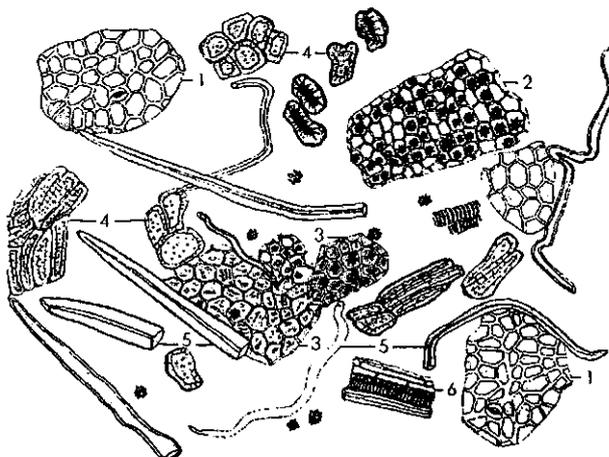
- Шиповник майский (Шиповник коричный) - *R. majalis* Herrm. (*R. cinnamomea* L.),
- Шиповник иглистый - *R. acicularis* Lindl.,
- Шиповник даурский - *R. davurica* Pall.,
- Шиповник Беггера - *R. beggeriana* Schrenk.,
- Шиповник Федченко - *R. fedtschenkoana* Regel,

- Шиповник щитконосный - *R. corymbifera* Borkh.,
- Шиповник мелкоцветковый - *R. micrantha* Smith,
- Шиповник кокандский - *R. kokanica* (Regel) Regel ex Juz.,
- Шиповник морщинистый - *R. rugosa* Thunb.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Цельные ложные плоды разнообразной формы от шаровидной, яйцевидной или овальной до сильно вытянутой веретеновидной длиной 0.7-3 см, диаметром 0.6-1.7 см. Цвет плодов от оранжево-красного до буровато-красного. На верхушке плода имеется небольшое круглое отверстие или пятиугольная площадка. В полость плода заключены многочисленные светло-желтые, иногда буроватые плодики-орешки продолговатые, со слабо выраженными гранями.

В. *Препарат порошка плодов шиповника.*



1 - эпидермис плода; 2 - ткань мякоти с друзами кальция оксалата; 3 - ткань мякоти с каротином и друзами; 4 - коменитые клетки орешка; 5 - трихомы; 6 - элементы проводящих пучков

Для изготовления холосаса, каротелина и сиропов используют высушенное сырье, в котором содержание органических кислот должно быть не менее 2.6 %.

ИСПЫТАНИЯ

Посторонние примеси. Других частей шиповника не более 2 %; почерневших, пригоревших, поврежденных вредителями и болезнями плодов не более 3 %; незрелых плодов (от зеленой до желтой окраски) не более 5 %; органической примеси не более 0.5 %; минеральной примеси не более 0.5 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15.0 %.

Микробиологическая чистота (5.1.4). В соответствии с требованиями.

Тяжелые металлы. В соответствии с требованиями государственного органа.

Радионуклиды. В соответствии с требованиями государственного органа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

25.0 г измельченных плодов (355) (2.9.12) и 200 мл воды *P* помещают в колбу вместимостью 250 мл, нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 ч, затем охлаждают, количественно переносят в колбу и доводят водой *P* до объема 250.0 мл, перемешивают. К 10 мл полученного раствора прибавляют 200-300 мл воды *P*, 1 мл раствора фенолфталеина *P1*, 2 мл 0.1% раствора метиленового синего *P* и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида до появления в пене лилово-красной окраски.

Содержание свободных органических кислот в пе-

речете на кислоту яблочную в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0.0067 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot (100 - W)},$$

где

V - объем 0.1 М раствора натрия гидроксида *P*, израсходованный на титрование испытуемого раствора, в миллилитрах;

m - масса навески сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0.0067 г кислоты яблочной.

МЕДИЦИНСКИЕ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ

В

ВАКЦИНА ДИФТЕРИЙНАЯ (АДСОРБИРОВАННАЯ)

Vaccinum diphtheriae adsorbatum

DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина дифтерийная адсорбированная - препарат дифтерийного формолового анатоксина с неорганическим адсорбентом. Формоловый анатоксин производят из токсина, продуцируемого растущими *Corynebacterium diphtheriae*.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Специфическая токсичность. Технологический процесс валидирован, если обеспечивает получение вакцины, соответствующей требованиям следующего испытания: вводят подкожно по одной человеческой дозе каждой из 5 здоровых морских свинок массой от 250 г до 350 г, не получавших ранее никакого лечения, которое могло бы интерферировать с тестом. Если в течение 42 сут после инъекции у какого-либо животного появились симптомы дифтерийной токсинемии или какое-либо животное погибает, вакцина не проходит испытание. Если более чем одно животное погибает от неспецифических причин, испытание повторяют; если более чем одно животное погибает при втором испытании, вакцина не проходит испытание.

ОЧИЩЕННЫЙ БАЛК АНАТОКСИН

Для производства дифтерийного токсина, из которого готовят анатоксин, посевные культуры выращивают в системе посевных серий, в которой токсигенность сохраняется и при необходимости ее восстанавливают направленной селекцией. Высокотоксигенный штамм *Corynebacterium diphtheriae* с известными происхождением и историей выращивают на подходящей жидкой среде. После культивирования проверяют чистоту каждой культуры и контаминированные культуры отбрасывают. Токсин-содержащую культуральную среду как можно быстрее отделяют от бактериальной массы в асептических условиях. Для того, чтобы оценить постоянство процесса производства, проверяют (2.7.27) содержание токсина (Lf/мл). Индивидуальные сборы объединяют, чтобы приготовить очищенный балк-продукт анатоксина. Токсин

очищают, чтобы удалить компоненты, которые могут быть возможными причинами побочных эффектов у людей. Очищенный токсин детоксифицируют формальдегидом с помощью метода, позволяющего избежать разрушения иммуногенной активности анатоксина и реверсии анатоксина в токсин, особенно при нагревании. Альтернативно очистка может быть проведена после процесса детоксификации.

Для производства готового балк-продукта вакцины может быть использован только очищенный балк-продукт анатоксина, соответствующий следующим требованиям.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

Отсутствие токсина и реверсии анатоксина.

Готовят раствор очищенного балк-продукта анатоксина с содержанием 100 Lf/мл в таком же буферном растворе, как и для готового продукта вакцины, но без адсорбента. Делят раствор на две равные части. Инкубируют 1 часть раствора при температуре 5 ± 3 °C, а другую при 37 °C в течение 6 недель. После инкубации проводят испытание на содержание активного дифтерийного токсина на клетках Vero с использованием образцов из обеих партий по 50 мкл в каждую лунку культурального планшета. Образец не должен содержать антимикробные консерванты, а концентрация детоксифицирующих агентов должна быть ниже концентрации, токсичной для клеток Vero. Неспецифическую токсичность устраняют диализом.

Используют свежетрипсинизированные клетки Vero в подходящей концентрации, например, $2,5 \times 10^5$ мл⁻¹ и стандартный дифтерийный токсин, разведенный в растворе 100 Lf/мл дифтерийного анатоксина. Подходящая концентрация дифтерийного токсина будет содержать не менее чем 100 LD₅₀/мл или от 67 до 133 Ir/100 в 1 Lf и от 25000 до 50000 минимальных реактивных для морских свинок доз в 1 Lf (BCO дифтерийного токсина может быть использован в качестве стандартного образца токсина). Растворяют токсин в 100 Lf/мл дифтерийного анатоксина до получения подходящей концентрации, например 2×10^{-4} Lf/мл. Готовят серийные двукратные разведения дифтерийного токсина, а испытуемый образец используют неразведенным (50 мкл/лунка). Вносят их в лунки стерильного культурального планшета, содержащего среду, подходящую для клеток Vero. Для подтверждения специфичности цитотоксического действия дифтерийного токсина на клетки параллельно

готовят разведения токсина, который нейтрализуют подходящими концентрациями дифтерийного антитоксина, например 100 МЕ/мл. Для подтверждения нормального клеточного роста ставят контроль клеток без анатоксина или токсина, или не токсичного анатоксина по 100 Lf/мл. В каждую лунку планшета вносят клеточную суспензию, закрывают планшеты и инкубируют при 37 °С в течение 5-6 сут. Цитотоксический эффект регистрируют в лунках, в которых отмечается полная ингибиция клеток Vero по показаниям pH-индикатора среды. Подтверждают цитопатический эффект микроскопическим исследованием или окрашиванием подходящим красителем, например МТТ. Испытание считают недостоверным, если 5×10^{-5} Lf/мл стандартного образца дифтерийного токсина в 100 Lf/мл анатоксина не оказывают цитотоксический эффект на клетки Vero, или цитотоксический эффект этого же количества токсина не нейтрализуется в лунках, содержащих дифтерийный антитоксин. Балк-продукт очищенного анатоксина соответствует требованиям, если ни в одной пробе не обнаружена токсичность, которую можно нейтрализовать антитоксином.

Антигенная чистота (2.7.27). Не менее 1500 Lf на 1 миллиграмм белкового азота.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт получают адсорбцией подходящего количества очищенного анатоксина на неорганическом носителе, например, алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате; готовый балк-продукт должен быть примерно изотоничен крови. При необходимости добавляют подходящие количества антимикробных консервантов. Определенные антимикробные консерванты, особенно фенольного типа, которые могут негативно воздействовать на антигенную специфичность, не должны использоваться.

Для производства готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт разливают в асептических условиях в стерильные контейнеры с контролем первого вскрытия. Контейнеры закрывают так, чтобы не допустить контаминации.

Готовый продукт может быть допущен к использованию, если он удовлетворяет требованиям идентификации, испытаний и количественного определения. При получении удовлетворительных результатов в испытании на антимикробные консерванты и количественного определения в готовом балк-продукте эти испытания можно не проводить на готовом продукте. Если содержание свободного формальдегида в балк-продукте очищенного антигена или в готовом балк-продукте не превышает 0.2 г/л, это испытание можно не проводить на готовом продукте.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Дифтерийный анатоксин идентифицируют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). Следующий метод применим для определенных вакцин и может быть использован в качестве примера. В испытуемой вакцине растворяют подходящее количество натрия цитрата Р для получения раствора концентрации 100 г/л, выдерживают при температуре 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Прозрачная надосадочная жидкость реагирует с подходящим дифтерийным антитоксином с образованием преципитата.

ИСПЫТАНИЯ

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе, если в качестве адсорбента используют алюминия гидроксид или алюминия фосфата гидрат.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного количества и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят одним из описанных методов количественного определения для дифтерийных вакцин (адсорбированных) (2.7.6).

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) вычисленной активности должна быть не менее 30 МЕ в одной человеческой дозе.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество Международных Единиц в

одной человеческой дозе;

- при необходимости указывают, что вакцина предназначена для первичной вакцинации, но не для ревакцинации и не для применения у взрослых;
- название и количество адсорбента;
- вакцину необходимо встряхивать перед использованием;
- вакцину не замораживать.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В (рДНК)

Vaccinum hepatitis B (ADNr)

HEPATITIS B VACCINE (rDNA)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина против гепатита В (рДНК) - препарат поверхностного антигена (HBsAg) белкового компонента вируса гепатита В, адсорбированного на неорганическом носителе, например, алюминия гидроксиде или алюминия фосфата гидрате. Антиген получают методом рекомбинантной ДНК-технологии.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Вакцина должна вызывать выработку специфических защитных антител у человека. Технология производства должна гарантировать получение вакцины соответствующей требованиям иммуногенности и безопасности.

Технологический процесс должен быть валидирован и обеспечивать получение вакцины, соответствующей требованиям испытания на аномальную токсичность для иммунных сывороток и вакцин для человека (2.6.9).

Производство вакцины против гепатита В осуществляется экспрессией вирусного гена, кодирующего поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) в дрожжах (*Saccharomyces cerevisiae*) или в клетках млекопитающих (клетках яичников китайских хомячков (СНО) или других подходящих клеточных линий), с последующим очищением полученного антигена и использованием его для производства иммуногенного препарата. Пригодность и безопасность клеток должна быть одобрена уполномоченными органами.

Вакцина может содержать продукт гена S (главный белок), комбинацию продуктов S гена и пре-S2 гена (средний белок) или комбинацию продуктов S гена, пре-S2 гена и пре-S1 гена (крупный белок).

Стандартный образец вакцины. Стандартный образец является частью репрезентативной серии, показывающей иммуногенность у животных и в клинических исследованиях у молодых и здоровых взрослых, а также вызывающий не менее чем у 95 % сероконверсию в отношении антител против HBsAg, после полного курса иммунизации. Защитным считается уровень антител не менее 10 мМЕ/мл.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБСТАНЦИИ

Для характеристики антигена проводились исследования, устанавливающие полную структуру белка, липидов и углеводов. Морфологическую структуру антигена определяют при электронной микроскопии. Среднюю плотность антигена определяют физико-химическим методом, например градиентным центрифугированием. Характеризуются антигенные эпитопы. Белковая фракция антигена характеризуется его первичной структурой (например, аминокислотным составом, последовательностью нуклеиновых кислот, пептидной картой).

КУЛЬТУРА КЛЕТОК-ПРОДУЦЕНТОВ И СБОР

Подлинность, микробиологическую чистоту, сохранность плазмиды и постоянство выхода продукта определяют на соответствующей стадии производства. При использовании клеток млекопитающих, испытания на посторонние агенты и микоплазмы выполняют, используя 200 мл сбора клеточной культуры, в соответствии с требованиями *Испытаний на посторонние агенты в вирусных вакцинах для человека* (2.6.16).

ОЧИЩЕННЫЙ АНТИГЕН

Для производства балк-продукта вакцины может быть использован только очищенный антиген, соответствующий следующим требованиям.

Общий белок. Общий белок определяют валидированным методом. Содержание белка должно находиться в пределах, предусмотренных для данного продукта.

Идентификация и содержание антигена. Количество и специфичность HBsAg определяют в сравнении с Международным стандартным образцом HBsAg подтип ad или стандартным образцом предприятия подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), например, радиоиммунным методом (RIA), иммуноферментным анализом (ELISA), методом иммуноблоттинга (предпочтительно использование антител против защитных эпитопов) или одиночной радиальной иммунодиффузии. Соотношение антиген/белок должно находиться в пределах, предусмотренных для данного продукта.

Молекулярная масса основного белка определяется

по отношению к известным значениям нуклеиновых кислот, полипептидной последовательности и возможного гликозилирования методом электрофореза в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом (ЭПААГ-ДСН) в редуцирующих условиях.

Антигенная чистота. Чистоту антигена определяют методом жидкостной хроматографии или другим подходящим методом, например, ЭПААГ-ДСН с окрашиванием кислотным синим 92 и серебром в сравнении со стандартным образцом. Метод должен быть достаточно чувствительным, чтобы обнаруживать возможные примеси в концентрации 1 % от общего белка. Содержание поверхностного антигена гепатита В должно быть не менее 95 % от общего белка.

Состав. Определяют содержание белка, липидов, нуклеиновых кислот и углеводов.

Клетки-продуценты и вектор ДНК. При использовании в процессе производства клеток млекопитающих содержание ДНК должно быть не более 10 пг в эквивалентном одной человеческой дозе количестве очищенного антигена.

Цезий. При использовании в процессе производства соли цезия проводят определение остаточного цезия в очищенном антигене. Его содержание должно находиться в пределах, предусмотренных для данного продукта.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

В зависимости от метода производства очищенного антигена могут быть использованы дополнительные испытания, например, испытание на остаточное содержание сыворотки животных, при использовании в процессе производства клеток млекопитающих, или испытание на остаточные химические реагенты, используемые в процессе экстракции или очистки.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

В вакцину могут быть добавлены антимикробные консерванты и адьюванты.

Для приготовления готового продукта может быть использован только балк-продукт вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый продукт может быть допущен к использованию, если он удовлетворяет требованиям идентификации, тестирования и количественного определения. В случае получения удовлетворительного результата тестирования готового балк-продукта на свободный формальдегид (при необходимости) и антимикробный консервант (при необходимости), эти испытания могут не проводиться для контроля готового продукта. Если в готовом балк-продукте количественное определение проводилось методом *in vivo* с удовлетворительным результатом, это испытание может не проводиться для контроля готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Подлинность вакцины должна подтверждаться при количественном определении или при определении электрофоретического профиля.

ИСПЫТАНИЯ

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе, если в качестве адсорбента используют алюминия гидроксид или алюминия фосфата гидрат.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного количества и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Пирогены (2.6.8). В соответствии с требованиями. Вводят одну человеческую дозу каждому кролику.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина должна соответствовать требованиям испытания на количественное определение вакцины против гепатита В (rDNA) (2.7.15).

На этикетке указывают:

- количество HBsAg в контейнере;
- тип клеток, используемый для производства вакцины;
- название и количество адсорбента;
- вакцину необходимо встряхивать перед применением;
- вакцину не замораживать.



Алюминий (2.2.23). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе, если в качестве адсорбента используют алюминия гидроксид или алюминия фосфата гидрат.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). В соответствии со стандартом организации.

Токсичность (2.6.9). В соответствии со стандартом организации.

pH (2.2.3). От 6.4 до 7.4.

Устойчивость суспензии. Вакцина после встряхивания до однородной суспензии должна свободно проходить через иглу № 0840 и не должна расслаиваться в течение 5 мин.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ГРИППА

(расщепленная инактивированная)

Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum

INFLUENZA VACCINE (SPLIT VIRION, INACTIVATED)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина против гриппа расщепленная (сплит) инактивированная представляет собой стерильную, водную суспензию штамма или смеси штаммов вируса гриппа типа А или В, или смеси двух типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах, инактивированную и обработанную таким образом, чтобы разрушить целостность вириона без уменьшения антигенных свойств гемагглютинаина и нейраминидазы. Установленное содержание гемагглютинаина - 15 мкг в одной дозе, если клинические данные не обосновывают использование другого количества.

Вакцина представляет собой слегка опалесцирующую жидкость.

ПРОИЗВОДСТВО

Технологический процесс должен быть валидирован и обеспечивать получение вакцины, соответствующей требованиям испытания на аномальную токсичность для иммунных сывороток и вакцин для человека (2.6.9).

ВЫБОР ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ

Ежегодно Всемирная Организация Здравоохранения изучает эпидемиологическую ситуацию в мире и при необходимости рекомендует штаммы, актуальные для данного эпидемиологического сезона.

Эти штаммы используют в соответствии с правилами, принятыми участниками Конвенции по разработке Европейской Фармакопеи. Применение реассортантных штаммов, дающих высокий выход подходящих поверхностных антигенов, является в настоящее время обычной практикой. Происхождение и пассаж вирусных штаммов должен быть одобрен уполномоченными органами.

СУБСТРАТ ДЛЯ РАЗМНОЖЕНИЯ ВИРУСА

Посевную серию вируса гриппа размножают на развивающихся куриных эмбрионах, полученных из популяции кур, свободной от специфических патогенов (5.2.2) или на подходящих клеточных культурах (5.2.4), например, куриных эмбриональных фибробластах или клетках куриных почек, полученных из популяции кур, свободной от специфических патогенов (5.2.2). Каждый штамм вируса выращивают в аллантаической полости развивающихся куриных эмбрионов из популяции здоровых кур.

ПОСЕВНАЯ СЕРИЯ ВИРУСА

Производство вакцины основано на системе посевных серий.

Рабочие посевные серии получают с помощью не более чем 15 пассажей реассортантного вируса или одобренного выделенного вируса. Готовый продукт производят из вируса, прошедшего не более одного пассажа от рабочей посевной серии. Антигены гемагглютинаина и нейраминидазы каждой посевной серии идентифицируются по штаммовой принадлежности подходящим методом.

Для производства моновалентного пулированного сбора может быть использована лишь рабочая посевная серия, соответствующая следующим требованиям.

Бактериальная и грибковая контаминация. Испытание на стерильность (2.6.1) проводят с использованием 10 мл для каждой среды.

Микоплазмы (2.6.7). Испытание проводят с использованием 10 мл среды.

РАЗМНОЖЕНИЕ ВИРУСА И СБОР

В прививочный материал может быть добавлен антимицробный агент. После инкубации при контролируемой температуре аллантаическую жидкость собирают и формируют моновалентный пулированный сбор. Антимицробный агент может быть добавлен

во время сбора. Ни на одной стадии производства не используют пенициллин или стрептомицин.

МОНОВАЛЕНТНЫЙ ПУЛИРОВАННЫЙ СБОР

Чтобы ограничить возможную контаминацию, инактивацию нужно проводить как можно раньше после приготовления моновалентного пулированного сбора.

Вирус инактивируют методом, который согласно данным производителя дает стойкий необходимый эффект на трех последовательных сериях. Процесс инактивации должен вызывать инактивацию вируса гриппа без уничтожения его антигенности; в процессе инактивации допустимы минимальные изменения гемагглютинаина и нейраминидазы. Процесс инактивации также должен обеспечивать инактивацию вируса лейкоза птиц и микоплазм. При необходимости моновалентный пулированный сбор хранят при температуре 5 ± 3 °С. При использовании раствора формальдегида его концентрация не должна превышать 0.2 г/л в течение всего периода инактивации; при использовании бетапропиолактона, его концентрация не должна превышать 0.1 % (об/об) в течение всего периода инактивации.

До или после процедуры инактивации моновалентный пулированный сбор концентрируют и очищают с помощью высокоскоростного центрифугирования или другим подходящим методом. Вирионы разрушают на субъединичные компоненты регламентированными способами. Для каждого нового штамма валидационные испытания проводят, чтобы показать, что моновалентный балк-продукт содержит преимущественно разрушенные вирионы.

Для производства балк-продукта может быть использован моновалентный пулированный сбор соответствующий следующим требованиям.

Антиген гемагглютинаина. Содержание гемагглютинаина определяют методом радиальной иммунодиффузии (2.7.1) с использованием стандартного образца антигена гемагглютинаина или образца антигена, откалиброванного по отношению к нему. Испытание проводят при температуре 20-25 °С.

В некоторых вакцинах физическое состояние гемагглютинаина после инактивации препятствует количественному определению методом иммунодиффузии. Для таких вакцин определение антигена гемагглютинаина проводят до инактивации на моновалентном пулированном сборе. Технологический процесс должен быть валидирован и обеспечивать сохранность гемагглютинаина, а его содержание должно быть указано в составе, например, по содержанию белка.

Антиген нейраминидазы. Наличие и тип антигена нейраминидазы подтверждается подходящим ферментным или иммунологическим методом на трех

моновалентных пулированных сборах, полученных из каждой рабочей посевной серии.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

Остаточная инфекциозность вируса. Выполняют, как описано в разделе «ИСПЫТАНИЯ».

Химические реагенты, применяемые для разрушения. Испытание на химические реагенты, применяемые для разрушения, выполняют на моновалентном пулированном сборе, и пределы их содержания должны быть одобрены уполномоченными органами.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Для получения готового балк-продукта смешивают подходящее количество моновалентного пулированного сбора.

Для производства готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные, герметичные контейнеры. Контейнеры закрывают так, чтобы предотвратить контаминацию.

Готовый продукт может быть допущен к использованию, если он удовлетворяет требованиям нижеприведенных испытаний и количественного определения. При получении удовлетворительного результата испытания на остаточную инфекциозность вируса каждого моновалентного пулированного сбора, это испытание может не проводиться для контроля готового продукта. При получении удовлетворительного результата испытаний на свободный формальдегид, овальбумин и общий белок готового балк-продукта, эти испытания могут не проводиться для контроля готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Антигенная специфичность вакцины должна подтверждаться при количественном определении.

ИСПЫТАНИЯ

Остаточная инфекциозность вируса. По 0.2 мл вакцины вводят в аллантаоисную полость каждого из десяти развивающихся куриных эмбрионов и инкубируют их в течение трех дней при температуре 33-37 °С. Не менее 8 из 10 эмбрионов должны остаться живыми. Собирают по 0.5 мл аллантаоисной жидкости из каждого живого эмбриона и объединяют. Инокулируют по 0.2 мл объединенной аллантаоисной жидкости в аллантаоисную полость каждого из десяти развивающихся куриных эмбрионов и инкубируют их в течение трех дней при температуре 33-37 °С. Не менее 8 из 10 эмбрионов должны остаться живыми. Собирают по 0.1 мл аллантаоисной жидкости из каждого живого эмбриона и определяют наличие живого вируса в реакции гемагглютинации. Постановку реакции гемагглютинации осуществляют с каждой полученной порцией аллантаоисной жидкости. Если наблюдается гемагглютинация с какой-либо порцией аллантаоисной жидкости, то повторяют пассаж данной порции аллантаоисной жидкости на развивающихся куриных эмбрионах с последующей постановкой реакции гемагглютинации. Гемагглютинация должна отсутствовать.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л (при необходимости).

Овальбумин. Не более количества, указанного на упаковке, но в любом случае не более 1 мкг в одной человеческой дозе. Определение проводят одним из подходящих иммунохимических методов (2.7.1) с использованием стандартного образца овальбумина.

Общий белок. Общее содержание белка не должно превышать более чем в 6 раз общее содержание гемагглютинаина, вычисленное при количественном определении. Но в любом случае содержание белка должно быть не более 100 мкг на одну человеческую дозу одного штамма или не более 300 мкг в одной человеческой дозе.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 100 МЕ в одной человеческой дозе.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание гемагглютинаина определяют методом радиальной иммунодиффузии (2.7.1) с использова-

нием стандартного образца антигена гемагглютинаина или образца антигена откалиброванного по отношению к нему. Испытание проводят при температуре 20-25 °С.

Доверительный интервал ($P = 0.95$) должен быть не менее 80 % и не более 125 % от определяемого содержания антигена гемагглютинаина.

Нижний доверительный интервал ($P = 0.95$) должен быть не менее 80 % от заявленного количества для каждого штамма.

Содержание антигена гемагглютинаина должно быть не менее 80 % и не более 125 % от заявленного.

Для некоторых вакцин количественное определение гемагглютинаина по отношению к стандартному образцу невозможно, поэтому взамен проводят иммунологическую идентификацию гемагглютинаина или полуколичественное определение подходящими методами.

На этикетке указывают:

- вакцина приготовлена на развивающихся куриных эмбрионах;
- название штамма или штаммов вируса гриппа, использованных в данном препарате;
- метод, используемый для инаktivации вируса;
- содержание гемагглютинаина каждого штамма вируса в одной дозе, в микрограммах;
- максимальное содержание овальбумина;
- эпидемический сезон, для которого предназначена вакцина.



pH (2.2.3). В соответствии со стандартом организации.

ВАКЦИНА ПРОТИВ ГРИППА

(субъединичная инаktivированная)

Vaccinum influenzae inactivatum ex cortices antigeniis praeparatum

INFLUENZA VACCINE (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина против гриппа (субъединичная инаktivированная) представляет собой стерильную суспензию штамма или штаммов вируса гриппа типа А или В

или смеси штаммов двух типов А и В, выращенных индивидуально на развивающихся куриных эмбрионах или на подходящих клеточных культурах, инактивированную и обработанную таким образом, чтобы препарат содержал преимущественно антигены гемагглютинина и нейраминидазы, без уменьшения их антигенных свойств. Установленное содержание гемагглютинина - 15 мкг в одной дозе, если клинические данные не обосновывают использование другого количества. Вакцина может содержать адьювант.

ПРОИЗВОДСТВО

Технологический процесс валидирован и обеспечивает получение вакцины, соответствующей требованиям испытания на аномальную токсичность для иммунных сывороток и вакцин для человека (2.6.9).

ВЫБОР ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ

Ежегодно Всемирная Организация Здравоохранения изучает эпидемиологическую ситуацию в мире и при необходимости рекомендует штаммы, актуальные для данного эпидемиологического сезона.

Эти штаммы используют в соответствии с правилами, принятыми участниками Конвенции по разработке Европейской Фармакопеи. Применение реассортантных штаммов, дающих высокий выход подходящих поверхностных антигенов, является в настоящее время обычной практикой. Происхождение и история пассажей штаммов вирусов должны быть одобрены уполномоченными органами.

СУБСТРАТ ДЛЯ РАЗМНОЖЕНИЯ ВИРУСА

Посевную серию вируса гриппа размножают на развивающихся куриных эмбрионах, полученных из популяции кур, свободной от специфических патогенов (5.2.2) или на подходящих клеточных культурах (5.2.4), например, куриных эмбриональных фибробластах или клетках куриных почек, полученных из популяции кур, свободной от специфических патогенов (5.2.2). Каждый штамм вируса выращивают в аллантоисной полости развивающихся куриных эмбрионов из популяции здоровых кур.

ПОСЕВНАЯ СЕРИЯ ВИРУСА

Производство вакцины основано на системе посевных серий.

Рабочие посевные серии получают с помощью не более чем 15 пассажей реассортантного вируса или одобренного выделенного вируса. Готовый продукт производят однократным пассажем рабочей посевной серии. Антигены гемагглютинина и нейраминидазы каждой посевной серии идентифицируют подходящими методами, как и исходный штамм.

Для производства моновалентного пулированного сбора может быть использована только рабочая посевная серия, соответствующая следующим требованиям.

Бактериальная и грибковая контаминация.

Испытание на стерильность (2.6.1) проводят с использованием 10 мл для каждой среды.

Микоплазмы (2.6.7). Испытание проводят с использованием 10 мл.

РАЗМНОЖЕНИЕ ВИРУСА И СБОР

В прививочный материал при необходимости добавляют антимикробный агент. После инкубации при контролируемой температуре аллантоисную жидкость собирают и формируют моновалентный пулированный сбор. При необходимости добавляют антимикробный агент во время сбора. Ни на одной стадии производства не используют пенициллин или стрептомицин.

МОНОВАЛЕНТНЫЙ ПУЛИРОВАННЫЙ СБОР

Для ограничения возможности контаминации инаktivацию проводят как можно раньше после приготовления моновалентного пулированного сбора.

Вирус инаktivируют методом, который согласно данным производителя, обеспечивает стойкий эффект на трех последовательных сериях. Процесс инаktivации вируса гриппа должен обеспечивать сохранение его антигенности; в процессе инаktivации допустимы минимальные изменения гемагглютинина и нейраминидазы. Процесс инаktivации также должен обеспечивать инаktivацию вирусов лейкоза птиц и микоплазм. При необходимости моновалентный пулированный сбор хранят при температуре 5 ± 3 °С. При использовании раствора формальдегида его концентрация не должна превышать 0.2 г/л в течение всего периода инаktivации; при использовании бетапропиолактона его концентрация не должна превышать 0.1 % (об/об) в течение всего периода инаktivации.

До или после процедуры инаktivации моновалентный пулированный сбор концентрируют и очищают с помощью высокоскоростного центрифугирования или другим подходящим методом. Вирионы разрушают на субъединичные компоненты регламентированными способами и дальнейшую очистку проводят так, чтобы моновалентный балк-продукт содержал в основном антигены гемагглютинина и нейраминидазы.

Для производства готового балк-продукта используют только моновалентный пулированный сбор, соответствующий следующим требованиям.

Антиген гемагглютинина. Содержание гемагглютинина определяют методом радиальной иммунодиффузии (2.7.1) с использованием стандартного образца антигена гемагглютинина или образца антигена, откалиброванного по отношению к нему. Испытание проводят при температуре 20-25 °С.

Антиген нейраминидазы. Наличие и тип антигена нейраминидазы подтверждают подходящим ферментным или иммунологическим методами на первых трех моновалентных пулированных сборах, полученных из каждой рабочей посевной серии.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

Остаточная инфекциозность вируса. Выполняют, как описано в разделе «ИСПЫТАНИЯ».

Чистота. Чистоту моновалентного пулированного сбора проверяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле или другой одобренной методикой. В основном, должны присутствовать антигены гемагглютинина и нейраминидазы.

Химические реагенты, применяемые для разрушения и очистки. Испытания на химические реагенты, применяемые для разрушения и очистки, выполняют на моновалентном пулированном сборе, и пределы их содержания должны быть одобрены уполномоченными органами.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Для получения готового балк-продукта смешивают подходящее количество моновалентных пулированных сборов. При необходимости добавляют адьювант.

Для производства готового продукта используют только готовый балк-продукт, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные, с контролем первого вскрытия контейнеры. Контейнеры закрывают так, чтобы предотвратить контаминацию.

Готовый продукт допускают к использованию, если он удовлетворяет требованиям нижеприведенных

испытаний и количественного определения. При получении удовлетворительного результата испытания на остаточную инфекциозность вируса каждого моновалентного пулированного сбора, это испытание может не проводиться для контроля готового продукта. При получении удовлетворительного результата испытаний готового балк-продукта на свободный формальдегид, овальбумин и общий белок, эти испытания могут не проводиться для контроля готового продукта.

Если в готовом продукте содержание овальбумина и формальдегида невозможно определить из-за влияния адьюванта, их количество определяют в моновалентном пулированном сборе и устанавливают пределы их содержания так, чтобы они не превышали значения этих показателей в готовом продукте.

Если вакцина содержит адьювант, то идентификацию и другие подходящие критерии качества выполняют на готовом продукте. Эти испытания могут включать химические и физические методы, определение размера частиц и количества частиц в единице объема.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Антигенную специфичность вакцины подтверждают при количественном определении.

ИСПЫТАНИЯ

Остаточная инфекциозность вируса. По 0.2 мл вакцины вводят в аллантаоисную полость каждого из десяти развивающихся куриных эмбрионов и инкубируют их в течение трех сут при температуре 33-37 °С. Не менее 8 из 10 эмбрионов должны остаться живыми. Собирают по 0.5 мл аллантаоисной жидкости из каждого живого эмбриона и объединяют. Инокулируют по 0.2 мл объединенной аллантаоисной жидкости в аллантаоисную полость каждого из десяти развивающихся куриных эмбрионов и инкубируют их в течение трех сут при температуре 33-37 °С. Испытание считают достоверным, если из 10 эмбрионов выживают не менее 8. Собирают около 0.1 мл аллантаоисной жидкости из каждого живого эмбриона и определяют наличие живого вируса в реакции гемагглютинации. Постановку реакции гемагглютинации осуществляют с каждой полученной порцией аллантаоисной жидкости. Если наблюдается гемагглютинация с какой-либо порцией аллантаоисной жидкости, пассаж данной порции аллантаоисной жидкости на развивающихся куриных эмбрионах повторяют с последующей постановкой реакции гемагглютинации. Гемагглютинация должна отсутствовать.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимикробного консер-

ванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л (при необходимости).

Овальбумин. Не более количества указанного на этикетке, но в любом случае не более 1 мкг в одной человеческой дозе. Определение проводят одним из подходящих иммунохимических методов (2.7.1) с использованием стандартного образца овальбумина.

Общий белок. Не более 40 мкг белка, отличного от гемагглютинина, на один штамм в одной человеческой дозе и не более 120 мкг белка, отличного от гемагглютинина, в одной человеческой дозе.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Не более 100 МЕ в одной человеческой дозе.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание гемагглютинина определяют методом радиальной иммунодиффузии (2.7.1) с использованием стандартного образца антигена гемагглютинина или образца антигена, откалиброванного по отношению к нему. Испытание проводят при температуре 20-25 °С.

Доверительный интервал ($P = 0.95$) должен быть не менее 80 % и не более 125 % от установленного содержания.

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) содержания антигена гемагглютинина должна быть не менее 80 % от заявленного количества для каждого штамма.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- вакцина приготовлена на куриных эмбрионах;
- штамм или штаммы вируса гриппа, использованные в данном препарате;
- метод инаktivации вируса;
- содержание гемагглютинина каждого штамма вируса в одной дозе, в микрограммах;
- эпидемический сезон, для которого предназначена вакцина;
- максимальное содержание овальбумина;
- при необходимости название и количество используемого адьюванта.

ВАКЦИНА ПРОТИВ КОКЛЮША (АЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КОМПОНЕНТНАЯ) АДСОРБИРОВАННАЯ

Vaccinum pertussis sine cellulis ex elementis
praeparatum adsorbatum

*PERTUSSIS VACCINE (ACCELULAR, COMPONENT,
ADSORBED)*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина против коклюша (ацеллюлярная компонентная) адсорбированная - препарат индивидуально приготовленных, очищенных антигенов *Bordetella pertussis*, адсорбированных на неорганическом носителе, например, алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате.

Вакцина содержит коклюшный анатоксин или коклюшный токсинподобный белок, не обладающий токсическими свойствами, получаемый экспрессией генетически модифицированной формы соответствующего гена. Коклюшный анатоксин производят из коклюшного токсина методом, обезвреживающим токсин, но позволяющим сохранять адекватные иммуногенные свойства, без реверсии в токсин. Вакцина может также содержать филаментозный гемагглютинин, пертактин (наружный мембранный белок с молекулярной массой 69 кДа) и другие индивидуальные компоненты *B. pertussis*, например, фимбриальный-1 и фимбриальный-2 антигены. Последние два антигена могут быть очищены совместно. Антигенный состав и характеристики основаны на протективной способности и отсутствии непредусмотренных реакций в целевой группе, для которой данная вакцина предназначена.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Технология производства должна обеспечивать получение вакцины, сравнимой с вакциной с доказанной клинической эффективностью и безопасностью для человека.

При использовании генетически модифицированной формы *B. pertussis*, постоянство производства и генетическая стабильность вакцины должны соответствовать требованиям монографии *Продукты рекомбинантной ДНК-технологии (0784)*.

Стандартный образец вакцины. В качестве стандартного образца вакцины используют серию вакцины с доказанной клинической эффективностью или ее репрезентативную серию. При производстве репрезентативной серии необходимо строгое соответствие процессу производства серии вакцины, используемой при клинических испытаниях. Стандартный

образец вакцины, предпочтительно, стабилизируют методом, не влияющим на результаты количественного определения при сравнении стабилизированной и нестабилизированной серий вакцины.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ

Аденилат циклаза. Не более 500 нг в количестве, эквивалентном одной дозе готового продукта, при определении методом иммуноблот-анализа или другим подходящим методом.

Трахеальный цитотоксин. Не более 2 пмоль в количестве, эквивалентном одной дозе готового продукта, при определении подходящим методом, например, биологическим или методом жидкостной хроматографии (2.2.29).

Отсутствие остаточного дермонекротического токсина. Каждой из трех мышей, находящихся на грудном вскармливании, вводят внутрикожно в объеме 0.1 мл компонент или антигенную фракцию в количестве, эквивалентном одной дозе готового продукта. Наблюдают в течение 48 ч. Дермонекротические реакции должны отсутствовать.

Специфические свойства. Компоненты вакцины анализируют одним или более методами, описанными ниже, для того, чтобы определить их идентичность и специфические свойства (активность в одной единице белка) в сравнении со стандартным образцом.

Коклюшный токсин. В качестве *in vitro* методов применяют определение кластерного эффекта в культуре клеток (СНО) яичников китайских хомячков и гемагглютинации; в качестве *in vivo* методов применяют определение лимфоцит-стимулирующей активности, гистамин-сенсibiliзирующей активности и инсулин-секреторной активности. Токсин должен проявлять АДФ-рибозил трансферазную активность при использовании трансдуцина в качестве акцептора.

Филаментозный гемагглютинин. Гемагглютинация и ингибирование специфическими антителами.

Пертактин, фимбриальный-2 и фимбриальный-3 антигены. Взаимодействие со специфическими антителами.

Коклюшный анатоксин. Анатоксин индуцирует у животных выработку антител, способных ингибировать все свойства коклюшного токсина.

ОЧИЩЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Производство каждого компонента основано на системе посевных серий. Культуру для посева, из которой получают токсин, сохраняют и, при необходимости, восстанавливают токсигенность направленной селекцией.

Ни одна питательная среда, используемая на любом этапе производства, не должна содержать кровь или продукты крови человеческого происхождения. Питательные среды, применяемые для приготовления посевной серии и инокулята, могут содержать кровь или продукты крови животного происхождения.

Коклюшный токсин и, при необходимости, филаментозный гемагглютинин и пертактин очищают, после соответствующей идентификации детоксифицируют с применением соответствующих химических реагентов методом, исключающим реверсию анатоксина в токсин, особенно в процессе хранения или нагревания.

Другие компоненты, например, фимбриальный-2 и фимбриальный-3 антигены, очищенные отдельно или вместе, не должны содержать токсичных веществ. Процедуру очистки валидируют для гарантии необходимой чистоты веществ, применяемых в процессе культивирования и очистки.

Содержание бактериальных эндотоксинов (2.6.14) определяют для контроля процедуры очистки и определения пределов их содержания в готовом продукте. Пределы содержания бактериальных эндотоксинов в индивидуальных компонентах такие же, как и в готовом продукте и должны быть не более 100 МЕ в одной человеческой дозе.

Чистоту компонентов определяют подходящими методами, например, электрофорезом в полиакриламидном геле (ЭПААГ) или жидкостной хроматографией до процесса детоксификации. Электрофорез в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом (ЭПААГ-ДСН) или метод иммуноблота со специфическими моноклональными или поликлональными антителами применяют для характеристики субъединиц. Требования устанавливают для каждого индивидуального продукта.

Для производства готового балк-продукта вакцины могут быть использованы только очищенные компоненты, соответствующие следующим требованиям.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием для каждой среды количества очищенного компонента, эквивалентного не менее 100 человеческим дозам.

Отсутствие остаточного коклюшного токсина. Данное испытание не проводят для продукта, полученного генетической модификацией.

Испытание проводят на группе, состоящей не менее чем из 5 гистамин-чувствительных мышей, массой от 18 г до 26 г. Вводят каждой мыши внутривенно эквивалентное одной человеческой дозе или внутрибрюшинно эквивалентное двум человеческим дозам количество очищенного компонента, разведенного не более, чем в 0.5 мл фосфатно-буферного солево-

го раствора, содержащего 2 г/л желатина. Вводят второй контрольной группе мышей внутрибрюшинно растворитель. Через 5 сут вводят 2 мг гистамина основания внутрибрюшинно в объеме не более 0.5 мл и наблюдают в течение 24 ч. Препарат прошел испытание, если ни одно животное не погибло.

Гистамин-чувствительность используемой линии мышей проверяют через подходящие интервалы следующим методом: вводят трехкратные разведения стандартного образца коклюшного токсина в фосфатно-буферном солевом растворе, содержащем 2 г/л желатина и гистамин, как описано выше. Линию мышей считают пригодной, если более чем 50 % животных оказались сенсibilизированы 50 нг коклюшного токсина и ни у одного животного из контрольной группы, которым вводился растворитель и гистамин, не обнаружено симптомов сенсibilизации.

БСО коклюшного токсина можно использовать в качестве стандартного образца коклюшного токсина.

Вместо испытания на мышах можно использовать валидированный метод, основанный на кластерном эффекте токсина на клетки яичников китайских хомячков (СНО).

Остаточные детоксицирующие агенты и другие реагенты. Если процесс валидации не показал приемлемую очистку, определяют содержание остаточных детоксицирующих агентов и других реагентов, которое должно быть ниже установленных пределов.

Содержание антигена. Содержание антигена определяют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), содержание белкового азота - после минерализации кислотой серной (2.5.9) или другим подходящим методом. Отношение содержания антигена к белковому азоту должно находиться в пределах, регламентированных для данного продукта.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ

Вакцину готовят адсорбцией подходящего количества очищенных компонентов, отдельно или вместе на алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате. При необходимости добавляют подходящие количества antimicrobial консервантов.

Для производства готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт, соответствующий следующим требованиям.

Antimicrobial консерванты. При необходимости определяют количество antimicrobial консерванта подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый продукт может быть допущен к использованию, если он удовлетворяет каждому из требований идентификации, испытаний и количественного определения. При получении удовлетворительных результатов в испытаниях готового балк-продукта на отсутствие остаточного коклюшного токсина, реверсии коклюшного анатоксина в токсин, antimicrobial консерванты, свободный формальдегид, и при количественном определении эти испытания могут не проводиться для готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проводят десорбцию вакцины подходящим способом, например, следующим: в испытуемой вакцине растворяют подходящее количество *натрия цитрата Р* для получения раствора концентрации 10 г/л, выдерживают при температуре 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Испытание проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), прозрачная надосадочная жидкость должна реагировать со специфическими для каждого компонента антисыворотками.

ИСПЫТАНИЯ

Отсутствие остаточного коклюшного токсина и обратимости коклюшного анатоксина в токсин. Данное испытание не проводят для продукта, полученного генетической модификацией.

Используют 3 группы, состоящие не менее чем из 5 гистамин-чувствительных мышей в каждой. Вводят каждой мыши первой группы дважды внутрибрюшинно одну человеческую дозу вакцины, выдержанную при температуре от 2 °С до 8 °С. Вводят каждой мыши второй группы дважды внутрибрюшинно одну человеческую дозу вакцины, выдержанную при температуре 37 °С в течение 4 недель. Вводят мышам третьей контрольной группы внутрибрюшинно растворитель. Через 5 сут каждой мыши вводят 2 мг гистамина внутрибрюшинно в объеме не более 0.5 мл и наблюдают в течение 24 ч. Испытание считают непригодным, если одна или более мышей контрольной группы погибли после введения гистамина. Препарат прошел испытание, если ни одно животное первой и второй групп не погибло после введения гистамина. Если одна мышь погибла в первой или второй группах или в обеих группах, испытание повторяют с таким же или большим количеством мышей и результаты испытаний объединяют. Вакцина прошла испытание, если в обеих группах

погибло после введения гистамина не более 5 % общего количества мышей.

Гистамин-чувствительность используемой линии мышей проверяют через подходящие интервалы следующим методом: вводят трехкратные разведения стандартного образца коклюшного токсина в фосфатно-буферном солевом растворе, содержащем 2 г/л желатина и гистамин, как описано выше. Линию мышей считают пригодной, если более чем 50 % животных были сенсibilизированы 50 нг коклюшного токсина и ни у одного животного контрольной группы, которым вводили растворитель и гистамин, не выявлено симптомов сенсibilизации.

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе, если в качестве адсорбента используют алюминия гидроксид или алюминия фосфата гидрат.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробные консерванты. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного количества и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Способность индуцировать выработку специфических антител испытуемой вакцины и стандартного образца определяют параллельно; содержание антител определяют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), например, иммуноферментным анализом (ELISA). Испытание на мышах, описанное ниже представляет собой трехточечную модель, но после валидации для рутинных испытаний можно использовать метод однократного разведения.

Требования. Способность вакцины индуцировать антитела не должна быть значимо ($P = 0.95$) меньше, чем у стандартного образца вакцины.

Следующая модель дана в качестве примера подходящего испытания.

Выбор и распределение животных. Для испытания выбирают здоровых мышей одной линии (например, CD 1) в возрасте от 4 до 8 недель. Распределяют животных на шесть равных групп, количество животных в которых определяют в соответствии с требованиями испытания. Готовят трехкратные разведения испытуемой вакцины и стандартного образца. Вводят животным внутрибрюшинно или подкожно по

0.5 мл одного из разведений вакцины и стандартного образца соответственно группе.

Получение образцов сыворотки. Через 4 - 6 недель после вакцинации животных анестезируют и обезкровливают. Полученные индивидуально от каждого животного сыворотки хранят до определения содержания антител при температуре -20 °С.

Определение содержания антител. Содержание специфических антител к каждому компоненту определяют в каждой сыворотке валидированным методом, например ELISA, описанным ниже.

ELISA тест. В планшете для микротитрования (поливинилхлоридном или полистироловом, подходящем для специфического антигена) сорбируют очищенный антиген в концентрации по 100 нг на каждую лунку. После отмывки не прореагировавшие участки блокируют инкубацией с раствором бычьего сывороточного альбумина и затем отмывают. Двукратные разведения сывороток мышей, иммунизированных испытуемой вакциной и стандартным образцом вакцины, вносят в лунки планшета. После инкубации при температуре 22-25 °С в течение 1 ч планшет отмывают и вносят в каждую лунку планшета подходящий раствор анти-мышинного IgG ферментного конъюгата и инкубируют планшет при температуре 22-25 °С в течение 1 ч. После отмывки планшета в каждую лунку вносят субстрат, из которого высвобождается хромофор, определяемый количественно измерением абсорбции (2.2.25). Условия испытания подбирают таким образом, чтобы получить линейную зависимость абсорбции от содержания антител в диапазоне значений абсорбции от 0.1 до 2.0.

В тесте используют стандартный образец антисыворотки с известной активностью, который является основой для расчета уровня антител в исследуемых сыворотках. В испытание также включают стандартизованную контрольную сыворотку.

Испытание считают достоверным, если:

- найденное значение в контрольной сыворотке не отличается от известного значения более чем на 2 стандартных отклонения;
- доверительный интервал ($P = 0.95$) должен быть не менее 50 % и не более 200 % от вычисленной активности.

Расчет результатов. Титр антител в сыворотках мышей, иммунизированных испытуемой и стандартной вакцинами, находят из значений активности, полученных в испытании вакцины по отношению к значению активности стандартного образца и вычисляют с использованием обычных статистических методов.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- название и количество компонентов, представленных в вакцине;

- при необходимости указывают, что вакцина содержит коклюшный токсинподобный белок, полученный методом генетической модификации;
- название и количество адсорбента;
- вакцину необходимо встряхивать перед использованием;
- вакцину не замораживать.

ВАКЦИНА ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ (БЦЖ) СУХАЯ

Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodessicatum

VACCINE BCG DRY

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина туберкулезная (БЦЖ) представляет собой лиофилизированную культуру живых бактерий вакцинного штамма Кальметта и Жерена (*Mycobacterium bovis BCG*) и предназначена для специфической иммунопрофилактики туберкулеза.

ПРОИЗВОДСТВО

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Вакцина туберкулезная БЦЖ производится персоналом, состоящим из здоровых лиц, которые не работают с другими инфекционными агентами; в частности, они не должны работать с вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis* и подвергаться опасности заражения туберкулезом. Персонал периодически проверяют на наличие туберкулеза. Вакцина туберкулезная БЦЖ восприимчива к солнечному свету, и ее производство должно происходить так, чтобы все культуры и вакцина были защищены от прямого солнечного света и ультрафиолетовых лучей на всех стадиях производства, испытаний и хранения.

Производство вакцины основано на системе посевных серий. Технология производства должна обеспечивать получение БЦЖ-вакцины, которая индуцирует адекватную чувствительность к туберкулину у людей, имеет удовлетворительную защитную способность для животных и является безопасной.

Вакцину производят из культур, полученных из исходного посевного материала посредством возможного меньшего количества, но не более 8 пассажей. В процессе производства препарат лиофилизируют только один раз.

При использовании вместо испытания на жизнеспособность биолюминесценции или другого биохимического метода, они должны быть валидированы на каждой стадии производства.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОСЕВНЫЕ СЕРИИ

Штамм, используемый для производства исходной посевной серии, должен быть выбран и находиться в таких условиях, чтобы сохранялись его свойства, способность повышать чувствительность человека к туберкулину, защищать животных от туберкулеза и быть непатогенным для человека и лабораторных животных. Используемый штамм идентифицируют по архивным записям, которые включают в себя информацию об его происхождении и последующих манипуляциях.

Подходящую серию вакцины готовят из первой посевной серии и хранят для использования в качестве контрольной вакцины. При производстве новой рабочей посевной серии выполняется соответствующий тест на повышенную чувствительность замедленного типа у морских свинок к вакцине, изготовленной из новой посевной серии культуры микобактерий; вакцина не должна значительно отличаться по своему действию от контрольной вакцины. Кроме того, выполняют испытание на чувствительность к антимикробному агенту.

Для культивирования используют только ту посевную серию, которая соответствует следующим требованиям.

Идентификация. Бактерии рабочей посевной серии идентифицируют как *Mycobacterium bovis BCG* с помощью микробиологического метода (морфологическая характеристика микобактерий в окрашенных мазках и типичный вид колоний, растущих на твердых питательных средах), который может быть дополнен молекулярнобиологической технологией, например, амплификацией нуклеиновой кислоты и полиморфизмом длины рестриктированных фрагментов.

Бактериальная и грибковая контаминация. Испытание на стерильность (2.6.1) проводят с использованием 10 мл для каждой питательной среды.

Рабочая посевная серия должна соответствовать требованиям испытаний на стерильность за исключением испытания на наличие микобактерий.

Испытание на отсутствие вирулентных микобактерий. Испытание выполняют, как описано в разделе «ИСПЫТАНИЯ», используя 10 морских свинок.

РАЗМНОЖЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ И СБОР

Бактерии выращивают в соответствующей питательной среде не более 21 дня на поверхности или в виде погруженной в среду культуры. Культуральная питательная среда не должна содержать вещества, обладающие токсическим или аллергическим действием на организм человека, либо способствовать

возникновению вирулентности микобактерий для морских свинок. Культуру собирают и помещают в стерильную питательную среду, которая сохраняет жизнеспособность вакцины, что определяют соответствующим методом подсчета жизнеспособности бактерий.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины готовят из одиночного сбора или путем объединения одиночных сборов. При необходимости добавляют стабилизатор, однако если он мешает определению концентрации бактерий в готовом балк-продукте, эту процедуру проводят до добавления стабилизатора.

Для производства готовой вакцины используют только ту серию готового балк-продукта, которая отвечает следующим требованиям.

Бактериальная и грибковая контаминация.

Испытание на стерильность (2.6.1) проводят с использованием 10 мл для каждой питательной среды. Готовый балк-продукт должен соответствовать требованиям испытаний на стерильность за исключением испытания на наличие микобактерий.

Подсчет жизнеспособных микобактерий.

Определение количества жизнеспособных микобактерий в 1 мл проводят методом определения жизнеспособных микроорганизмов на твердой питательной среде, используя метод, подходящий для исследований вакцин или соответствующим биохимическим методом. Параллельно проводят испытание контрольного образца из этого же штамма.

Концентрация микобактерий. Общую бактериальную концентрацию определяют соответствующим методом - прямым, путем определения массы микроорганизмов, либо непрямым методом определения мутности, значение которого откалибровано относительно массы микроорганизмов. Если определение концентрации микобактерий производят до добавления стабилизатора, концентрацию в готовом балк-продукте устанавливают путем вычисления. Общая бактериальная концентрация должна быть в пределах, установленных для данного продукта.

Соотношение количества жизнеспособных единиц к общей бактериальной концентрации должно быть не менее утвержденного для данного продукта.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины помещают в стерильные контейнеры и лиофилизируют до содержания влаги, благоприятного для стабильности вакцины; контейнеры закрывают под вакуумом или инертным газом. Заполненные и закрытые контейнеры хранят при температуре -20°C или ниже, срок хранения

должен быть не менее 4 лет от даты сбора культуры микобактерий.

Готовый продукт допускают к использованию, если он удовлетворяет требованиям определения количества жизнеспособных микроорганизмов, идентификации, а также другим испытаниям, в том числе количественного определения.

При удовлетворительном результате испытания на повышенную кожную реактивность рабочей посевной серии, а также 5 последующих серий, произведенных из нее, это испытание можно не проводить для готового продукта.

Подсчет жизнеспособных микобактерий.

Определение количества жизнеспособных микобактерий в 1 мл производят методом определения жизнеспособных микроорганизмов на твердой питательной среде, используя метод, подходящий для исследований вакцин или соответствующий биохимический метод. Параллельно проводят испытание контрольного образца вакцины из этого же штамма.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Вакцину БЦЖ идентифицируют микроскопическим исследованием бактерий в окрашенных мазках, выявляющим их кислотоустойчивые свойства, а также появлением характерных колоний, выросших на твердой питательной среде. Могут быть использованы альтернативные молекулярно-биологические технологии, например, амплификация нуклеиновой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ

Вирулентные микобактерии. Каждой из 6 морских свинок массой 250-400 г, не подвергавшихся лечению, влияющему на результаты испытания, подкожно или внутримышечно вводят количество вакцины, эквивалентное 50 человеческим дозам. Наблюдают за животными не менее 42 сут. По истечении этого периода животных забивают, вскрывают и исследуют признаки заражения туберкулезом, не учитывая любые минимальные реакции в месте введения вакцины. Животных, павших в течение данного периода, также исследуют на наличие признаков туберкулеза. Вакцина проходит испытания, если ни у одного животного не обнаруживают признаки туберкулезной инфекции, или не более 1 животного умерло в течение 42 сут наблюдения. Если за этот период умерло 2 животных, и вскрытие не показало наличия признаков туберкулеза, испытание повторяют на 6 других морских свинок. Вакцина проходит испытания, если не более 1 животного умерло в течение 42 сут наблюдения, и при вскрытии не обнаруживают никаких признаков туберкулеза.

Бактериальная и грибковая контаминация.

Ресуспендированная вакцина должна соответствовать требованиям испытаний на стерильность [2.6.1] за исключением испытания на наличие микобактерий.

Испытание на кожную реактивность. Используют 6 белых или слабо-окрашенных морских свинок массой не менее 250 г, не получавших лечения, влияющего на испытания. Животным вводят по 0.1 мл неразведенной вакцины и по 0.1 мл вакцины в разведениях 1:10 и 1:100, а также аналогичных разведений контрольной вакцины. Места введения одному и тому же животному выбирают методом случайной выборки для разных растворов испытуемой и контрольной вакцин. Наблюдение проводят в течение 4 недель.

Вакцина проходит испытание, если кожные реакции, вызванные введением исследуемой вакцины, не отличаются заметно в течение 4 недель от тех, которые были вызваны контрольной вакциной.

Термостабильность. Образцы лиофилизированной вакцины хранят при температуре 37 °С в течение 4 недель. Определяют количество жизнеспособных единиц в гретой вакцине, как описано ниже. Количество жизнеспособных бактерий в гретой вакцине должно быть не менее 20 % от таковых в негретой вакцине.

Вода. Не более предела, установленного для данного продукта, определяемого соответствующим методом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количество жизнеспособных единиц в вакцине определяют методом подсчета на твердой питательной среде, либо подходящим валидированным биохимическим методом. Параллельно определяют количество жизнеспособных единиц в контрольной вакцине.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- количество жизнеспособных единиц в 1 мл ресуспендированной вакцины должно соответствовать заявленному;
- необходимость защиты от прямого солнечного света.



pH [2.2.3]. В соответствии с требованиями.

Стерильность [2.6.1]. Испытание на стерильность

проводят методом посева на жидкую тиогликолевую среду и среду Сабуро.

Термостабильность. В соответствии с требованиями.

ДИФТЕРИЙНАЯ, СТОЛБНЯЧНАЯ И КОКЛЮШНАЯ (БЕСКЛЕТОЧНАЯ КОМПОНЕНТНАЯ) ВАКЦИНА АДСОРБИРОВАННАЯ

*Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis sine
cellulis ex elementis praeparatum
adsorbatum*

*DIPHTHERIA, TETANUS AND PERTUSSIS (ACELLULAR,
COMPONENT) VACCINE ADSORBED*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийная, столбнячная и коклюшная (бесклеточная компонентная) вакцина адсорбированная - комплексная вакцина, содержащая: дифтерийный формоланатоксин; столбнячный формоланатоксин; индивидуальные очищенные антигенные компоненты *Bordetella pertussis*; неорганический адсорбент, например, алюминия гидроксид или алюминия фосфата гидрат.

Формоловые анатоксины готовят из токсинов, продуцируемых растущими *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, соответственно.

Вакцина содержит коклюшный анатоксин или коклюшный токсинподобный белок, полученный экспрессией генетически модифицированной формы соответствующего гена и не обладающий токсическими свойствами. Коклюшный анатоксин получают из коклюшного токсина методом, превращающим его в безвредный компонент, который сохраняет адекватные иммуногенные свойства, но лишен способности реверсировать в токсин. Вакцина может содержать также филаментозный гемагглютинин, пертактин (69 кДа белок наружной мембраны) и другие индивидуальные компоненты *B. pertussis*, например, фимбриальный-2 и фимбриальный-3 антигены. Последние два антигена могут быть очищены совместно. Антигенный состав и характеристики основаны на наличии протективной активности и отсутствии непредусмотренных реакций в целевой группе, для которой предназначена вакцина.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Технология производства должна гарантировать по-

лучение препаратов, сравнимых с вакциной для человека с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Специфическая токсичность дифтерийного и столбнячного компонентов. Технологический процесс должен быть валидирован для обеспечения соответствия продукта следующему испытанию: каждой из 5 здоровых морских свинок массой 250 - 350 г, не получавших предварительно любой материал, который мог бы интерферировать с данным тестом, вводят подкожно вакцину в пятикратной по отношению к указанной на этикетке человеческой дозе. Если в течение 42 дней после инъекции хотя бы у одного животного появились признаки или смерть от дифтерийной токсинемии или столбняка, вакцина не соответствует требованиям. Если более чем одно животное погибает по неспецифическим причинам, испытание однократно повторяют. Вакцина не соответствует требованиям, если при повторном испытании погибает более чем одно животное.

Для мониторинга процедуры очистки и нормирования бактериальных эндотоксинов в готовом продукте определяют их содержание (2.6.14) в балк-продуктах очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Содержание бактериальных эндотоксинов в каждом компоненте должно быть менее предела, установленного для моновакцины, и менее 100 МЕ в одной дозе готового продукта.

Стандартные образцы вакцины

Стандартные образцы моновакцин могут быть использованы для валидированных испытаний комплексной вакцины. Если из-за взаимодействия между компонентами комплексной вакцины или из-за различного состава стандартного образца монокомпонентных вакцин и испытываемой вакцины испытание невозможно, в качестве стандартных образцов можно использовать серию комплексной вакцины, эффективной в клинических испытаниях, или ее репрезентативную серию. Производство репрезентативной серии должно точно соответствовать производству серии вакцины для клинических испытаний. Методы и средства стабилизации стандартных образцов вакцины не должны влиять на методики испытания.

ПРОИЗВОДСТВО КОМПОНЕНТОВ

Производство компонентов должно соответствовать требованиям монографий на дифтерийную вакцину адсорбированную (0443), столбнячную вакцину адсорбированную (0452) и коклюшную вакцину (бесклеточную, компонентную) адсорбированную (1356).

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Готовый балк-продукт комплексной вакцины получают адсорбцией подходящих количеств очищенных

балк-продуктов дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина и коклюшных компонентов отдельно или совместно на неорганическом носителе, например, алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате. При необходимости добавляют подходящие антиминокробные консерванты.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт комплексной вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антиминокробный консервант. При необходимости определяют содержание антиминокробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Тест на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый продукт должен удовлетворять требованиям к осмоляльности и каждому из приведенных ниже требований при идентификации, испытании и количественном определении.

Выполненные на готовом балк-продукте с удовлетворительными результатами испытания на остаточный коклюшный токсин, отсутствие реверсии коклюшного анатоксина, свободный формальдегид и антиминокробный консервант и количественное определение могут не проводиться для контроля готового продукта.

Если определено, что содержание свободного формальдегида в балк-продуктах очищенных антигенов или в готовом балк-продукте вакцины не превышает 0.2 г/л, это испытание может не проводиться для контроля готового продукта.

Осмоляльность (2.2.35). Осмоляльность готового продукта должна находиться в пределах, установленных для монокомпонентных препаратов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

A. Идентификацию дифтерийного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен следующий метод, применимый к некоторым вакцинам. В испытываемой вакцине растворяют достаточное количество *натрия цитрата Р* до концентрации 100 г/л. Выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Прозрачная надосадочная жидкость должна формировать преципитат с подходящим дифтерийным антитоксином.

B. Идентификацию столбнячного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен следующий метод,

применимый к некоторым вакцинам. Прозрачная надосадочная жидкость, полученная для идентификации А, должна формировать преципитат с подходящим столбнячным антитоксином.

С. Идентификацию коклюшных компонентов проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен следующий метод, применимый для некоторых вакцин. Прозрачная надосадочная жидкость, полученная при идентификации А, должна взаимодействовать с иммунными сыворотками против коклюшных компонентов вакцины.

ИСПЫТАНИЯ

Отсутствие остаточного коклюшного токсина и реверсии коклюшного анатоксина. Испытания не обязательны для продукта, полученного методом генетической модификации. Испытания проводят на трех группах гистаминчувствительных мышей, состоящих не менее чем из 5 особей в каждой. Мышам первой группы вводят внутривентриально удвоенную дозу вакцины для человека, хранившейся при 2-8 °С. Мышам второй группы вводят внутривентриально удвоенную дозу вакцины для человека, выдержанной при 37 °С в течение 4 недель. Мышам третьей группы вводят внутривентриально растворитель. Через 5 дней каждой мыши вводят внутривентриально 2 мг гистамина основания в объеме не более 0.5 мл и наблюдают в течение 24 ч. Испытания непригодны, если одна или более мышей контрольной группы погибают от введения гистамина. Вакцина соответствует требованиям испытания, если ни одно животное первой или второй группы не погибает от введения гистамина. Если одна мышь в любой или одновременно в первой и второй группах погибает, испытание следует повторить с тем же или большим количеством мышей, а результаты испытаний объединить. Вакцина соответствует требованиям испытаний, если в обеих группах животных погибает от введения гистамина не более 5 % от общего количества мышей.

Чувствительность к гистамину мышей использованной линии проверяют с подходящей периодичностью, как описано ниже. Мышам внутривенно вводят трехкратные разведения стандартного образца коклюшного токсина в фосфатно-солевом буферном растворе, содержащем 2 г/л желатина, и проверяют их на чувствительность к гистамину, как описано выше. Линия животных пригодна, если более 50 % животных чувствительны к 50 нг коклюшного токсина, но ни у одного из контрольных животных, которым введен только растворитель и которые затем, подобным образом, испытаны на чувствительность к гистамину, не выявлены симптомы сенсибилизации.

В качестве стандартного образца пригоден БСО коклюшного токсина.

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе при использовании алюминия гидроксида или алюминия фосфата гидрата в качестве адсорбента.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного количества и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийный компонент. Определение проводят одним из методов, предусмотренных для количественного определения дифтерийной вакцины адсорбированной (2.7.6).

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее заявленного значения.

При отсутствии других указаний минимальная заявленная активность должна быть 30 МЕ в одной человеческой дозе.

Столбнячный компонент. Определение проводят одним из методов, предусмотренных для количественного определения столбнячной вакцины адсорбированной (2.7.8).

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее 40 МЕ в одной человеческой дозе.

Коклюшный компонент. Вакцина должна соответствовать требованиям к коклюшной вакцине бесклеточной (2.7.16).

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество в международных единицах дифтерийного и столбнячного компонентов в одной человеческой дозе;
- названия и количества коклюшных компонентов в одной человеческой дозе;
- при необходимости - вакцина предназначена для первичной вакцинации, но не для ревакцинации детей и не для введения взрослым;
- название и количество адсорбента;
- необходимость встряхивания перед использованием;
- предохранение от замораживания;
- при необходимости - наличие коклюшного токсинподобного белка, полученного методом генетической модификации.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийная, столбнячная и коклюшная (бесклеточная, компонентная) вакцина адсорбированная состоит из дифтерийного формоланатоксина, столбнячного формоланатоксина, индивидуально очищенных антигенных компонентов *Bordetella pertussis*; неорганического адсорбента, например, алюминия гидроксида или алюминия фосфата.

Формоловые анатоксины готовят из токсинов, продуцируемых растущими токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, соответственно.

БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим или другим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

ОПИСАНИЕ

Беловатого цвета мутная суспензия, разделяющаяся при стоянии на бесцветную прозрачную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Идентификацию дифтерийного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции (2.7.27). В качестве примера приведен следующий метод, применимый к некоторым вакцинам. В исследуемой вакцине растворяют достаточное количество натрия цитрата *P* до концентрации 100 г/л, выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Прозрачная надосадочная жидкость должна формировать преципитат или флокулят с подходящим дифтерийным антитоксином.

Б. Идентификацию столбнячного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции (2.7.27). В качестве примера приведен следующий пример, применимый к некоторым вакцинам. Прозрачная надосадочная жидкость, полученная для идентификации А, должна формировать преципитат или флокулят с подходящим столбнячным антитоксином.

ИСПЫТАНИЯ

ПОЛНОТА СОРБЦИИ

Содержание свободных дифтерийного и столбнячного анатоксинов в прозрачной надосадочной жидкости, полученной при идентификации А, определяют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции (2.7.27) со стандартными образцами дифтерийного и столбнячного антитоксинов соответственно. Содержание в 1 мл надосадочной жидкости свободного дифтерийного анатоксина не должно превышать 1 Cf, столбнячного анатоксина - 0.1 ЕС.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим или другим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

pH (2.2.3). От 5.8 до 6.8.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 200 мОсмоль/кг.

Устойчивость суспензии. Вакцина после встряхивания до однородности суспензии не должна расслаиваться в течение 5 мин и свободно проходить через иглу № 0840.

ДИФТЕРИЙНАЯ, СТОЛБНЯЧНАЯ И КОКЛЮШНАЯ ВАКЦИНА АДСОРБИРОВАННАЯ

Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis
adsorbatum

DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийная, столбнячная и коклюшная вакцина адсорбированная - препарат дифтерийного формоланатоксина и столбнячного формоланатоксина с неорганическим адсорбентом, к которому добавлена взвесь инактивированных *Bordetella pertussis*. Формоловые анатоксины готовят из токсинов, продуцируемых растущими *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, соответственно.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Специфическая токсичность дифтерийного и столбнячного компонентов. Технологический процесс должен быть валидирован для обеспечения соответствия продукта следующему испытанию: каждой из 5 здоровых морских свинок массой 250

- 350 г, не получавших предварительно любой материал, который мог бы интерферировать с данным тестом, вводят подкожно вакцину в пятикратной по отношению к указанной на этикетке человеческой дозе. Если в течение 42 дней после инъекции хотя бы у одного животного появились признаки или смерть от дифтерийной токсинемии или столбняка, вакцина не соответствует требованиям. Если более чем одно животное погибает по неспецифическим причинам, испытание однократно повторяют. Вакцина не соответствует требованиям, если при повторном испытании погибает более чем одно животное.

БАЛК-ПРОДУКТЫ ОЧИЩЕННЫХ ДИФТЕРИЙНОГО И СТОЛБНЯЧНОГО АНАТОКСИНОВ, БАЛК-ПРОДУКТ ВЗВЕСИ ИНАКТИВИРОВАННЫХ *B. PERTUSSIS*

Производство балк-продуктов очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов и взвеси инактивированных *B. pertussis* должно соответствовать требованиям монографий на дифтерийную вакцину адсорбированную (0443), столбнячную вакцину адсорбированную (0452) и коклюшную вакцину адсорбированную (0161), соответственно.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Готовый балк-продукт вакцины получают адсорбцией подходящих количеств балк-продуктов очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов на неорганическом носителе, например, алюминия фосфате гидрате или алюминия гидроксиде и смешиванием с соответствующим количеством взвеси инактивированных *B. pertussis*; полученная смесь примерно изотонична крови. Концентрация *B. pertussis* в балк-продукте вакцины не должна превышать величины, соответствующей мутности 20 МЕ в одной человеческой дозе. При использовании двух или более штаммов *B. pertussis* состав производимых серий готового балк-продукта вакцины должен определяться с учетом измеренной величины оптической плотности взвеси каждого штамма. При необходимости добавляют подходящие антимикробные консерванты в готовый балк-продукт вакцины. Некоторые антимикробные консерванты, особенно фенольного типа, отрицательно влияют на антигенную активность и не должны применяться.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Тест на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные контейнеры с контролем первого вскрытия. Контейнеры закрывают таким образом, чтобы предотвратить контаминацию.

Готовый продукт должен удовлетворять каждому из приведенных ниже требований. При получении удовлетворительных результатов испытания готового балк-продукта вакцины на специфическую токсичность коклюшного компонента, антимикробный консервант и количественное определение, эти тесты можно не проводить для контроля готового продукта.

Если содержание свободного формальдегида в балк-продуктах очищенных антигенов или в готовом балк-продукте вакцины не превышает 0.2 г/л, это испытание можно не проводить для контроля готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Идентификацию дифтерийного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен метод, применимый к некоторым вакцинам. В испытуемой вакцине растворяют достаточное количество натрия цитрата *P* до концентрации 100 г/л, выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Осадок сохраняют для идентификации **С**. Прозрачная надосадочная жидкость должна формировать преципитат с подходящим дифтерийным антитоксином.

В. Столбнячный анатоксин идентифицируют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен следующий метод, применимый к некоторым вакцинам. Прозрачная надосадочная жидкость, полученная для идентификации **А**, должна формировать преципитат с подходящим столбнячным антитоксином.

С. В испытуемой вакцине растворяют достаточное количество натрия цитрата *P* до концентрации 100 г/л. Выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения бактериального осадка. Используют осадок, полученный при идентификации **А**. Для отделения бактерий от адсорбента также могут быть использованы другие подходящие методы. Идентификацию коклюшной вакцины проводят методом агглютинации ресуспендированных из осадка бактерий специфической в отношении *B. pertussis* сывороткой или при количественном определении.

ИСПЫТАНИЯ

Специфическая токсичность коклюшного компонента. Используют в группах для вакцины и для контроля (физиологический раствор) не менее чем по 5 мышей, каждая массой 14 - 16 г. Используют мышей одного пола или одинаково распределяют самцов и самок в каждой группе. Животных содержат в условиях доступа к пище и воде в течение не менее 2 ч до инъекции и в течение всего испытания. Каждой мыши опытной группы вводят внутрибрюшинно вакцину в объеме 0.5 мл, содержащем не менее половины одной человеческой дозы. Каждой мыши контрольной группы вводят внутрибрюшинно 0.5 мл стерильного раствора 9 г/л *натрия хлорида* *P*, предпочтительно содержащего такое же количество антимиicrobialного консерванта, как в вводимой вакцине. Взвешивают группы мышей непосредственно перед инъекцией, через 72 ч и 7 сут после инъекции. Вакцина соответствует требованиям, если: (а) через 72 ч общая масса мышей, которым была введена вакцина, не меньше чем до инъекции; (б) через 7 сут увеличение массы в группе мышей, которым введена вакцина, составляет не менее 60 % от аналогичного показателя в контрольной группе мышей; и (в) в течение испытания погибает не более 5 % мышей, которым была введена вакцина. Испытание может быть повторено, и результаты испытаний могут быть объединены.

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе при использовании алюминия гидроксида или алюминия фосфата гидрата в качестве адсорбента.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимиicrobialного консерванта определяют подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийный компонент. Определение проводят одним из методов, предусмотренных для количественного определения дифтерийной вакцины адсорбированной (2.7.6).

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее 30 МЕ в одной человеческой дозе.

Столбнячный компонент. Определение прово-

дят одним из методов, предусмотренных для количественного определения столбнячной вакцины адсорбированной (2.7.8).

При выполнении определения на морских свинках нижняя граница ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть 40 МЕ в одной человеческой дозе; при выполнении определения на мышях нижняя граница ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть 60 МЕ в одной человеческой дозе.

Коклюшный компонент. Определение проводят методом, предусмотренным при количественном определении коклюшной вакцины (2.7.7).

Определяемая активность должна быть не менее 4 МЕ в одной человеческой дозе, а нижняя граница ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть 2 МЕ в одной человеческой дозе.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество в международных единицах каждого компонента в одной человеческой дозе,
- при необходимости - вакцина предназначена для первичной вакцинации, но не ревакцинации детей и не для введения взрослым,
- название и количество адсорбента,
- необходимость встряхивания перед использованием,
- предохранение от замораживания.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифтерийная, столбнячная и коклюшная вакцина адсорбированная - препарат дифтерийного формоланатоксина и столбнячного формоланатоксина с неорганическим адсорбентом, к которому добавлена взвесь инактивированных *Bordetella pertussis*. Формоловые анатоксины готовят из токсинов, продуцируемых растущими токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, соответственно.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Антимикробный консервант. При необходимости определяют количество антимиicrobialного консерванта подходящим химическим или другим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

ОПИСАНИЕ

Почти белого цвета мутная суспензия, разделяющаяся при стоянии на бесцветную прозрачную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Идентификацию дифтерийного анатоксина проводят подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции (2.7.27). В качестве примера приведен следующий метод, применимый к некоторым вакцинам. В исследуемой вакцине растворяют достаточное количество *натрия цитрата Р* до концентрации 100 г/л, выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Осадок сохраняют для идентификации С. Прозрачная надосадочная жидкость должна формировать преципитат или флокулят с подходящим дифтерийным антитоксином.

Б. Столбнячный анатоксин идентифицируют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции (2.7.27). В качестве примера приведен следующий пример, применимый к некоторым вакцинам. Прозрачная надосадочная жидкость, полученная для идентификации А, должна формировать преципитат или флокулят с подходящим столбнячным антитоксином.

ИСПЫТАНИЯ

ПОЛНОТА СОРБЦИИ

Содержание свободных дифтерийного и столбнячного анатоксинов в прозрачной надосадочной жидкости, полученной при идентификации А, определяют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) или методом флокуляции со стандартными образцами дифтерийного и столбнячного анитоксинов соответственно (2.7.27). Содержание в 1 мл надосадочной жидкости свободного дифтерийного анатоксина не должно превышать 1 I_f, столбнячного анатоксина - 0.1 ЕС.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим или другим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимально эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

рН (2.2.3). От 6.8 до 7.4.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 200 мОсмоль/кг.

Устойчивость суспензии. Вакцина после встряхивания до однородной суспензии не должна расслаиваться в течение 5 мин и свободно проходить через иглу № 0840.

**ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА
НОРМАЛЬНЫЙ**

Immunoglobulinum humanum normale

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммуноглобулин человека нормальный представляет собой жидкость либо лиофилизированный препарат, содержащий иммуноглобулины, в основном иммуноглобулин G (IgG). Возможно наличие других белков. Иммуноглобулин человека нормальный содержит IgG антитела здоровых людей. Предназначен для внутримышечных инъекций.

Иммуноглобулин человека нормальный получают из плазмы, соответствующей требованиям монографии *Плазма человека для фракционирования (0853)*. В используемую плазму не добавляют антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Метод производства включает этап или этапы, которые направлены на удаление или инактивацию известных инфекционных агентов. Если при инактивации вирусов используют какое-либо вещество, должно быть показано, что любые следы данного вещества, оставшиеся в готовом продукте не вызывают побочных эффектов у пациентов, получающих иммуноглобулин.

При проведении соответствующих испытаний на животных и при клинических исследованиях препарат должен показать хорошую переносимость при внутримышечном введении.

Нормальный иммуноглобулин человека получают из пула сывороток, собранного как минимум от 1000 доноров методом, который гарантирует, что полученный продукт:

- не передает инфекционные агенты;
- при концентрации белка 160 г/л содержит антитела, по крайней мере, для двух из которых (одно антивирусной и одно антибактериальной специфичности) имеется Международный Стандарт либо Стандартный препарат, и концентрация таких антител не менее, чем в 10 раз превышает их концентрацию в исходном пуле.

Нормальный иммуноглобулин человека готовят в виде стабилизированного раствора, например, в

растворе 9 г/л натрия хлорида, растворе 22.5 г/л глицина либо, в случае лиофилизированного препарата - в растворе 60 г/л глицина. Многодозовые продукты содержат антиминокробный консервант. Одноразовые продукты не содержат антиминокробный консервант. Должно быть показано, что любой применяемый антиминокробный консервант или стабилизирующий агент в используемом количестве не влияет негативно на готовый продукт. Раствор пропускают через бактериальный фильтр, препарат при необходимости лиофилизируют. Контейнеры закрывают под вакуумом либо под инертным газом.

Стабильность препарата доказывают соответствующими испытаниями при его разработке.

ОПИСАНИЕ

Жидкий препарат представляет собой прозрачный раствор светло-желтого либо светло-коричневого цвета. Во время хранения в растворе может появляться небольшая мутность или незначительные механические включения. Лиофилизированный препарат представляет собой гигроскопичный, белый или слегка желтоватый порошок, либо однородную рыхлую массу.

Лиофилизированный препарат разводят в соответствии с указаниями на маркировке непосредственно перед проведением идентификации и испытаний, за исключением испытаний на растворимость и воду.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проводят подходящим методом иммуноэлектрофореза. Используя антисыворотку к нормальной сыворотке человека, сравнивают испытуемый препарат и нормальную сыворотку человека, разведенные до концентрации белка 10 г/л. Основной компонент препарата соответствует компоненту IgG нормальной сыворотки человека. Препарат может содержать небольшое количество других белков плазмы.

ИСПЫТАНИЯ

Растворимость. К лиофилизированному препарату добавляют количество растворителя, указанное на этикетке. Препарат должен полностью раствориться в течение 20 мин при температуре 20-25 °С.

pH (2.2.3). От 5.0 до 7.2.

Разводят испытуемый препарат в растворе 9 г/л натрия хлорида Р до получения раствора, содержащего 10 г/л белка.

Общий белок. Разводят испытуемый препарат в растворе 9 г/л натрия хлорида Р до содержания около 15 мг белка в 2 мл. К 2.0 мл раствора, находящегося в пробирке с закругленным дном, прибав-

ляют 2.0 мл раствора 75 г/л натрия молибдата Р и 2.0 мл смеси кислота серная, свободная от азота Р - вода Р (1:30). Встряхивают и центрифугируют в течение 5 мин, фильтруют жидкость, переворачивают пробирку и оставляют остаток жидкости стекать на фильтровальную бумагу. Определяют содержание азота в осадке после минерализации кислотой серной (2.5.9) и рассчитывают содержание белка умножением на 6.25. Препарат должен содержать не менее 100 г/л и не более 180 г/л белка, или не менее 90 % и не более 110 % белка от заявленного количества.

Состав белка. Определяют методом зонного электрофореза (2.2.31).

Используют полоски (стрипы) из соответствующего геля ацетатцеллюлозы или соответствующего геля агарозы в качестве носителя и раствор барбиталового буфера с pH 8.6 Р1 в качестве электролита.

При использовании в качестве носителя ацетатцеллюлозы можно применять методику, приведенную ниже. При использовании геля агарозы, являющегося составной частью автоматизированных систем, необходимо следовать инструкции производителя используемой системы.

Испытуемый раствор. Препарат разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до концентрации белка 50 г/л.

Раствор сравнения. Используют БСО иммуноглобулина человека для проведения электрофореза, который разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до концентрации белка 50 г/л.

Наносят на стрип 2.5 мкл испытуемого раствора в виде 10 мм полосы, либо 0.25 мкл на каждый миллиметр при использовании более тонких стрипов. Таким же способом наносят такое же количество раствора сравнения на второй стрип. Стрипы помещают в электрическое поле с такими параметрами, чтобы полоса альбумина нормальной сыворотки человека на контрольном стрипе продвинулась не менее чем на 30 мм. Стрипы окрашивают раствором амидо черного 10В Р в течение 5 мин и обесцвечивают смесью кислота уксусная ледяная Р - метанол Р (10:90) до полного обесцвечивания фона. Прозрачность стрипов обеспечивают обработкой смесью кислота уксусная ледяная Р - метанол Р (19:81). Измеряют абсорбцию полос при 600 нм на приборе, обеспечивающем линейную зависимость во всем диапазоне измерений. Рассчитывают результат в виде среднего значения трех измерений для каждого из стрипов.

Проверка пригодности электрофоретической системы. Содержание белка в основной полосе на электрофореграмме раствора сравнения на ацетат

целлюлозе либо на геле агарозы, должно находиться в пределах значений, указанных в аннотации к раствору сравнения.

Результаты. На электрофореграмме испытуемого раствора на ацетатцеллюлозе либо на геле агарозы допускается не более 10 % белков, имеющих подвижность отличную от таковой раствора сравнения.

Распределение по молекулярным параметрам. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. Препарат разводят раствором 9 г/л натрия хлорида *P* до концентрации, подходящей для используемой хроматографической системы. Обычно подходит концентрация в пределах 4-12 г/л белка. Хроматографируют количество испытуемого раствора эквивалентное содержанию от 50 до 600 мкг белка.

Раствор сравнения. Разводят БСО иммуноглобулина человека (размер молекул) раствором 9 г/л натрия хлорида *P* до такой же концентрации белка, как в испытуемом растворе.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе в следующих условиях:

- колонка размером 0.6 м x 7.5 мм или 0.3 м x 7.8 мм, заполненная гидрофильным силикагелем для хроматографии *P*, подходящим для фракционирования глобулярных белков с относительной молекулярной массой от 10 000 до 500 000;
- подвижная фаза: 4.873 г динатрия гидрофосфата дигидрата *P*, 1.741 г натрия дигидрофосфата моногидрата *P*, 11.688 г натрия хлорида *P* и 50 мг натрия азида *P* растворяют в 1 л воды *P*;
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

На хроматограмме раствора сравнения основной пик соответствует IgG мономеру, а другой пик с относительным временем удерживания около 0.85 относительно основного пика соответствует димеру. Идентификацию пиков на хроматограмме испытуемого раствора проводят сравнением их с пиками на хроматограмме раствора сравнения; любой пик с относительным временем удерживания меньшим, чем у димера, соответствует полимерам и агрегатам. Испытуемый раствор соответствует требованиям, если на хроматограмме испытуемого раствора:

- относительное время удерживания пиков мономера и димера совпадает с относительным временем удерживания пиков, соответствующих мономеру и димеру на хроматограмме раствора сравнения и составляет 1 ± 0.02 ;
- площадь пика: сумма площадей пиков мономера и димера составляет не менее 85 % общей площади пиков, а сумма площадей пиков полимеров и агрегатов составляет не более 10 % общей площади пиков.

Вода. Определение проводят подходящим методом, например, полумикрометодом (2.15.12), определением потери в массе при высушивании (2.2.32), либо спектрометрией ближней инфракрасной области (2.2.40). Показатели должны находиться в пределах, разрешенных уполномоченными органами.

Стерильность. (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Пирогены (2.6.8). В соответствии с требованиями. Вводят 1 мл на килограмм массы кролика.

Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В. Не менее 0.5 МЕ/г иммуноглобулина, определяемого подходящим иммунохимическим методом (2.7.1).

Антитела к вирусу гепатита А. Если препарат предназначен для профилактики гепатита А, он должен соответствовать некоторым дополнительным требованиям. Определяют содержание антител в сравнении со стандартным образцом, откалиброванным в Международных Единицах, используя иммунологические тесты подходящей чувствительности и специфичности (2.7.1).

Международная Единица - активность, соответствующая определенному количеству Международного Стандарта для иммуноглобулина против вируса гепатита А. Эквивалентность в Международных Единицах Международного Стандарта устанавливается Всемирной Организацией Здравоохранения.

БСО иммуноглобулина против вируса гепатита А человека калибруется в Международных Единицах путем сравнения с Международным Стандартом.

Установленная активность должна быть не менее 100 МЕ/мл. Вычисленная активность должна быть не менее установленной активности. Доверительный интервал ($P = 0.95$) вычисленной активности должен быть не менее 80 % и не более 125 %.

ХРАНЕНИЕ

Препарат в жидком виде хранят в контейнерах из бесцветного стекла, в защищенном от света месте. Лиофилизированный препарат хранят в герметичных контейнерах из бесцветного стекла, в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- для препаратов в жидком виде: объем препарата в контейнере и содержание белка, выраженное в граммах на литр;
- для лиофилизированных препаратов: количество белка в контейнере;
- способ введения;
- для лиофилизированных препаратов: название

или состав и объем растворителя, необходимого для разведения препарата;

- при необходимости указывают возможность применения для профилактики гепатита А;

- при необходимости указывают активность в отношении вируса гепатита А в Международных Единицах на миллилитр;

- при необходимости - название и количество антимикробного консерванта в препарате.



Описание. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или слабо желтой окраски. В процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при встряхивании. Определение проводят визуально.

Подлинность. Определение проводят методом иммуноэлектрофореза, используя сыворотки против белков крови человека, КРС, лошади и свиньи. Должны быть дуги преципитации только с белками крови человека.

Прозрачность. Измеряют оптическую плотность на УФ-спектрофотометре по сравнению с *водой Р*. Оптическая плотность испытуемого препарата должна быть не более 0.05 при длине волны 540 нм.

Цветность. Измеряют оптическую плотность на УФ-спектрофотометре по сравнению с *водой Р*. Оптическая плотность испытуемого препарата должна быть не более 0.15 при длине волны 400 нм.

Механические включения. В соответствии с требованиями.

pH (2.2.3). От 6.6 до 7.4.

Белок. В соответствии с требованиями стандарта организации.

Стабильность. Препарат в ампуле должен оставаться жидким и не образовывать геля после нагревания на водяной бане при температуре 56 ± 1 °С в течение 4 ч.

Пирогены (2.6.8). Вводят 1.5 мл препарата на 1 кг массы кролика.

Токсичность (2.6.9). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Антитела к ВИЧ 1 и 2 типов (2.7.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Антитела к вирусу гепатита С (2.7.1). В соответствии с требованиями стандарта организации.

Поверхностный антиген гепатита В (2.7.1). В

соответствии с требованиями стандарта организации.

Специфическая активность. Содержание определяемых видов антител (не менее 2-х видов: противобактериальные и противовирусные) в препарате должно быть не менее чем в 6 раз выше по сравнению с исходной плазмой.

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Immunoglobulinum humanum normale ad
usum intravenosum

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR
INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения представляет собой жидкость либо лиофилизированный препарат, содержащий иммуноглобулины, в основном иммуноглобулин G (IgG). Возможно присутствие других белков. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения содержит IgG антитела здоровых людей. Данная монография не применима к препаратам, содержащим фрагменты или химически измененные IgG.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения получают из плазмы, соответствующей требованиям монографии *Плазма человека для фракционирования (0853)*. В используемую плазму не добавляют антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Метод производства включает этап или этапы, которые направлены на удаление или инактивацию известных инфекционных агентов. Если при инактивации вирусов используют какое-либо вещество, должно быть указано, что любые следы данного вещества, оставшиеся в готовом продукте, не вызывают побочных эффектов у пациентов, получающих иммуноглобулин.

При проведении соответствующих испытаний на животных и при клинических исследованиях препарат должен показать хорошую переносимость при внутривенном введении.

Нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения получают из пула сывороток, собранного как минимум от 1000 доноров методами, которые гарантируют, что полученный продукт:

- не передает инфекционные агенты;
- при концентрации иммуноглобулина 50 г/л содер-

жит антитела, по крайней мере, для двух из которых (одно противовирусной и одно антибактериальной специфичности) имеется Международный Стандарт либо Стандартный Препарат, и концентрация таких антител не менее чем в три раза превышает их концентрацию в исходном пуле;

- имеет определенное распределение субклассов иммуноглобулина G;

- соответствует испытанию на функциональную активность Fc фрагмента иммуноглобулина (2.7.9).

Нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения готовят в виде стабилизированного раствора или лиофилизированного препарата. Может содержать стабилизатор. В обоих случаях препарат пропускают через бактериальный фильтр. При необходимости препарат лиофилизируют и контейнеры закрывают под вакуумом или под инертным газом.

Добавление антимиicrobialного консерванта во время фракционирования или на стадии готового балк-продукта недопустимо.

Стабильность препарата доказывают соответствующими испытаниями при его разработке.

ОПИСАНИЕ

Жидкий препарат представляет собой прозрачный, либо слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтого цвета раствор. Лиофилизированный препарат представляет собой гигроскопичный, белый или слегка желтоватый порошок, либо однородную рыхлую массу.

Лиофилизированный препарат разводят в соответствии с указаниями на маркировке непосредственно перед проведением идентификации и испытаний, за исключением испытаний на растворимость и воду.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проводят подходящим методом иммуноэлектрофореза. Используя антисыворотку к нормальной сыворотке человека, сравнивают испытуемый препарат и нормальную сыворотку человека, разведенные до концентрации белка 10 г/л. Основной исследуемый компонент препарата соответствует компоненту IgG нормальной сыворотки человека. Препарат может содержать небольшое количество других белков плазмы.

В случае использования альбумина в качестве стабилизатора, он может представлять значительный компонент.

ИСПЫТАНИЯ

Растворимость. К лиофилизированному препара-

ту добавляют количество растворителя, указанное на этикетке. Препарат должен полностью раствориться в течение 20 мин при температуре 20-25 °С.

pH (2.2.3). От 4.0 до 7.4.

Разводят испытуемый препарат в растворе 9 г/л натрия хлорида Р до получения раствора, содержащего 10 г/л белка.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 240 мОсмоль/кг.

Общий белок. Минимум 30 г/л, но не менее 90 % и не более 110 % белка от заявленного количества. Разводят испытуемый препарат в растворе 9 г/л натрия хлорида Р до содержания около 15 мг белка в 2 мл. К 2.0 мл раствора, находящегося в пробирке с закругленным дном, прибавляют 2.0 мл раствора 75 г/л натрия молибдата Р и 2.0 мл смеси кислота серная, свободная от азота Р - вода Р (1:30). Взбалтывают и центрифугируют в течение 5 мин, фильтруют жидкость, переворачивают пробирку и оставляют остаток жидкости стекать на фильтровальную бумагу. Определяют содержание азота в осадке после минерализации кислотой серной (2.5.9) и рассчитывают содержание белка умножением на 6.25.

Состав белков. Определяют методом зонного электрофореза (2.2.31)

Используют полоски (стрипы) из соответствующего геля ацетатцеллюлозы или соответствующего геля агарозы в качестве носителя и раствор барбиталового буфера с рН 8.6 Р1 в качестве электролита.

При использовании в качестве носителя ацетатцеллюлозы можно применять методику, приведенную ниже. При использовании геля агарозы, являющегося составной частью автоматизированных систем, необходимо следовать инструкции производителя используемой системы.

Испытуемый раствор. Разводят препарат раствором 9 г/л натрия хлорида Р до концентрации белка 50 г/л.

Раствор сравнения. Используют БСО иммуноглобулина человека для проведения электрофореза, который разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до концентрации белка 30 г/л.

Наносят на стрип 4.0 мкл испытуемого раствора в виде 10 мм полосы либо 0.4 мкл на каждый миллиметр при использовании более тонких стрипов. Таким же способом наносят такое же количество раствора сравнения на второй стрип. Стрипы помещают в электрическое поле с такими параметрами, чтобы полоса альбумина нормальной сыворотки человека на контрольном стрипе продвинулась не менее, чем на 30 мм. Стрип окрашивают раствором амида черного 10В Р в течение 5 мин и обесцвечивают смесью кислота уксусная ледяная Р - ме-

танол P (10:90) до полного обесцвечивания фона. Прозрачность стрипов обеспечивают с помощью смеси *кислота уксусная ледяная P - метанол P* (19 : 81). Измеряют абсорбцию полос при 600 нм на приборе, обеспечивающим линейную зависимость во всем диапазоне измерений. Рассчитывают результат в виде среднего значения трех измерений для каждого из стрипов.

Проверка пригодности электрофоретической системы. Содержание белка в основной полосе на электрофореграмме раствора сравнения на ацетатцеллюлозе либо на геле агарозы, должно находиться в пределах значений, указанных в аннотации к раствору сравнения.

Результаты. На электрофореграмме испытуемого раствора на ацетатцеллюлозе либо на геле агарозы допускается не более 5 % белков, имеющих подвижность, отличную от таковой раствора сравнения. Это требование не относится к препаратам, содержащим в качестве стабилизатора альбумин; для таких препаратов испытание на содержание белка проводят в процессе производства до добавления альбумина.

Распределение по молекулярным параметрам. Жидкостная хроматография (2.2.29)

Испытуемый раствор. Препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида P* до концентрации, подходящей для используемой хроматографической системы. Обычно подходит концентрация в пределах 4-12 г/л белка. Хроматографируют количество испытуемого раствора эквивалентное содержанию от 50 до 600 мкг белка.

Раствор сравнения. Разводят *БСО иммуноглобулина человека (размер молекул)* раствором 9 г/л *натрия хлорида P* до такой же концентрации белка, как в испытуемом растворе.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе в следующих условиях:

- колонка размером 0.6 м x 7.5 мм или 0.3 м x 7.8 мм, заполненная гидрофильным силикагелем для хроматографии P , подходящим для фракционирования глобулярных белков с относительной молекулярной массой от 10 000 до 500 000;
- подвижная фаза: 4.873 г *динатрия гидрофосфата дигидрата P* , 1.741 г *натрия дигидрофосфата моногидрата P* , 11.688 г *натрия хлорида P* и 50 мг *натрия азидата P* растворяют в 1 л *воды P* ;
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- детектирование при длине волны 280 нм.

На хроматограмме раствора сравнения основной пик соответствует IgG мономеру, а другой пик с относительным временем удерживания около 0.85 относительно основного пика соответствует димеру.

Идентификацию пиков на хроматограмме испытуемого раствора проводят сравнением их с пиками на хроматограмме раствора сравнения; любой пик с относительным временем удерживания меньшим, чем у димера, соответствует полимерам и агрегатам. Испытуемый раствор соответствует требованиям, если на хроматограмме испытуемого раствора:

- *относительное время удерживания* пиков мономера и димера совпадает с относительным временем удерживания пиков, соответствующих мономеру и димеру на хроматограмме раствора сравнения и составляет 1 ± 0.02 ;

- *площадь пика*: сумма площадей пиков мономера и димера составляет не менее 90 % общей площади пиков, а сумма площадей пиков полимеров и агрегатов составляет не более 3 % общей площади пиков.

Это требование не относится к препаратам, содержащим в качестве стабилизатора альбумин; для таких препаратов испытание на содержание белка проводят в процессе производства до добавления альбумина.

Антикомплементарная активность (2.6.17).

Поглощение комплемента не должно превышать 50 % (1 CH_{50} на миллиграмм иммуноглобулина).

Прекалликреиновый активатор (2.6.15).

Максимум 35 МЕ/мл в пересчете на препарат с содержанием 30 г/л иммуноглобулина.

Анти-А и анти-В гемагглютинины (2.6.20).

Проводят испытание на анти-А и анти-В гемагглютинины. Если испытуемый препарат содержит более чем 30 г/л иммуноглобулина, его перед проведением испытания разводят до этой концентрации. Разведения препарата от цельного до 1:64 не должны вызывать агглютинацию.

Анти-D антитела (2.6.26).

Соответствует требованию на анти-D антитела для иммуноглобулина для внутривенного введения.

Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В.

Не менее 0.5 МЕ/г иммуноглобулина, определенного подходящим иммунохимическим методом (2.7.1).

Вода. Исследование проводят подходящим методом, например, полумикрометодом (2.15.12), определением потери в массе при высушивании (2.2.32) либо спектрометрией ближней инфракрасной области (2.2.40), показатели должны находиться в пределах, разрешенных уполномоченными органами.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

Пирогены (2.6.8). В соответствии с требованиями. Вводят 0.5 г иммуноглобулина на килограмм массы

кролика, но не более 10 мл на килограмм массы кролика.

ХРАНЕНИЕ

Препарат в жидком виде хранят в контейнере из бесцветного стекла, в защищенном от света месте. Лиофилизированный препарат хранят в герметичном контейнере из бесцветного стекла, в защищенном от света месте.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- для препаратов в жидком виде: объем препарата в контейнере и содержание белка, выраженного в граммах на литр;
- для лиофилизированных препаратов: количество белка в контейнере;
- содержание иммуноглобулина в контейнере;
- способ введения;
- для лиофилизированных препаратов: название или состав и объем растворителя, необходимого для разведения препарата;
- распределение субклассов иммуноглобулина G, присутствующих в препарате;
- при необходимости - количество альбумина, добавленного в качестве стабилизатора;
- максимальное содержание иммуноглобулина A.



Подлинность. Определение проводят методом иммуноэлектрофореза, используя сыворотки против белков крови человека, КРС, лошади и свиньи. Должны быть дуги преципитации только с белками крови человека.

Механические включения. В соответствии с требованиями.

КОКЛЮШНАЯ ВАКЦИНА

Vaccinum pertussis

PERTUSSIS VACCINE

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Коклюшная вакцина - стерильная суспензия инактивированных неразрушенных клеток одного или большего числа штаммов *Bordetella pertussis* в физиологическом растворе.

ПРОИЗВОДСТВО

СУСПЕНЗИЯ ИНАКТИВИРОВАННЫХ *B. PERTUSSIS*

Суспензию инактивированных *B. pertussis* готовят в соответствии с регламентированными в статье *Коклюшная вакцина адсорбированная (0161)* требованиями.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Подходящие количества инактивированных бактерий одиночных сборов объединяют для приготовления готового балк-продукта вакцины. При необходимости добавляют подходящий антимикробный консервант. Бактериальная концентрация готового балк-продукта вакцины не должна превышать значение мутности, соответствующее 20 МЕ в одной человеческой дозе. При использовании двух или большего количества штаммов *B. pertussis* соотношение их суспензий, в получаемых сериях готового балк-продукта вакцины должно определяться с учетом измеренных значений мутности суспензии каждого штамма.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют содержание антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность [2.6.7]. Испытание на стерильность выполняют с использованием 10 мл каждой питательной среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные контейнеры с контролем первого вскрытия. Контейнеры закрывают таким образом, чтобы предупредить контаминацию.

Готовый продукт должен удовлетворять каждому из приведенных ниже требований при идентификации, испытаниях и количественном определении. Выполненные на готовом балк-продукте вакцины с удовлетворительными результатами испытания на специфическую токсичность, свободный формальдегид и антимикробный консервант и количественное определение можно не проводить при контроле готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Идентифицируют коклюшную вакцину агглютинацией бактерий в вакцине специфической для *B. pertussis* антисывороткой.

ИСПЫТАНИЯ

Специфическая токсичность. Используют не менее 5 здоровых мышей, каждая массой от 14 г до 18 г для группы вакцины и для группы контроля (физиологический раствор). Используют мышей одного пола или одинаково распределяют самцов и самок между группами. Животных содержат при свободном доступе к пище и воде не менее двух часов перед инъекцией и в течение испытания. Каждой мышке группы вакцины внутривентриально в объеме 0.5 мл вводят количество вакцины, эквивалентное не менее, чем половине одной человеческой дозы. Каждой мышке группы контроля вводят внутривентриально 0.5 мл стерильного раствора 9 г/л натрия хлорида *P*, предпочтительно содержащего антиминокробный консервант в таком же количестве, как и в испытуемой вакцине. Измеряют массу групп мышей непосредственно до инъекции, через 72 ч и 7 сут после инъекции. Вакцина соответствует требованиям, если: (а) через 72 ч суммарная масса мышей группы вакцины не меньше, чем до инъекции; (б) через 7 сут увеличение массы в группе вакцины составило не менее 60 % от аналогичного показателя в группе контроля; (в) погибли в течение испытания не более 5 % вакцинированных мышей. Испытание может быть повторено, а результаты испытаний - объединены.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антиминокробный консервант. При необходимости содержание антиминокробного консерванта определяют подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят в соответствии с требованиями к коклюшной вакцине (2.7.7).

Определяемая активность должна быть не менее 4 МЕ в одной человеческой дозе, а нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее 2 МЕ в одной человеческой дозе.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество в Международных Единицах в одной человеческой дозе в вакцине,
- необходимость встряхивания перед использованием,
- предохранение от замораживания.

КОКЛЮШНАЯ ВАКЦИНА
АДСОРБИРОВАННАЯ

Vaccinum pertussis adsorbatum

PERTUSSIS VACCINE ADSORBED

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Коклюшная вакцина адсорбированная - стерильная суспензия инактивированных неразрушенных клеток одного или большего числа штаммов *Bordetella pertussis* с неорганическим адсорбентом, например, алюминия фосфатом гидратом или алюминия гидроксидом в физиологическом растворе.

ПРОИЗВОДСТВО

СУСПЕНЗИЯ ИНАКТИВИРОВАННЫХ *B. PERTUSSIS*

Производство основано на системе посевных серий. Используют один или более штаммов *B. pertussis* известного происхождения и истории. Выбирают штаммы, культуральную среду и метод культивирования таким образом, чтобы в конечном продукте содержались агглютиногены 1, 2 и 3. Каждый штамм выращивают в течение от 24 ч до 72 ч в жидкой или на твердой среде; использованная на последнем этапе культивирования среда не должна содержать кровь или продукты крови. Никакие среды не должны содержать кровь или продукты крови человека. Собирают выращенные бактерии, отмывают их для удаления компонентов среды и суспендируют в растворе 9 г/л натрия хлорида или в другом подходящем изотоническом растворе. Мутность суспензии определяют не позднее, чем через 2 недели после сбора, методом сравнения с Международным Стандартом мутности и результат используют как основу для расчета на соответствующих этапах производства вакцины. Эквивалентность в Международных Единицах Международного Стандарта мутности устанавливается Всемирной Организацией Здравоохранения.

Отдельные сборы бактерий не используют для готового балк-продукта вакцины, пока не показано, что клетки *B. pertussis* имеют такие же, как исходный штамм, характеристики по культуральным свойствам и агглютиногенам, и что они не контаминированы бактериями и грибами. Бактерии убивают и детоксицируют в контролируемых условиях подходящим химическим агентом или прогреванием, или комбинацией этих методов. Отсутствие живых *B. pertussis* проверяют, используя соответствующую культуральную среду. Суспензию выдерживают при температуре 5 ± 3 °C в течение необходимого времени для уменьшения ее токсичности.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Подходящие количества инактивированных бактерий одиночных сборов объединяют для приготовления готового балк-продукта вакцины. Неорганический адсорбент, например, алюминия фосфата гидрат или алюминия гидроксид, добавляют в клеточную культуру. При необходимости добавляют подходящий антими­кробный консервант. Бактериальная концентрация готового балк-продукта вакцины не должна превышать значение мутности, соответствующее 20 МЕ в одной человеческой дозе. При использовании двух или большего количества штаммов *B. pertussis* соотношение их суспензий в получаемых сериях готового балк-продукта вакцины должно определяться с учетом измеренных значений мутности суспензии каждого штамма.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют содержание антимикробного консерванта подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность проводят с использованием 10 мл для каждой питательной среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные контейнеры с контролем первого вскрытия. Контейнеры закрывают таким образом, чтобы предупредить контаминацию.

Готовый продукт должен удовлетворять каждому из приведенных ниже требований при идентификации, испытаниях и количественном определении. Выполненные на готовом балк-продукте вакцины с удовлетворительными результатами испытания на специфическую токсичность, свободный формальдегид и антимикробный консервант и количественное определение можно не проводить при контроле готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

В испытуемой вакцине растворяют достаточное количество натрия цитрата *P* до концентрации 100 г/л. Выдерживают при температуре 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения осадка бактерий. Для получения осадка бактерий могут быть использованы и другие подходящие методы. Идентифицируют коклюшную вакцину агглютинацией бактерий из ресуспендированного осадка специфической для *B. pertussis* антисывороткой или при количественном определении.

ИСПЫТАНИЯ

Специфическая токсичность. Используют не менее 5 здоровых мышей, каждая массой от 14 г до 18 г для группы испытуемой вакцины и для группы контроля (физиологический раствор). Используют мышей одного пола или одинаково распределяют самцов и самок между группами. Животных содержат при свободном доступе к пище и воде не менее двух часов перед инъекцией и в течение испытания. Каждой мышке группы вакцины внутрибрюшинно в объеме 0.5 мл вводят количество вакцины, эквивалентное не менее, чем половине одной человеческой дозы. Каждой мышке группы контроля вводят внутрибрюшинно 0.5 мл стерильного раствора 9 г/л натрия хлорида *P*, предпочтительно содержащего антимикробный консервант в таком же количестве, как и в испытуемой вакцине. Измеряют массу групп мышей непосредственно до инъекции, через 72 ч и 7 сут после инъекции. Вакцина соответствует требованиям, если: (а) через 72 ч суммарная масса мышей группы вакцины не меньше, чем до инъекции; (б) через 7 сут увеличение массы в группе вакцины составило не менее 60 % от аналогичного показателя в группе контроля; (с) погибли в течение испытания не более 5 % вакцинированных мышей. Испытание может быть повторено, а результаты испытаний - объединены.

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе при использовании в качестве адсорбента алюминия гидроксида или алюминия фосфата гидрата.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят в соответствии с требованиями к коклюшной вакцине (2.7.7).

Определяемая активность должна быть не менее 4 МЕ в одной человеческой дозе, а нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее 2 МЕ в одной человеческой дозе.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество, в Международных Единицах, в одной человеческой дозе вакцины,
- название и количество адсорбента,
- необходимость встряхивания перед использованием,
- предохранение от замораживания.

КОКЛЮШНАЯ ВАКЦИНА (БЕСКЛЕТОЧНАЯ СОВМЕСТНО ОЧИЩЕННАЯ) АДСОРБИРОВАННАЯ

Vaccinum pertussis sine cellulis copurificatum adsorbatum

PERTUSSIS VACCINE (ACELLULAR, CO-PURIFIED) ADSORBED

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Коклюшная вакцина (бесклеточная совместно очищенная) адсорбированная - препарат антигенных компонентов *Bordetella pertussis*, адсорбированных на неорганическом носителе, например, алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате.

Вакцина содержит антигенную фракцию, очищенную без разделения индивидуальных компонентов. Антигенная фракция обработана методом, превращающим коклюшный токсин в анатоксин, лишенный способности реверсировать в токсин, обеспечивающим безвредность фракции при сохранении адекватных иммуногенных свойств всех компонентов. Антигенная фракция состоит из коклюшного анатоксина, филаментозного гемагглютинина, пертактина (69 кД белок наружной мембраны) и других индивидуальных компонентов *B. pertussis*, например, фимбриального-2 и фимбриального-3 антигенов. Она может содержать остаточный коклюшный токсин в количестве, не превышающем максимума, установленного уполномоченным органом.

Антигенный состав и характеристики основаны на наличии протективной активности и отсутствии непредусмотренных реакций в целевой группе, для которой предназначена вакцина.

ПРОИЗВОДСТВО

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Технология производства должна гарантировать получение препаратов, сравнимых с вакциной для человека с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Стандартный образец вакцины. В качестве стандартного образца может быть использована серия вакцины, эффективная в клинических испытаниях, или

ее репрезентативная серия. Производство репрезентативной серии должно точно соответствовать производству серии вакцины для клинических испытаний. Стандартный образец вакцины предпочтительно стабилизируют методом, не влияющим на количественное определение при сравнении стабилизированной и не стабилизированной серий.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ

При разработке вакцины технологический процесс должен быть валидирован для гарантирования постоянного соответствия антигенной фракции нижеследующим требованиям. При соответствии этим требованиям данные тесты могут не проводиться при контроле каждой серии.

Аденилат циклаза. Не более 500 нг в одной дозе готового продукта при определении методом иммуноблот-анализа или другим подходящим методом.

Трахеальный цитотоксин. Не более 2 пмоль в одной дозе готового продукта при определении подходящим методом, например, биологическим методом или методом жидкостной хроматографии [2.2.29].

Отсутствие остаточного дермoneкротического токсина. Каждой из 3 мышей, находящихся на грудном вскармливании, вводят внутрикожно в объеме 0.1 мл антигенную фракцию в количестве, эквивалентном одной дозе готового продукта. Наблюдают в течение 48 ч. Дермoneкротическая реакция должна отсутствовать.

Специфические свойства. Антигенную фракцию анализируют, в сравнении со стандартными образцами препаратов, одним или несколькими методами для определения подлинности и специфических свойств (активность на единицу белка) ее компонентов.

Коклюшный токсин. В качестве методов *in vitro* - кластерный эффект в культуре клеток яичника китайского хомяка (CHO) и метод гемагглютинации, методов - *in vivo* - лимфоцитстимулирующая активность, гистаминсенсibiliзирующая активность, инсулинсекреторная активность. Токсин должен проявлять АДФ-рибозил трансферазную активность при использовании трансдуцина в качестве акцептора.

Филаментозный гемагглютинин. Гемагглютинация и ингибция специфическими антителами.

Пертактин, фимбриальный-2 и фимбриальный-3 антигены. Взаимодействие со специфическими антителами.

Коклюшный анатоксин. Анатоксин вызывает у животных образование антител, способных ингибировать все свойства коклюшного токсина.

ОЧИЩЕННАЯ АНТИГЕННАЯ ФРАКЦИЯ

Производство антигенной фракции основано на системе посевной серии. Засеваемые культуры сохраняют, при необходимости восстановления токсигенности проводят направленную селекцию.

Ни одна из питательных сред, используемых на любом этапе, не должна содержать кровь или препараты крови человека. Питательные среды для приготовления засеваемых серий и посева, могут содержать кровь или препараты крови животного происхождения.

Антигенную фракцию очищают и после соответствующей идентификации обезвреживают, используя подходящие химические реактивы, методом, обеспечивающим минимальную реверсию анатоксина в токсин, особенно при хранении или выдерживании при повышенной температуре. Процедуру очистки валидируют, чтобы убедиться в отсутствии веществ, применяемых при культивировании или очистке.

Для мониторинга процедуры очистки и нормирования бактериальных эндотоксинов (2.6.14) в готовом продукте определяют их содержание. Содержание бактериальных эндотоксинов в индивидуальных компонентах должно обеспечивать содержание в готовом продукте не более 100 МЕ в одной человеческой дозе.

Перед обезвреживанием чистоту антигенной фракции определяют подходящим методом, например, электрофорезом в полиакриламидном геле (ЭПААГ) или жидкостной хроматографией. Для определения субъединиц могут быть использованы электрофорез в ПААГ с натрия додецилсульфатом или иммуноблот анализ со специфическими моноклональными или поликлональными сыворотками. Требования устанавливают для каждого индивидуального продукта.

Для производства готового балк-продукта вакцины должна быть использована только антигенная фракция, удовлетворяющая следующим требованиям.

Стерильность (2.6.1). Испытание на стерильность проводят с использованием очищенной антигенной фракции в количестве, эквивалентном не менее, чем 100 дозам готового продукта для каждой питательной среды.

Тест на остаточный коклюшный токсин. Испытания проводят на 3 группах не менее чем по 5 гистамин-чувствительных мышей, каждая массой от 18 г до 26 г. Используя фосфатно-буферный солевой раствор, содержащий 2 г/л желатина, готовят серии разведений очищенной антигенной фракции, которая должна у мышей отдельных групп вызывать иммунный ответ в зависимости от конкретного разведения. Каждой мышце внутрибрюшинно вводят соответствующее группе разведение. Мышам четвер-

той (контрольной) группы внутрибрюшинно вводят растворитель. Через 5 сут всем мышам вводят внутрибрюшинно 1 мг гистамина основания в объеме не более 0.5 мл. Регистрируют количество мышей, погибающих в течение 24 ч после введения гистамина. Подходящим статистическим методом, например, пробит-анализом (5.3), рассчитывают массу или объем препарата, сенсibiliзирующие 50 % мышей. Остаточная активность коклюшного токсина не должна превышать безопасный уровень, установленный в клинических исследованиях.

Чувствительность к гистамину мышей использованной линии проверяют через подходящие интервалы. Мышам внутрибрюшинно вводят трехкратные разведения стандартного образца коклюшного токсина в фосфатно-солевом буферном растворе, содержащем 2 г/л желатина, и проверяют их на чувствительность к гистамину, как описано выше. Линия животных пригодна, если более 50 % животных чувствительны к 50 нг коклюшного токсина, но ни у одного из контрольных животных, которым введен только растворитель и которые затем таким же образом испытаны на чувствительность к гистамину, не выявлены симптомы сенсibiliзации.

В качестве стандартного образца можно применять *БСО коклюшного токсина*.

Вместо испытания на мышах можно применять валидированный тест, основанный на кластерном эффекте токсина на клетки яичника китайского хомяка (СНО).

Остаточные детоксифицирующие агенты и другие реактивы. Остаточное содержание детоксифицирующих агентов и других реактивов на соответствие регламентированным значениям определяют, если приемлемая чистота не доказана валидацией технологического процесса.

Содержание антигена. Количество всех антигенов в составе антигенной фракции определяют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), а белковый азот - методом минерализации кислотой серной (2.5.9) или другим подходящим методом. Отношение общего содержания антигена и белкового азота должно соответствовать регламентированному для данного продукта.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Балк-продукт вакцины получают адсорбцией подходящего количества очищенной антигенной фракции на алюминия гидроксиде или алюминия фосфате гидрате. При необходимости добавляют подходящий антимицробный консервант.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт вакцины, соответствующий следующим требованиям.

Антимикробный консервант. При необходимости определяют содержание антимикробного консерванта подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Тест на стерильность готового балк-продукта вакцины выполняют с использованием 10 мл каждой питательной среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый продукт должен удовлетворять каждому из приведенных ниже требований при идентификации, испытаниях и количественном определении. Выполненные на готовом балк-продукте вакцины с удовлетворительными результатами тесты на остаточный коклюшный токсин, реверсию коклюшного анатоксина, антимикробный консервант, свободный формальдегид и количественное определение могут не проводиться при контроле готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Вакцину подвергают десорбции подходящим способом, например, следующим: в испытуемой вакцине растворяют достаточное количество *натрия цитрата Р* до концентрации 10 г/л, выдерживают при 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Прозрачная надосадочная жидкость при исследовании подходящим иммунохимическим методом (2.7.1) должна реагировать с иммунными сыворотками, специфичными в отношении компонентов вакцины.

ИСПЫТАНИЯ

Тест на остаточный коклюшный токсин. Испытание проводят на 3 группах, не менее чем по 5 гистамин-чувствительных мышей, каждая (согласно разделу «Производство») массой от 18 г до 26 г. Используя фосфатно-буферный раствор, содержащий 2 г/л желатина, готовят серии разведений вакцины для исследования, которое должно выявить зависимый от разведения ответ, и вводят каждое разведение вакцины отдельной группе мышей. Каждой мыши внутрибрюшинно вводят определенное разведение соответственно группе. Мышам четвертой (контрольной) группы вводят внутрибрюшинно растворитель. Через 5 сут каждой мыши вводят внутрибрюшинно 1 мг гистамина основания в объеме не более 0.5 мл. Регистрируют количество животных, погибающих в течение 24 ч после введения гистамина. Подходящим статистическим методом, например, пробит-анализом (5.3), рассчитывают массу или объем препарата, сенсibiliзирующие 50 % мышей, которым ввели вакцину. Остаточное количество токсина не должно превышать его содержание в сериях

вакцин, безопасных при клинических исследованиях.

Способность анатоксина к реверсии. Выполняют испытания, как описано выше для остаточного коклюшного токсина, используя вакцину, инкубированную при 37 °С в течение 4 недель, параллельно с пробой, выдержанной при температуре от 2 °С до 8 °С. Уровень способности к реверсии не должен превышать уровень в сериях вакцин, безопасных при клинических исследованиях.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим или физико-химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе при использовании алюминия гидроксида или алюминия фосфата гидрата в качестве адсорбента.

Свободный формальдегид (2.4.1). Не более 0.2 г/л.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вакцина должна соответствовать требованиям к коклюшной вакцине бесклеточной (2.7.16).

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- названия и количество антигенных компонентов в вакцине,
- максимальное количество остаточного коклюшного токсина в вакцине,
- максимальный уровень реверсии анатоксина в токсин в течение срока хранения,
- название и количество адсорбента,
- необходимость встряхивания перед использованием,
- предохранение от замораживания.

ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Plasma humanum ad separationem

HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION

Плазма человека для фракционирования представляет собой жидкую часть крови человека, оставшуюся после удаления клеточных элементов крови, собранной в контейнер, содержащий антикоагулянт, либо полученную в ходе процедуры плазмафереза

методом постоянной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом и предназначена для производства препаратов плазмы.

ПРОИЗВОДСТВО

ДОНОРЫ

Используют только тщательно отобранных, здоровых доноров, у которых в анамнезе и по результатам медицинского обследования, включая лабораторные исследования, не обнаружено известных возбудителей инфекций, которые могут передаваться при использовании препаратов плазмы. Рекомендации по этому вопросу предоставлены Европейской Комиссией (*Рекомендации № R (95) 15 по производству, применению и контролю качества компонентов крови*, либо более поздние издания), а также директивами Европейского Союза: *Директива 2004/33/ЕС от 22 марта 2004, Директива 2002/98/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении технических требований к препаратам крови и ее компонентов*.

Иммунизация доноров. Иммунизацию доноров для получения специфических иммуноглобулинов проводят в тех случаях, когда нет возможности получить достаточное количество сырья регламентированного качества от доноров, имеющих естественную иммунизацию. Рекомендации по проведению подобной иммунизации сформулированы Всемирной Организацией Здравоохранения (*Требования к сбору, производству и контролю качества препаратов крови и плазмы*, Технический Отчет ВОЗ № 840 от 1994 года, либо более поздние издания).

Документация. Ведение и хранение документации о донорах должны осуществляться с соблюдением конфиденциальности личных данных доноров. Происхождение каждой порции плазмы, письменное согласие доноров и результаты лабораторных исследований должны быть доступны в случае необходимости.

Лабораторные тесты. У каждого донора проводят определение следующих вирусных маркеров:

1. Антитела к вирусу иммунодефицита человека, тип 1 (anti-HIV-1)
2. Антитела к вирусу иммунодефицита человека, тип 2 (anti-HIV-2)
3. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)
4. Антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)

Для полной гармонизации выполняемых лабораторных тестов уполномоченный орган может также требовать проведение теста на аланинаминотрансферазу (АЛТ). Используют методы подходящей чув-

ствительности и специфичности, полностью соответствующие предусмотренным требованиям. При повторном получении положительного результата какого-либо из перечисленных тестов донорство не допускается.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПОРЦИИ ПЛАЗМЫ

Плазму готовят методом, позволяющим максимально очистить ее от клеток и их фрагментов. Независимо от того, получают ли плазму из цельной крови или путем плазмафереза, должно быть исключено попадание в нее микроорганизмов. В плазму не добавляют антибактериальные или противогрибковые препараты. Контейнеры для плазмы должны соответствовать требованиям к стеклянным (3.2.1) или пластиковым (3.2.3) контейнерам для крови и компонентов крови. Контейнеры должны быть плотно закрыты для предотвращения любой контаминации.

Если до замораживания объединяют две или более порций плазмы, то используют стерильные соединяющие системы или объединяют порции плазмы в асептических условиях, применяя не использованные ранее контейнеры.

При получении плазмы методом плазмафереза либо из цельной крови (после отделения от клеточных элементов) с целью сохранения лабильных белков, плазму замораживают в течение 24 ч с момента забора путем быстрого охлаждения в условиях, позволяющих охладить центральную часть пула плазмы до $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже в течение 12 ч с момента помещения в холодильный аппарат.

При получении плазмы путем плазмафереза с целью сохранения устойчивых белков, плазму быстро охлаждают в камере до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже как можно раньше, но не позднее, чем в течение 24 ч с момента забора крови.

При получении плазмы из цельной крови с целью сохранения устойчивых белков, плазму очищают от клеточных элементов и охлаждают в камере до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже как можно скорее, но не позднее, чем в течение 72 ч с момента забора крови.

Определение общего белка и фактора VIII, описанное ниже, не является обязательным для каждой порции плазмы, однако приведено в качестве примера надлежащей производственной практики (GMP). Определение фактора VIII необходимо при получении плазмы, используемой в производстве препаратов с повышенным содержанием лабильных белков плазмы.

Содержание общего белка в порции плазмы зависит от содержания плазменных белков в крови донора и степени разведения крови или плазмы во время процедуры получения плазмы. При получении плазмы от подходящего донора и исполь-

зования регламентированного количества антикоагулянта, общее содержание белка должно быть в пределах 50 г/л. Даже если при добавлении антикоагулянта объем крови или плазмы меньше регламентированного, полученная индивидуальная порция плазмы может быть использована при объединении индивидуальных порций плазмы в пул для фракционирования. Целью производства, соответствующего требованиям надлежащей производственной практики, является получение регламентированного минимума продукта от каждого донора.

Сохранение фактора VIII зависит от особенностей процедуры забора и последующих манипуляций с кровью и плазмой. При производстве, соответствующем требованиям надлежащей производственной практики, обычно удается сохранить 0.7 МЕ/мл, но и порции плазмы с меньшей активностью могут быть использованы при производстве препаратов с повышенным содержанием факторов свертывающей системы крови. Целью производства, соответствующего требованиям надлежащей производственной практики, является сохранение как можно большей концентрации лабильных белков в заготавливаемой плазме.

Общий белок. Испытание проводят, используя пул не менее чем из 10 индивидуальных порций плазмы. Разводят пул раствором 9 г/л натрия хлорида Р до содержания около 15 мг белка в 2.0 мл. К 2.0 мл раствора, находящегося в пробирке с закругленным дном, прибавляют 2.0 мл раствора 75 г/л натрия молибдата Р и 2.0 мл смеси кислота серная, свободная от азота Р - вода Р (1:30). Встряхивают и центрифугируют в течение 5 мин, фильтруют жидкость, переворачивают пробирку и оставляют остаток жидкости стекать на фильтровальную бумагу. Определяют содержание азота в остатке после минерализации кислотой серной (2.5.9) и рассчитывают содержание белка умножением на 6.25. Содержание общего белка должно быть не менее 50 г/л.

Фактор VIII. Испытание проводят, используя пул не менее, чем из 10 индивидуальных порций плазмы. При необходимости оттаивают подлежащие исследованию порции при температуре 37 °С. Количественное определение фактора VIII (2.7.4) проводят, используя стандартный образец плазмы, откалиброванный относительно Международного Стандарта фактора свертывания VIII плазмы крови человека. Активность должна быть не менее 0.7 МЕ/мл.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

Замороженную плазму хранят и транспортируют при температуре -20 °С или ниже; при случайном однократном или многократном повышении температуры хранения выше -20 °С в ходе транспортировки и хранения, плазму считают пригодной для

использования только при соблюдении всех нижеперечисленных условий:

- общая продолжительность времени, в течение которого, температура превышала -20 °С, не более 72 ч;
- температура не превышала -15 °С более, чем один раз;
- температура ни разу не превышала -5 °С.

ПУЛ ПЛАЗМЫ

В процессе производства препаратов плазмы первый гомогенный пул плазмы (например, после удаления криопреципитата), проверяют на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к ВИЧ, используя методы соответствующей чувствительности и специфичности; результаты этих испытаний пула должны быть отрицательными.

Пул плазмы также анализируют на наличие РНК вируса гепатита С, используя соответствующую методику амплификации нуклеиновой кислоты (2.6.21). В испытание включают положительный контроль со 100 МЕ/мл РНК вируса гепатита С и, для выявления ингибиторов, в качестве внутреннего контроля - добавленный в пул плазмы подходящий маркер. Анализ признают недействительным, если положительный контроль дает отрицательный результат и в пуле обнаружены ингибиторы амплификации. Пул плазмы проходит испытание, если по результатам его исследования в нем не обнаружена РНК вируса гепатита С.

ОПИСАНИЕ

До замораживания прозрачная либо слегка мутная жидкость без видимых признаков гемолиза от светло-желтого до зеленого цвета.

МАРКИРОВКА

Маркировка позволяет соотнести каждую индивидуальную порцию с определенным донором



Лабораторные тесты. У каждого донора проводят:

- определение антител к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*).

СТОЛБНЯЧНАЯ ВАКЦИНА АДСОРБИРОВАННАЯ

Vaccinum tetani adsorbatum

TETANUS VACCINE ADSORBED

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Столбнячная вакцина адсорбированная - препарат столбнячного формолового анатоксина с неорганическим адсорбентом. Формоловый анатоксин готовят из токсина, продуцируемого растущими *Clostridium tetani*.

ПРОИЗВОДСТВО

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Специфическая токсичность. Технологический процесс должен быть валидирован для обеспечения соответствия продукта следующему испытанию: каждой из 5 здоровых морских свинок массой 250 - 350 г, не получавших предварительно любой материал, который мог бы интерферировать с данным тестом, вводят подкожно вакцину в пятикратной по отношению к указанной в маркировке человеческой дозе. Если в течение 21 сут после инъекции хотя бы у одного животного появились признаки или смерть от столбняка, вакцина не соответствует требованиям. Если более чем одно животное погибает по неспецифическим причинам, испытание однократно повторяют. Вакцина не соответствует требованиям, если при повторном испытании погибает более чем одно животное.

БАЛК-ПРОДУКТ АНАТОКСИНА

Для получения столбнячного токсина, из которого производят анатоксин, выращивают культуры с сохраненной токсигенностью методом посевных серий культуры и при необходимости восстанавливают токсигенность путем направленной повторной селекции. Высокотоксигенный штамм с известным происхождением и историей выращивают в подходящей жидкой среде. В конце культивирования проверяют чистоту каждой культуры и контаминированные культуры бракуют. Асептично собирают содержащую токсин культуральную среду. Для контроля постоянства производства проверяют (2.7.27) содержание токсина (Lf/мл). Для получения балк-продукта очищенного анатоксина можно объединять одиночные сборы токсина. Токсин очищают для удаления компонентов, которые могут вызвать у человека неблагоприятные реакции. Очищенный токсин обезвреживают формальдегидом методом, который предупреждает разрушение иммуногенной активности анатоксина и реверсию анатоксина в токсин, в особенности - при нагревании.

Для приготовления готового балк-продукта вакцины может быть использован только балк-продукт очищенного анатоксина, соответствующий следующим требованиям.

Стерильность (2.6.1). Тест на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

Отсутствие токсина и способности анатоксина к реверсии. Раствор балк-продукта очищенного анатоксина готовят той же концентрации и с использованием такого же буферного раствора, как в готовой вакцине без адсорбента. Делят раствор на две равные части. Одну из них выдерживают при температуре 5 ± 3 °С, другую - при температуре 37 °С в течение 6 недель. Тестируют обе части, как описано ниже. Используют 15 морских свинок, каждая массой 250 - 350 г, которым предварительно не вводили какой-либо материал, способный интерферировать с данным испытанием. Каждой из 5 морских свинок вводят подкожно 5 мл раствора, выдержанного при температуре 5 ± 3 °С, каждой из 5 других морских свинок - 5 мл раствора, выдержанного при температуре 37 °С. Каждой из 5 оставшихся морских свинок вводят подкожно 1 мл (не менее 500 Lf) балк-продукта очищенного анатоксина, не подвергнутого инкубации. Балк-продукт очищенного анатоксина соответствует требованиям, если в течение 21 сут после инъекции ни у одного животного не появятся симптомы или смерть от столбняка. Если более чем одно животное погибнет от неспецифических причин, испытание повторяют; если более чем одно животное погибнет от неспецифических причин при повторном испытании, анатоксин не соответствует требованиям.

Антигенная чистота (2.7.27). Не менее 1000 Lf на 1 мг белкового азота.

ГОТОВЫЙ БАЛК-ПРОДУКТ ВАКЦИНЫ

Готовый балк-продукт вакцины готовят адсорбцией подходящего количества балк-продукта очищенного анатоксина на неорганическом носителе, например, алюминия фосфате гидрате или алюминия гидроксиде; полученная смесь примерно изотонична крови. Может быть добавлен подходящий антиминокробный консервант. Некоторые антиминокробные консерванты, особенно фенольного типа, неблагоприятно влияют на антигенную активность и не должны использоваться.

Для приготовления готового продукта может быть использован только готовый балк-продукт вакцины, который соответствует следующим требованиям.

Антиминокробный консервант. При необходимости определяют количество антиминокробного консерванта подходящим химическим методом. Содержа-

ние консерванта должно быть не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). Тест на стерильность выполняют с использованием 10 мл для каждой среды.

ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Готовый балк-продукт вакцины разливают в асептических условиях в стерильные контейнеры с контролем первого вскрытия. Контейнеры закрывают таким образом, чтобы предотвратить контаминацию.

Готовый продукт должен удовлетворять каждому из приведенных ниже требований при идентификации, испытаниях и количественном определении. При получении удовлетворительных результатов испытания готового балк-продукта вакцины на антимикробный консервант и количественное определение эти тесты можно не проводить при контроле готового продукта.

Если содержание свободного формальдегида в балк-продукте очищенного анатоксина или в готовом балк-продукте не превышает 0.2 г/л, это испытание можно не проводить при контроле готового продукта.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Столбнячный анатоксин идентифицируют подходящим иммунохимическим методом (2.7.1). В качестве примера приведен следующий метод, применимый к некоторым вакцинам. В испытуемой вакцине растворяют достаточное количество *натрия цитрата Р* до концентрации 100 г/л, выдерживают при температуре 37 °С около 16 ч и центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. Прозрачная надосадочная жидкость должна формировать преципитат с подходящим столбнячным антитоксином.

ИСПЫТАНИЯ

Алюминий (2.5.13). Не более 1.25 мг в одной человеческой дозе при использовании алюминия гидроксида или алюминия фосфата гидрата в качестве адсорбента.

Свободный формальдегид (2.4.18). Не более 0.2 г/л.

Антимикробный консервант. При необходимости содержание антимикробного консерванта определяют подходящим химическим методом. Содержание консерванта должно быть не менее минимального эффективного и не более 115 % от заявленного количества.

Стерильность (2.6.1). В соответствии с требованиями.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят одним из методов, предусмотренных для количественного определения столбнячной вакцины адсорбированной (2.7.8).

Нижняя граница доверительного интервала ($P = 0.95$) определяемой активности должна быть не менее 40 МЕ в одной человеческой дозе.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- минимальное количество в Международных Единицах в одной человеческой дозе,
- название и количество адсорбента,
- необходимость встряхивания перед использованием,
- предохранение от замораживания.

УКАЗАТЕЛЬ ОБЩИХ СТАТЕЙ И МОНОГРАФИЙ

1. Общие замечания.....	22	2.2.28. Газовая хроматография.....	74
1.1. Общие положения.....	22	2.2.29. Жидкостная хроматография.....	79
1.2. Другие положения,распространяющиеся на общие статьи и монографии.....	23	2.2.30. Эксклюзионная хроматография.....	II-20
1.3. Общие статьи.....	24	2.2.31. Электрофорез.....	83
1.4. Монографии.....	24	2.2.32. Потеря в массе при высушивании.....	91
1.5. Сокращения и обозначения.....	27	2.2.35. Осмоляльность.....	91
1.6. Единицы Международной системы (СИ), используемые в фармакопее,и их соответствие другим единицам.....	29	2.3. Идентификация.....	112
2. Методы анализа.....	34	2.3.1. Реакции идентификации на ионы и функциональные группы.....	112
2.1. Оборудование.....	34	2.3.2. Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии.....	119
2.1.2. Сравнительная таблица пористости стеклянных фильтров.....	34	2.3.3. Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии.....	120
2.1.4. Сита.....	35	2.3.4. Определение запаха.....	120
2.2. Физические и физико-химические методы.....	36	2.4. Испытания на предельное содержание примесей.....	121
2.2. Физические и физико-химические методы.....	II-20	2.4. Испытания на предельное содержание примесей.....	II-22
2.2.1. Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей.....	36	2.4.1. Аммония соли.....	121
2.2.2. Определеии степени окраски жидкостей.....	38	2.4.2. Мышьак.....	121
2.2.3. Потенциометрическое определение pH.....	41	2.4.3. Кальций.....	122
2.2.4. Взаимосвязь между реакцией раствора, приблизительным значением pH и окраской индикаторов.....	43	2.4.4. Хлориды.....	122
2.2.5. Относительная плотность.....	44	2.4.5. Фториды.....	122
2.2.6. Показатель преломления (индекс рефракции).....	46	2.4.6. Магний.....	123
2.2.7. Оптическое вращение.....	46	2.4.7. Магний и щелочноземельные металлы.....	123
2.2.8. Вязкость.....	47	2.4.8. Тяжелые металлы.....	123
2.2.9. Метод капиллярной вискозиметрии.....	48	2.4.9. Железо.....	128
2.2.10. Метод ротационной вискозиметрии.....	50	2.4.10. Свинец в сахарах.....	128
2.2.11. Температурные пределы перегонки.....	51	2.4.11. Фосфаты.....	128
2.2.12. Температура кипения.....	52	2.4.12. Калий.....	128
2.2.13. Определение воды методом перегонки.....	53	2.4.13. Сульфаты.....	128
2.2.14. Температура плавления – капиллярный метод.....	53	2.4.14. Сульфатная зола.....	129
2.2.15. Температура плавления – открытый капиллярный метод.....	54	2.4.15. Никель в полиолах.....	129
2.2.16. Температура плавления – метод мгновенного плавления.....	55	2.4.16. Общая зола.....	129
2.2.17. Температура каплепадения.....	55	2.4.17. Алюминий.....	129
2.2.18. Температура затвердевания.....	56	2.4.18. Свободный формальдегид.....	130
2.2.19. Амперометрическое титрование.....	57	2.4.18. Свободный формальдегид.....	II-22
2.2.20. Потенциометрическое титрование.....	58	2.4.19. Щелочные примеси в жирных маслах.....	130
2.2.21. Флуориметрия.....	60	2.4.20. Антиоксиданты в жирных маслах.....	130
2.2.22. Атомно-эмиссионная спектрометрия.....	61	2.4.21. Определение посторонних масел в жирных маслах методом тонкослойной хроматографии.....	132
2.2.23. Атомно-абсорбционная спектрометрия.....	62	2.4.22. Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии.....	133
2.2.24. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области.....	64	2.4.23. Стерины в жирных маслах.....	137
2.2.25. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях.....	66	2.4.24. Идентификация и контроль остаточных растворителей.....	139
2.2.26. Хроматография на бумаге.....	70	2.4.25. Этиленоксид и диоксан.....	147
2.2.27. Тонкослойная хроматография.....	71	2.4.26. <i>N,N</i> -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, обогащенных омега-3-кислотами	151	2.8.1. Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной.....	226
2.4.30. Этиленгликоль и диэтиленгликоль в этоксилированных субстанциях.....	153	2.8.2. Посторонние примеси	226
2.5. Методы количественного определения	155	2.8.3. Устьица и устьичный индекс	226
2.5. Методы количественного определения	II-23	2.8.5. Вода в эфирных маслах	226
2.5.1. Кислотное число.....	155	2.8.6. Посторонние эфиры в эфирных маслах.....	227
2.5.2. Эфирное число.....	155	2.8.7. Жирные масла и осмолившиеся эфиры в эфирных маслах	227
2.5.3. Гидроксильное число.....	155	2.8.8. Запах и вкус эфирных масел.....	227
2.5.4. Йодное число.....	156	2.8.9. Остаток после выпаривания эфирных масел.....	227
2.5.5. Пероксидное число.....	158	2.8.10. Растворимость эфирных масел в спирте	227
2.5.6. Число омыления.....	159	2.8.11. Количественное определение 1,8-цинеола в эфирных маслах.....	229
2.5.7. Неомыляемые вещества.....	160	2.8.12. Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье	230
2.5.8. Определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу.....	II-23	2.8.14. Определение танинов в лекарственном растительном сырье	233
2.5.9. Определение азота после минерализации серной кислотой.....	160	2.8.15. Показатель горечи.....	234
2.5.11. Комплексометрическое титрование.....	161	2.8.16. Сухой остаток экстрактов.....	235
2.5.12. Определение воды полумикрометодом (метод К. Фишера).....	163	2.8.17. Потеря в массе при высушивании экстрактов	235
2.5.13. Определение алюминия в адсорбированных вакцинах	II-23	2.9. Фармако-технологические испытания.....	236
2.6. Биологические испытания	165	2.9. Фармако-технологические испытания.....	II-52
2.6. Биологические испытания	II-24	2.9.1. Распадаемость таблеток и капсул.....	236
2.6.1. Стерильность	165	2.9.2. Распадаемость суппозитория и пессариев	237
2.6.1. Стерильность	II-24	2.9.3. Тест «Растворение» для твердых дозированных форм	239
2.6.8. Пирогены.....	173	2.9.3. Испытание «Растворение» для твердых дозированных форм	II-52
2.6.9. Аномальная токсичность	175	2.9.5. Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства	244
2.6.10. Гистамин.....	II-31	2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства.....	244
2.6.11. Депрессорные вещества.....	175	2.9.7. Истираемость таблеток без оболочки.....	247
2.6.12. Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (определение общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов).....	176	2.9.8. Устойчивость таблеток к раздавливанию.....	249
2.6.13. Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов).....	181	2.9.12. Ситовой анализ	249
2.6.13. Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов).....	II-32	2.9.13. Определение размера частиц порошков методом микроскопии	250
2.6.14. Бактериальные эндотоксины	195	2.9.15. Насыпной объем	250
2.7. Биологические методы количественного определения	208	2.9.16. Текучесть.....	251
2.7. Биологические методы количественного определения	II-48	2.9.17. Испытание на извлекаемый объем парентеральных препаратов	253
2.7.1. Иммунохимические методы.....	II-48	2.9.19. Механические включения: невидимые частицы.....	254
2.7.2. Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом	208	2.9.20. Механические включения: видимые частицы.....	255
2.7.15. Количественный анализ вакцины против гепатита В (рДНК).....	II-50	2.9.21. Механические включения: метод микроскопии	256
2.8. Методы фармакогнозии	226	2.9.33. Взучение кристаллических и частично кристаллических твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД).....	II-63
		2.9.40. Однородность дозированных единиц.....	II-71

3. Материалы и контейнеры.....	258	3.2.4. Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови.....	318
3.1. Материалы, используемые для производства контейнеров.....	258	3.2.5. Стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови, содержащие раствор антикоагулянта.....	319
3.1.1. Материалы контейнеров для человеческой крови и компонентов крови.....	258	3.2.6. Комплекты для переливания крови и компонентов крови.....	319
3.1.1.1. Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови.....	258	3.2.8. Стерильные одноразовые пластмассовые шприцы.....	322
3.1.1.2. Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида для трубок, используемых в комплектах для переливания крови и компонентов крови.....	263	3.2.9. Резиновые укупорочные средства для контейнеров водных парентеральных лекарственных средств для порошков и лиофилизированных порошков.....	324
3.1.1.3. Полиолефины.....	266	4. Реактивы.....	
3.1.1.4. Полиэтилен без добавок для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств.....	271	4.1. Реактивы, стандартные растворы, буферные растворы.....	327
3.1.1.5. Полиэтилен с добавками для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств.....	273	4.1.1. Реактивы.....	327
3.1.1.6. Полипропилен для контейнеров и укупорочных средств для парентеральных и глазных лекарственных средств.....	278	4.1.2. Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей.....	452
3.1.1.7. Полиэтиленвинилацетат для контейнеров и трубок для лекарственных средств общего парентерального введения.....	283	4.1.3. Растворы и буферные растворы.....	458
3.1.1.8. Силиконовое масло, используемое как смазывающая добавка.....	286	4.2. Реактивы, титрованные растворы для объемного анализа.....	464
3.1.1.9. Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок.....	287	4.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов.....	464
3.1.1.10. Материалы контейнеров на основе непластифицированного поливинилхлорида для неинъекционных водных растворов.....	289	4.2.2. Титрованные растворы.....	465
3.1.1.11. Материалы контейнеров на основе непластифицированного поливинилхлорида для твердых лекарственных форм орального применения.....	292	5. Общие статьи.....	472
3.1.1.13. Добавки к пластмассе.....	295	5.1. Общие статьи по стерильности.....	472
3.1.1.14. Материалы контейнеров на основе пластифицированного поливинилхлорида для водных растворов внутривенного введения.....	298	5.1.1. Методы приготовления стерильных продуктов.....	472
3.1.1.15. Полиэтилентерефталат для контейнеров для лекарственных средств непарентерального применения.....	302	5.1.2. Биологические индикаторы стерилизации.....	475
3.2. Контейнеры.....	304	5.1.3. Эффективность antimикробных консервантов.....	476
3.2.1. Стекланные контейнеры для фармацевтического применения.....	305	5.1.4. Микробиологическая чистота лекарственных средств.....	479
3.2.2. Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения.....	313	5.4. Остаточные количества органических растворителей.....	480
3.2.2.1. Пластмассовые контейнеры для водных растворов парентерального применения.....	314	5.9. Полиморфизм.....	II-75
3.2.3. Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови.....	315	A	
		Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).....	64
		Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).....	66
		Адреналина тартрат.....	II-82
		Азитромицин.....	II-83
		Азитромицин, капсулы.....	II-598
		Азитромицин, таблетки.....	II-598
		Аланин.....	II-86
		Аллергенные продукты.....	583
		Алтея корни.....	II-686
		Алюминий (2.4.17).....	129
		Амброксола гидрохлорид.....	II-87
		Амброксола гидрохлорид, сироп.....	II-599

Амброксола гидрохлорид, таблетки.....	II-600	Биологические методы количественного определения (2.7).....	208
Аминокaproновая кислота.....	II-89	Биологические методы количественного определения (2.7).....	II-48
Амлодипина бесилат.....	II-91	Бисакодил.....	II-140
Амлодипина бесилат, таблетки.....	II-601	Борная кислота.....	II-141
Аммиака раствор концентрированный.....	II-93	Боярышника плоды.....	II-690
Аммония соли (2.4.1).....	121	Бромгексина гидрохлорид.....	II-142
Аммония хлорид.....	II-94	Бромгексина гидрохлорид, таблетки.....	II-615
Амоксициллина тригидрат.....	II-95	Бупивакаина гидрохлорид.....	II-144
Амоксициллин, капсулы.....	II-602	Бупренорфина гидрохлорид.....	II-146
Амоксициллин, таблетки.....	II-603	Бутилгидроксианизол.....	II-148
Амоксициллин с клавулановой кислотой, порошок для инъекций.....	II-604	Бутилгидрокситолуол.....	II-149
Амперометрическое титрование (2.2.19).....	57	В	
Ампициллин безводный.....	II-99	Вазелиновое масло.....	II-151
Ампициллин натрия.....	II-102	Вакцина дифтерийная (адсорбированная).....	II-746
Ампициллин натрия, порошок для инъекций.....	II-606	Вакцина против гепатита В (рДНК).....	II-748
Ампициллин, капсулы.....	II-602	Вакцина против гриппа (расщепленная инактивированная).....	II-750
Ампициллин, таблетки.....	II-608	Вакцина против гриппа (субъединичная инактивированная).....	II-752
Ампициллина тригидрат.....	II-106	Вакцина против коклюша (ацелюлярная компонентная) адсорбированная.....	II-755
Аномальная токсичность (2.6.9).....	175	Вакцина туберкулезная (БЦЖ) сухая.....	II-759
Антиоксиданты в жирных маслах (2.4.20).....	130	Вакцины для применения у людей.....	575
Аргинин.....	II-110	Валерианы корни.....	II-695
Аргинина гидрохлорид.....	II-111	Валидация аналитических методик и испытаний.....	100
Аскорбиновая кислота.....	II-113	Валин.....	II-152
Аскорбиновая кислота, раствор для инъекций.....	II-609	Вальпроевая кислота.....	II-153
Аскорбиновая кислота, таблетки.....	II-610	Ванилин.....	II-155
Аспарагиновая кислота.....	II-114	Верапамила гидрохлорид.....	II-157
Атенолол.....	II-116	Взаимосвязь между реакцией раствора, приблизительным значением рН и окраской индикаторов (2.2.4).....	43
Атенолол, таблетки.....	II-610	Винная кислота.....	II-160
Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23).....	62	Винпоцетин.....	II-160
Атомно-эмиссионная спектрометрия (2.2.22).....	61	Винпоцетин, таблетки.....	II-616
Атропина сульфат.....	II-118	Вода в эфирных маслах (2.8.5).....	226
Ацетилсалициловая кислота.....	II-120	Вода высокоочищенная.....	II-162
Ацетилсалициловая кислота, таблетки.....	II-611	Вода для инъекций.....	II-165
Ацетилсалициловая кислота, таблетки кишечнорастворимые.....	II-612	Вода очищенная.....	II-168
Ацетилцистеин.....	II-121	Водорода пероксида раствор (3 %).....	II-171
Ацетон.....	II-124	Водорода пероксида раствор (30 %).....	II-171
Ацикловир.....	II-125	Вязкость (2.2.8).....	47
Ацикловир, крем.....	II-613	Г	
Ацикловир, таблетки.....	II-614	Газовая хроматография (2.2.28).....	74
Аяния курстарничковая.....	II-687	Галоперидол.....	II-173
Б		Гентамицина сульфат.....	II-175
Бактериальные эндотоксины (2.6.14).....	195	Гентамицина сульфат, раствор для инъекций.....	II-617
Бария сульфат.....	II-128	Гидрокортизона ацетат.....	II-178
Бензилбензоат.....	II-128	Гидроксильное число (2.5.3).....	155
Бензилпенициллин калия.....	II-130	Гипромеллоза.....	II-180
Бензилпенициллин натрия.....	II-133	Гистамин (2.6.10).....	II-31
Бензойная кислота.....	II-135	Гипромеллозы фталат.....	II-182
Бентонит.....	II-136		
Березы почки.....	II-689		
Бетаметазона дипропионат.....	II-138		
Биологические индикаторы стерилизации (5.1.2).....	475		
Биологические испытания (2.6).....	165		
Биологические испытания (2.6).....	II-24		

Гистидин.....	II-183	Е	Единицы Международной системы (СИ), используемые в фармакопее, и их соответствие другим единицам (1.6).....	29
Гистидина гидрохлорида моногидрат.....	II-184	Ж	Желатин.....	II-235
Глазные лекарственные средства.....	493		Железа сульфата гептагидрат.....	II-237
Глибенкламид.....	II-186		Железо (2.4.9).....	128
Глибенкламид, таблетки.....	II-617		Жидкие лекарственные средства для орального применения.....	500
Гликлазид.....	II-188		Жидкостная хроматография (2.2.29).....	79
Гликлазид, таблетки.....	II-618		Жирные масла и осмолившиеся эфиры в эфирных маслах (2.8.7).....	227
Глимепирид.....	II-190	З	Запах и вкус эфирных масел (2.8.8).....	227
Глимепирид, таблетки.....	II-619		Зверобой.....	II-701
Глицерин.....	II-192		Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной (2.8.1).....	226
Глицерин (85 %).....	II-195	И	Ибупрофен.....	II-239
Глицерина тринитрата раствор.....	II-197		Ибупрофен, таблетки.....	II-628
Глицин.....	II-199		Идентификация (2.3).....	112
Глутаминовая кислота.....	II-201		Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии (2.3.2).....	119
Глюкоза безводная.....	II-203		Идентификация и контроль остаточных растворителей (2.4.24).....	139
Глюкоза, раствор для парентерального применения.....	II-620		Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии (2.3.3).....	120
Глюкозы моногидрат.....	II-204		Изолейцин.....	II-242
Гранулы.....	497		Изониазид.....	II-243
Д			Изониазид, таблетки.....	II-628
Дексаметазон.....	II-207		Изосорбида динитрат разбавленный.....	II-244
Дексаметазона натрия фосфат.....	II-209		Изучение кристаллических и частично кристаллических твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) (2.9.33).....	II-63
Декстран 40 для инъекций.....	II-211		Иммунные сыворотки, используемые в ветеринарии.....	574
Депрессорные вещества (2.6.11).....	175		Иммунные сыворотки, используемые в медицине.....	573
Диазепам.....	II-213		Иммуноглобулин человека нормальный.....	II-767
Дигитоксин.....	II-214		Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения.....	II-770
Дигоксин.....	II-216		Иммунохимические методы (2.7.1).....	II-48
Дикалия фосфат.....	II-218		Испытание «Растворение» для твердых дозированных форм (2.9.3).....	II-52
Диклофенак натрия.....	II-220		Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов) (2.6.13).....	181
Диклофенак натрия, гель.....	II-622		Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов) (2.6.13).....	II-32
Диклофенак натрия, раствор для инъекций.....	II-623			
Диклофенак натрия, суппозитории.....	II-624			
Диклофенак натрия, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.....	II-625			
<i>N,N</i> -диметиланилин (2.4.26).....	148			
Динатрия фосфата дигидрат.....	II-221			
Динатрия фосфата додекагидрат.....	II-222			
Динатрия эдетат.....	II-224			
Дисульфирам.....	II-225			
Дифенгидрамина гидрохлорид.....	II-227			
Дифтерийная, столбнячная и коклюшная (бесклеточная компонентная) вакцина адсорбированная.....	II-761			
Дифтерийная, столбнячная и коклюшная вакцина адсорбированная.....	II-764			
Добавки к пластмассе (3.1.13).....	295			
Доксициклина хиклат.....	II-229			
Доксорубицина гидрохлорид.....	II-231			
Допамина гидрохлорид.....	II-233			
Дротаверина гидрохлорид, таблетки.....	II-626			
Другие положения, распространяющиеся на общие статьи и монографии (1.2).....	23			
Душица.....	II-698			

Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (определение общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов) (2.6.12).....	176
Испытание на извлекаемый объем парентальных препаратов (2.9.17).....	253
Испытания на предельное содержание примесей (2.4).....	121
Испытания на предельное содержание примесей (2.4).....	II-22
Истираемость таблеток без оболочки (2.9.7).....	247
Исходные стандартные вещества для титрованных растворов (4.2.1).....	464

Й

Йод.....	II-248
Йодное число (2.5.4).....	156

К

Календулы цветки.....	II-704
Калий (2.4.12).....	128
Калия ацетат.....	II-249
Калия бромид.....	II-250
Калия гидроксид.....	II-251
Калия дигидрофосфат.....	II-252
Калия йодид.....	II-253
Калия йодид, таблетки.....	II-630
Калия перманганат.....	II-254
Калия хлорид.....	II-255
Калия цитрат.....	II-257
Кальций (2.4.3).....	122
Кальция глюконат.....	II-258
Кальция глюконат для инъекций.....	II-259
Кальция карбонат.....	II-261
Кальция лактата пентагидрат.....	II-262
Кальция стеарат.....	II-263
Кальция хлорида гексагидрат.....	II-265
Кальция хлорида дигидрат.....	II-266
Камфора рацемическая.....	II-268
Канамицина моносульфат.....	II-269
Капсулы.....	504
Каптоприл.....	II-271
Каптоприл, таблетки.....	II-630
Карбамазепин.....	II-272
Кермека Гмелина корневища и корни.....	II-706
Кетамина гидрохлорид.....	II-274
Кетоконазол.....	II-276
Кислотное число (2.5.1).....	155
Кларитромицин.....	II-278
Кларитромицин, таблетки.....	II-632
Клонидина гидрохлорид.....	II-281
Клотримазол.....	II-282
Кодеин.....	II-284
Коклюшная вакцина.....	II-773
Коклюшная вакцина адсорбированная.....	II-774

Коклюшная вакцина (бесклеточная совместно очищенная) адсорбированная.....	II-776
Количественное определение 1,8-цинеола в эфирных маслах (2.8.11).....	229
Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2).....	208
Количественный анализ вакцины против гепатита В (рДНК) (2.7.15).....	II-50
Комплексометрическое титрование (2.5.11).....	161
Комплекты для переливания крови и компонентов крови (3.2.6).....	319
Контейнеры (3.2).....	304
Кора.....	570
Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы.....	571
Кофеин.....	II-286
Кофеина моногидрат.....	II-287
Крахмал картофельный.....	II-289
Крахмал кукурузный.....	II-290
Крахмал прежелатинизированный.....	II-290
Кремния диоксид коллоидный безводный.....	II-291
Кремния диоксид коллоидный гидратированный.....	II-292
Ксилометазолина гидрохлорид.....	II-293
Ксилометазолина гидрохлорид, назальные капли.....	II-633

Л

Левоментол.....	II-296
Левотироксин натрия.....	II-298
Лейцин.....	II-300
Лекарственное растительное сырье.....	II-686
Лекарственные препараты.....	II-598
Лекарственные средства для вагинального применения.....	508
Лекарственные средства для парентерального применения.....	512
Лекарственные средства для ректального применения.....	518
Лекарственные средства, находящиеся под давлением.....	523
Лидокаин.....	II-302
Лидокаина гидрохлорид.....	II-303
Лизина гидрохлорид.....	II-304
Лимонная кислота безводная.....	II-305
Лимонной кислоты моногидрат.....	II-307
Линкомицина гидрохлорид.....	II-308
Лиотиронин натрия.....	II-310
Липы цветки.....	II-708
Листья.....	567
Лоратадин.....	II-312
Лоратадин, таблетки.....	II-635
Люминесцентная микроскопия.....	564

М

Матный (2.4.6).....	123
---------------------	-----

Магний и щелочноземельные металлы (2.4.7).....	123	Метоклопрамид гидрохлорид	II-340
Магния карбонат легкий	II-315	Метронидазол.....	II-342
Магния карбонат тяжелый.....	II-316	Метронидазол, раствор для инфузий 0.5 %.....	II-638
Магния оксид легкий	II-317	Метронидазол, таблетки.....	II-639
Магния оксид тяжелый.....	II-318	Метформина гидрохлорид	II-343
Магния стеарат	II-319	Метформина гидрохлорид, таблетки.....	II-640
Магния сульфата гептагидрат.....	II-321	Механические включения: видимые	
Магния хлорид гексагидрат.....	II-322	частицы (2.9.20).....	255
Макроголы	II-323	Механические включения: метод	
Малеиновая кислота.....	II-326	микроскопии (2.9.21).....	256
Материалы и контейнеры (3).....	258	Механические включения: невидимые	
Материалы, используемые для производства		частицы (2.9.19).....	254
контейнеров (3.1).....	258	Миконазола нитрат	II-345
Материалы контейнеров для человеческой крови		Микробиологическая чистота лекарственных	
и компонентов крови (3.1.1).....	258	средств (5.1.4).....	479
Материалы контейнеров на основе непласти-		Минимизация риска передачи агентов	
фицированного поливинилхлорида для		спонгиозной энцефалопатии животных	
неинъекционных водных растворов (3.1.10).....	289	через медицинские продукты.....	578
Материалы контейнеров на основе непласти-		Молочай джунгарский.....	II-710
фицированного поливинилхлорида для твердых		Монографии (1.4).....	24
лекарственных форм орального		Мочевина.....	II-347
применения (3.1.11).....	292	Мышьяк (2.4.2).....	121
Материалы контейнеров на основе пласти-		Мягкие лекарственные средства для местного	
фицированного поливинилхлорида для водных		применения	525
растворов внутривенного введения (3.1.14).....	298	Мяты листья.....	II-711
Материалы контейнеров на основе пласти-			
фицированного поливинилхлорида для		Н	
человеческой крови и компонентов		Назальные лекарственные средства.....	531
крови (3.1.11).....	258	Налоксона гидрохлорида дигидрат	II-349
Материалы на основе пластифицированного		Напроксен.....	II-351
поливинилхлорида для трубок, используемых		Настойки.....	534
в комплектах для переливания крови и		Насыпной объем (2.9.15).....	250
компонентов крови (3.1.1.2).....	263	Натрия амидотризоат	II-352
Меди сульфат безводный.....	II-327	Натрия ацетата тригидрат.....	II-354
Меди сульфата пентагидрат.....	II-328	Натрия бензоат	II-355
Медицинские иммунобиологические		Натрия бромид	II-356
препараты	II-746	Натрия гидрокарбонат	II-358
Ментол рацемический	II-329	Натрия гидроксид.....	II-358
Меркаптопурин.....	II-331	Натрия дигидрофосфат дигидрат	II-359
Метамизол натрия	II-332	Натрия йодид.....	II-360
Метамизол натрия, раствор для инъекций.....	II-636	Натрия карбонат безводный.....	II-361
Метамизол натрия, таблетки	II-637	Натрия карбоната декагидрат	II-362
Метилпарагидроксибензоат.....	II-334	Натрия карбоната моногидрат	II-363
Метилцеллюлоза.....	II-335	Натрия крахмала гликолят (тип А).....	II-363
Метионин.....	II-336	Натрия крахмала гликолят (тип В).....	II-365
Метод капиллярной вискозиметрии (2.2.9).....	48	Натрия крахмала гликолят (тип С).....	II-366
Метод ротационной вискозиметрии (2.2.10).....	50	Натрия лаурилсульфат.....	II-368
Методы анализа (2).....	34	Натрия метабисульфит	II-369
Методы испытаний лекарственного		Натрия салицилат	II-370
растительного сырья	559	Натрия сульфат безводный	II-370
Методы количественного определения (2.5).....	155	Натрия сульфата декагидрат	II-371
Методы количественного определения (2.5).....	II-23	Натрия сульфит безводный.....	II-372
Методы приготовления стерильных		Натрия сульфита гептагидрат	II-373
продуктов (5.1.1).....	472	Натрия тетраборат.....	II-374
Методы фармакогнозии (2.8).....	226	Натрия тиосульфат	II-375
Метоклопрамид	II-338	Натрия фторид.....	II-376

Натрия хлорид	II-377	Определение посторонних масел в жирных маслах методом тонкослойной хроматографии (2.4.21).....	132
Натрия хлорид, 0.9 % раствор для парентерального применения.....	II-642	Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей (2.2.1).....	36
Натрия цетостеарилсульфат	II-379	Определение радионуклидов в растительном сырье	566
Натрия цитрат.....	II-382	Определение размера частиц порошков методом микроскопии (2.9.13).....	250
Нафазолина гидрохлорид	II-383	Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии (2.4.22).....	133
Нафазолина нитрат.....	II-385	Определение степени измельченности лекарственного растительного сырья.....	562
Нафазолина нитрат, назальные капли.....	II-642	Определение степени окраски жидкостей (2.2.2)...	38
Неомыляемые вещества (2.5.7).....	160	Определение танинов в лекарственном растительном сырье (2.8.14).....	233
Никель в полиолах (2.4.15).....	129	Определение тяжелых металлов в растительном сырье	566
Никотинамид.....	II-387	Определение экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье.....	566
Никотиновая кислота.....	II-388	Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье (2.8.12).....	230
Нитразепам.....	II-389	Оптическое вращение (2.2.7).....	46
Нитрофурал	II-390	Орнитина гидрохлорид.....	II-403
Нифедипин	II-392	Осмоляльность (2.2.35).....	91
Нифедипин, таблетки.....	II-643	Остаток после выпаривания эфирных масел (2.8.9).....	227
О		Остаточные количества органических растворителей (5.4).....	480
Оборудование (2.1).....	34	Относительная плотность (2.2.5).....	44
Общая зола (2.4.16).....	129	Офлоксацин.....	II-405
Общие замечания (1).....	22	Офлоксацин, таблетки.....	II-646
Общие положения (1.1).....	22	П	
Общие статьи (1.3).....	24	Пантопразол натрия, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.....	II-648
Общие статьи (5).....	472	Палаверина гидрохлорид.....	II-408
Общие статьи.....	II-20	Парацетамол.....	II-410
Общие статьи на лекарственные формы и субстанции.....	493	Парацетамол, сироп	II-649
Общие статьи на лекарственные формы и субстанции.....	II-77	Парацетамол, суппозитории.....	II-650
Общие статьи по стерильности (5.1).....	472	Парацетамол, таблетки.....	II-651
Однородность дозированных единиц (2.9.40).....	II-71	Пентоксифиллин	II-412
Однородность массы для единицы дозирован- ного лекарственного средства (2.9.5).....	244	Пентоксифиллин, раствор для инъекций 2.0 %..	II-651
Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (2.9.6).....	244	Пентоксифиллин, таблетки.....	II-653
Оксазепам	II-395	Пены медицинские	536
Омепразол.....	II-396	Пероксидное число (2.5.5).....	158
Омепразол натрия	II-399	Пилокарпина гидрохлорид.....	II-413
Омепразол, капсулы кишечнорастворимые	II-645	Пилокарпина нитрат	II-415
Ондансетрона гидрохлорида дигидрат.....	II-401	Пиона уклоняющегося корневища и корни	II-713
Определение азота после минерализации серной кислотой (2.5.9).....	160	Пиперазина адипинат	II-417
Определение алюминия в адсорбированных вакцинах (2.5.13).....	II-23	Пиразиnamид	II-418
Определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу (2.5.8).....	II-23	Пиразиnamид, таблетки.....	II-654
Определение воды методом перегонки (2.2.13).....	53	Пирацетам	II-419
Определение воды полумикрометодом (метод К. Фишера) (2.5.12).....	163	Пирацетам, раствор для инъекций.....	II-655
Определение запаха (2.3.4)	120	Пирацетам, таблетки.....	II-656
Определение морфологических групп лекарственных растений.....	567	Пиридоксина гидрохлорид.....	II-421
Определение пестицидов в культивируемом сырье.....	566		

Пирогены (2.6.8).....	173	Пролин.....	II-437
Плазма человека для фракционирования.....	II-778	Прометазина гидрохлорид.....	II-439
Пластмассовые контейнеры для водных растворов парентерального применения (3.2.2.1).....	314	Пропиленгликоль.....	II-440
Пластмассовые контейнеры и укупорочные средства для фармацевтического применения (3.2.2).....	313	Пропилпарагидроксибензоат.....	II-442
Плоды.....	569	Пустые стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови и компонентов крови (3.2.4).....	318
Повидон.....	II-422	Пустырник.....	II-720
Повидон-йод.....	II-426	Р	
Показатель горечи (2.8.15).....	234	Ранитидин, таблетки.....	II-659
Показатель преломления (индекс рефракции) (2.2.6).....	46	Ранитидина гидрохлорид.....	II-444
Полиморфизм (5.9).....	II-75	Распадаемость суппозитория и пессариев (2.9.2).....	237
Полиолефины (3.1.3).....	266	Распадаемость таблеток и капсул (2.9.1).....	236
Полипропилен для контейнеров и укупорочных средств для парентеральных и глазных лекарственных средств (3.1.6).....	278	Растворимость эфирных масел в спирте (2.8.10).....	227
Полисорбат 20.....	II-427	Растворы и буферные растворы (4.1.3).....	458
Полисорбат 80.....	II-428	Реактивы (4).....	327
Полиэтилен без добавок для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств (3.1.4).....	271	Реактивы (4.1.1).....	327
Полиэтилен с добавками для контейнеров для парентеральных и глазных лекарственных средств (3.1.5).....	273	Реактивы, стандартные растворы, буферные растворы (4.1).....	327
Полиэтиленвинилацетат для контейнеров и трубок для лекарственных средств общего парентерального введения (3.1.7).....	283	Реактивы, титрованные растворы для объемного анализа (4.2).....	464
Полиэтилентерефталат для контейнеров для лекарственных средств непарентераль- ного применения (3.1.15).....	302	Реакции идентификации на ионы и функциональные группы (2.3.1).....	112
Полынь беловатая.....	II-714	Резиновые укупорочные средства для контейнеров водных парентеральных лекарственных средств для порошков и лиофилизированных порошков (3.2.9).....	324
Полынь гладкая.....	II-716	Резорцин.....	II-446
Полынь горькая.....	II-719	Рибофлавин.....	II-447
Порошки для наружного применения.....	538	Рифампицин.....	II-449
Порошки для орального применения.....	540	Рифампицин, капсулы.....	II-660
Посторонние примеси (2.8.2).....	226	Ромашки цветки.....	II-723
Посторонние эфиры в эфирных маслах (2.8.6).....	227	Ртуть хлорид.....	II-451
Потенциметрическое определение pH (2.2.3).....	41	С	
Потенциметрическое титрование (2.2.20).....	58	Салициловая кислота.....	II-452
Потеря в массе при высушивании (2.2.32).....	91	Сальбутамол.....	II-453
Потеря в массе при высушивании экстрактов (2.8.17).....	235	Сальбутамола сульфат.....	II-456
Почки.....	569	Сборы.....	571
Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа.....	559	Свинец в сахарах (2.4.10).....	128
Преднизолон.....	II-429	Свободный формальдегид (2.4.18).....	130
Преднизолона натрия фосфат.....	II-431	Свободный формальдегид (2.4.18).....	II-22
Прогестерон.....	II-433	Семена.....	568
Продукты с риском передачи агентов спонгиозной энцефалопатии животных.....	578	Сера для наружного применения.....	II-459
Прокаина гидрохлорид.....	II-435	Серебра нитрат.....	II-460
Прокаина гидрохлорид, раствор для инъекций.....	II-657	Серин.....	II-460
Прокаинамида гидрохлорид.....	II-436	Серлуха венценозная.....	II-727
		Силиконовое масло, используемое как смазывающая добавка (3.1.8).....	286
		Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок (3.1.9).....	287
		Сита (2.1.4).....	35

Ситовой анализ (2.9.12).....	249	Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья.....	563
Сокращения и обозначения (1.5).....	27	Тиамин гидробромид.....	II-482
Солодки корни.....	II-728	Тиамин гидрохлорид.....	II-484
Солянка холмовая.....	II-731	Тимол.....	II-486
Сорбиновая кислота.....	II-462	Тимолола малеат.....	II-488
Состав жирных кислот в маслах, обогащенных омега-3-кислотами (2.4.29).....	151	Тимолола малеат, глазные капли.....	II-662
Спирт бензиловый.....	II-463	Тимьян.....	II-733
Спирт изопропиловый.....	II-465	Тимьян ползучий.....	II-735
Сравнительная таблица пористости стеклянных фильтров (2.1.2).....	34	Тирозин.....	II-490
Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей (4.1.2).....	452	Титана диоксид.....	II-491
Стеариновая кислота.....	II-467	Титрование в неводных растворителях.....	94
Стеклянные контейнеры для фармацевтического применения (3.2.1).....	305	Титрованные растворы (4.2.2).....	465
Стерильность (2.6.1).....	165	Тозилхлорамид натрия.....	II-493
Стерильность (2.6.1).....	II-24	Тонкослойная хроматография (2.2.27).....	71
Стерильные контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида для человеческой крови, содержащие раствор антикоагулянта (3.2.5).....	319	Травы.....	567
Стерильные одноразовые пластмассовые шприцы (3.2.8).....	322	Трамадола гидрохлорид.....	II-494
Стерильные пластмассовые контейнеры для человеческой крови и компонентов крови (3.2.3).....	315	Трамадола гидрохлорид, капсулы.....	II-663
Стерины в жирных маслах (2.4.23).....	137	Трамадола гидрохлорид, раствор для инъекций.....	II-664
Столбнячная вакцина адсорбированная.....	II-781	Треонин.....	II-496
Стрептомицина сульфат.....	II-468	Триметоприм.....	II-498
Субстанции.....	542	Триптофан.....	II-501
Сульфаметоксазол.....	II-471	Трифторперазина гидрохлорид.....	II-505
Сульфаниламид.....	II-473	Тысячелистник.....	II-736
Сульфатная зола (2.4.14).....	129	Тяжелые металлы (2.4.8).....	123
Сульфаты (2.4.13).....	128	Тяжелые металлы в растительном сырье и жирных маслах (2.4.27).....	149
Сульфациламид натрия.....	II-474		
Сухой остаток экстрактов (2.8.16).....	235	У	
		Убаин.....	II-507
Т		Устойчивость таблеток к раздавливанию (2.9.8).....	249
Таблетки.....	547	Устьица и устьичный индекс (2.8.3).....	226
Тальк.....	II-476	Ушные лекарственные средства.....	553
Твердый жир.....	II-478		
Текучесть (2.9.16).....	251	Ф	
Температура затвердевания (2.2.18).....	58	Фамотидин.....	II-509
Температура каплепадения (2.2.17).....	55	Фамотидин, таблетки.....	II-666
Температура кипения (2.2.12).....	52	Фармако-технологические испытания (2.9).....	236
Температура плавления – капиллярный метод (2.2.14).....	53	Фармако-технологические испытания (2.9).....	II-52
Температура плавления – метод мгновенного плавления (2.2.16).....	55	Фармацевтические субстанции.....	II-82
Температура плавления – открытый капиллярный метод (2.2.15).....	54	Фенилаланин.....	II-511
Температурные пределы перегонки (2.2.11).....	51	Фенол.....	II-512
Тест «Растворение» для твердых дозированных форм (2.9.3).....	239	Фентанил.....	II-515
Тетрациклина гидрохлорид.....	II-480	Физические и физико-химические методы (2.2).....	36
		Физические и физико-химические методы (2.2).....	II-20
		Флуконазол.....	II-517
		Флуконазол, капсулы.....	II-667
		Флуоксетина гидрохлорид.....	II-519
		Флуориметрия (2.2.21).....	60
		Фолиевая кислота.....	II-521
		Формальдегида раствор (35 %).....	II-523
		Фосфаты (2.4.11).....	128
		Фосфорная кислота концентрированная.....	II-524

Фосфорная кислота разбавленная.....	II-525	Ципрофлоксацин.....	II-565
Фруктоза.....	II-526	Ципрофлоксацин, раствор для инфузий.....	II-678
Фториды (2.4.5).....	122	Ципрофлоксацин, таблетки.....	II-680
Фторурацил.....	II-527	Ципрофлоксацина гидрохлорид.....	II-567
Фуросемид.....	II-529	Цистеин.....	II-569
Фуросемид, раствор для инъекций.....	II-667	Ч	
Фуросемид, таблетки.....	II-669	Число омыления (2.5.6).....	159
Х		Чистотел.....	II-739
Хлорамфеникол.....	II-531	Ш	
Хлорамфеникол, глазные капли.....	II-670	Шиповника плоды.....	II-741
Хлорамфеникол, таблетки.....	II-671	Шишки.....	570
Хлорамфеникола натрия сукцинат.....	II-532	Щ	
Хлорбутанол безводный.....	II-534	Щелочные примеси в жирных маслах (2.4.19).....	130
Хлорбутанола гемигидрат.....	II-535	Э	
Хлориды (2.4.4).....	122	Эконазола нитрат.....	II-572
Хлороводородная кислота		Эксклюзионная хроматография (2.2.30).....	II-20
концентрированная.....	II-535	Экстракты.....	556
Хлорпромазина гидрохлорид.....	II-536	Экстракты.....	II-77
Хроматография на бумаге (2.2.26).....	70	Электрофорез (2.2.31).....	83
Ц		Эналаприла малеат.....	II-573
Цветки.....	568	Эналаприла малеат, таблетки.....	II-682
Цетиризина дигидрохлорид.....	II-538	Эргокальциферол.....	II-575
Цетиризина дигидрохлорид, таблетки.....	II-672	Эргометрина малеат.....	II-578
Цефазолин натрия.....	II-540	Этамбутола гидрохлорид.....	II-580
Цефазолин натрия, порошок для инъекций.....	II-673	Этамбутола гидрохлорид, таблетки.....	II-682
Цефалексина моногидрат.....	II-543	Этанол (96 %).....	II-581
Цефиксим.....	II-546	Этанол безводный.....	II-587
Цефотаксим натрия.....	II-548	Этиленгликоль и диэтиленгликоль в	
Цефотаксим натрия, порошок для инъекций.....	II-674	этокселированных субстанциях (2.4.30).....	153
Цефтазидим.....	II-550	2-Этилгексановая кислота (2.4.28).....	151
Цефтазидим, порошок для инъекций.....	II-675	Этиленоксид и диоксан (2.4.25).....	147
Цефтриаксон натрия.....	II-553	Этилморфина гидрохлорид.....	II-593
Цефтриаксон натрия, порошок для инъекций.....	II-677	Этилолеат.....	II-594
Цефуроксима аксетил.....	II-555	Эфир для наркоза.....	II-595
Цефуроксим натрия.....	II-557	Эфирное число (2.5.2).....	155
Цианокобаламин.....	II-559	Эффективность антимикробных	
Циклофосфамид.....	II-562	консервантов (5.1.3).....	476
Цинка оксид.....	II-561		
Цинка сульфата гептагидрат.....	II-562		
Цинка хлорид.....	II-564		

СОДЕРЖАНИЕ

I.	РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН	4
II.	ИНОСТРАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН	11
III.	ПРЕДПРИЯТИЯ И ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В СОЗДАНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН	15
	ВВЕДЕНИЕ	16
ОБЩИЕ СТАТЬИ		
2.2	ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	20
	2.2.30 Эксклюзионная хроматография	20
2.4	ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ	22
	2.4.18 Свободный формальдегид	22
2.5	МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ	23
	2.5.8 Определение аминного азота в соединениях, содержащих первичную ароматическую аминогруппу	23
	2.5.13 Определение алюминия в адсорбированных вакцинах	23
2.6	БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ	24
	2.6.1 Стерильность	24
	2.6.10 Гистамин	31
	2.6.13 Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (испытание на отдельные виды микроорганизмов)	32
2.7	БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ	48
	2.7.1 Иммунохимические методы	48
	2.7.15 Количественный анализ вакцины против гепатита В (pДНК)	50
2.9	ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ	52
	2.9.3 Испытание «Растворение» для твердых дозированных форм	52
	2.9.33 Изучение кристаллических и частично кристаллических твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД)	63
	2.9.40 Однородность дозированных единиц	71
5.9	ПОЛИМОРФИЗМ	75
ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ		
	Экстракты	77
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ		
	Адреналина тартрат	82
	Азитромицин	83
	Аланин	86
	Амброксола гидрохлорид	87
	Аминокaproновая кислота	89
	Амлодипина бесилат	91
	Аммиака раствор концентрированный	93
	Аммония хлорид	94
	Амоксициллина тригидрат	95
	Ампициллин безводный	99
	Ампициллин натрия	102
	Ампициллина тригидрат	106
	Аргинин	110
	Аргинина гидрохлорид	111
	Аскорбиновая кислота	113
	Аспарагиновая кислота	114
	Атенолол	116
	Атропина сульфат	118
	Ацетилсалициловая кислота	120
	Ацетилцистеин	121
	Ацетон	124

Ацикловир.....	125
Бария сульфат.....	128
Бензилбензоат.....	128
Бензилпенициллин калия.....	130
Бензилпенициллин натрия.....	133
Бензойная кислота.....	135
Бентонит.....	136
Бетаметазона дипропионат.....	138
Бисакодил.....	140
Борная кислота.....	141
Бромгексина гидрохлорид.....	142
Буливакаина гидрохлорид.....	144
Бупренорфина гидрохлорид.....	146
Бутилгидроксианизол.....	148
Бутилгидрацитолуол.....	149
Вазелиновое масло.....	151
Валин.....	152
Вальпроевая кислота.....	153
Ванилин.....	155
Верапамила гидрохлорид.....	157
Винная кислота.....	160
Винпоцетин.....	160
Вода высокоочищенная.....	162
Вода для инъекций.....	165
Вода очищенная.....	168
Водорода пероксида раствор (3 %).....	171
Водорода пероксида раствор (30 %).....	171
Галоперидол.....	173
Гентамицина сульфат.....	175
Гидрокортизона ацетат.....	178
Гипромеллоза.....	180
Гипромеллозы фталат.....	182
Гистидин.....	183
Гистидина гидрохлорида моногидрат.....	184
Глибенкламид.....	186
Гликлазид.....	188
Глимепирид.....	190
Глицерин.....	192
Глицерин (85 %).....	195
Глицерина тринитрата раствор.....	197
Глицин.....	199
Глутаминовая кислота.....	201
Глюкоза безводная.....	203
Глюкозы моногидрат.....	204
Дексаметазон.....	207
Дексаметазона натрия фосфат.....	209
Декстран 40 для инъекций.....	211
Диазепам.....	213
Дигитоксин.....	214
Дигоксин.....	216
Дикалия фосфат.....	218
Диклофенак натрия.....	220
Динатрия фосфата дигидрат.....	221
Динатрия фосфата додекагидрат.....	222
Динатрия эдетат.....	224
Дисульфирам.....	225

Дифенгидрамина гидрохлорид.....	227
Доксициклина хиклат.....	229
Доксорубицина гидрохлорид.....	231
Доламина гидрохлорид.....	233
Желатин.....	235
Железа сульфата гептагидрат.....	237
Ибупрофен.....	239
Изoleyцин.....	242
Изониазид.....	243
Изосорбида динитрат разбавленный.....	244
Йод.....	248
Калия ацетат.....	249
Калия бромид.....	250
Калия гидроксид.....	251
Калия дигидрофосфат.....	252
Калия йодид.....	253
Калия перманганат.....	254
Калия хлорид.....	255
Калия цитрат.....	257
Кальция глюконат.....	258
Кальция глюконат для инъекций.....	259
Кальция карбонат.....	261
Кальция лактата пентагидрат.....	262
Кальция стеарат.....	263
Кальция хлорида гексагидрат.....	265
Кальция хлорида дигидрат.....	266
Камфора рацемическая.....	268
Канамицина моносульфат.....	269
Каптоприл.....	271
Карбамазепин.....	272
Кетамина гидрохлорид.....	274
Кетоназол.....	276
Кларитромицин.....	278
Клонидина гидрохлорид.....	281
Клотримазол.....	282
Кодеин.....	284
Кофеин.....	286
Кофеина моногидрат.....	287
Крахмал картофельный.....	289
Крахмал кукурузный.....	290
Крахмал прежелатинизированный.....	290
Кремния диоксид коллоидный безводный.....	291
Кремния диоксид коллоидный гидратированный.....	292
Ксилометазолина гидрохлорид.....	293
Левоментол.....	296
Левотироксин натрия.....	298
Лейцин.....	300
Лидокаин.....	302
Лидокаина гидрохлорид.....	303
Лизина гидрохлорид.....	304
Лимонная кислота безводная.....	305
Лимонной кислоты моногидрат.....	307
Линкомицина гидрохлорид.....	308
Лиотиронин натрия.....	310
Лоратадин.....	312
Магния карбонат легкий.....	315

Магния карбонат тяжелый.....	316
Магния оксид легкий.....	317
Магния оксид тяжелый.....	318
Магния стеарат.....	319
Магния сульфата гептагидрат.....	321
Магния хлорида гексагидрат.....	322
Макроголы.....	323
Малеиновая кислота.....	326
Меди сульфат безводный.....	327
Меди сульфата пентагидрат.....	328
Ментол рацемический.....	329
Меркаптопурин.....	331
Метамизол натрия.....	332
Метилпарагидроксибензоат.....	334
Метилцеллюлоза.....	335
Метионин.....	336
Метоклопрамид.....	338
Метоклопрамида гидрохлорид.....	340
Метронидазол.....	342
Метформина гидрохлорид.....	343
Миконазола нитрат.....	345
Мочевина.....	347
Налоксона гидрохлорида дигидрат.....	349
Напроксен.....	351
Натрия амидотризоат.....	352
Натрия ацетата тригидрат.....	354
Натрия бензоат.....	355
Натрия бромид.....	356
Натрия гидрокарбонат.....	358
Натрия гидроксид.....	358
Натрия дигидрофосфата дигидрат.....	359
Натрия йодид.....	360
Натрия карбонат безводный.....	361
Натрия карбоната декагидрат.....	362
Натрия карбоната моногидрат.....	363
Натрия крахмала гликолят (тип А).....	363
Натрия крахмала гликолят (тип В).....	365
Натрия крахмала гликолят (тип С).....	366
Натрия лаурилсульфат.....	368
Натрия метабисульфит.....	369
Натрия салицилат.....	370
Натрия сульфат безводный.....	370
Натрия сульфата декагидрат.....	371
Натрия сульфит безводный.....	372
Натрия сульфита гептагидрат.....	373
Натрия тетраборат.....	374
Натрия тиосульфат.....	375
Натрия фторид.....	376
Натрия хлорид.....	377
Натрия цетостеарилсульфат.....	379
Натрия цитрат.....	382
Нафазолина гидрохлорид.....	383
Нафазолина нитрат.....	385
Никотинамид.....	387
Никотиновая кислота.....	388
Нитразепам.....	389

Нитрофурал.....	390
Нифедипин.....	392
Оксазепам.....	395
Омепразол.....	396
Омепразол натрия.....	399
Ондансетрона гидрохлорида дигидрат.....	401
Орнитина гидрохлорид.....	403
Офлоксацин.....	405
Папаверина гидрохлорид.....	408
Парацетамол.....	410
Пентоксифиллин.....	412
Пилокарпина гидрохлорид.....	413
Пилокарпина нитрат.....	415
Пиперазина адипинат.....	417
Пиразинамид.....	418
Пирацетам.....	419
Пиридоксина гидрохлорид.....	421
Повидон.....	422
Повидон-йод.....	426
Полисорбат 20.....	427
Полисорбат 80.....	428
Преднизолон.....	429
Преднизолона натрия фосфат.....	431
Прогестерон.....	433
Прокаина гидрохлорид.....	435
Прокаинамида гидрохлорид.....	436
Пролин.....	437
Прометазина гидрохлорид.....	439
Пропиленгликоль.....	440
Пропилпарагидроксибензоат.....	442
Ранитидина гидрохлорид.....	444
Резорцин.....	446
Рибофлавин.....	447
Рифампицин.....	449
Ртуть хлорид.....	451
Салициловая кислота.....	452
Сальбутамол.....	453
Сальбутамола сульфат.....	456
Сера для наружного применения.....	459
Серебра нитрат.....	460
Серин.....	460
Сорбиновая кислота.....	462
Спирт бензиловый.....	463
Спирт изопропиловый.....	465
Стеариновая кислота.....	467
Стрептомицина сульфат.....	468
Сульфаметоксазол.....	471
Сульфаниламид.....	473
Сульфациетамид натрия.....	474
Тальк.....	476
Твердый жир.....	478
Тетрациклина гидрохлорид.....	480
Тиамин гидробромид.....	482
Тиамин гидрохлорид.....	484
Тимол.....	486
Тимолола малеат.....	488

Тирозин.....	490
Титана диоксид.....	491
Тозилхлорамид натрия.....	493
Трамадола гидрохлорид.....	494
Треонин.....	496
Триметоприм.....	498
Триптофан.....	501
Трифторперазина гидрохлорид.....	505
Убаин.....	507
Фамотидин.....	509
Фенилаланин.....	511
Фенол.....	512
Фентанил.....	515
Флуконазол.....	517
Флуоксетина гидрохлорид.....	519
Фолиевая кислота.....	521
Формальдегида раствор (35 %).....	523
Фосфорная кислота концентрированная.....	524
Фосфорная кислота разбавленная.....	525
Фруктоза.....	526
Фторурацил.....	527
Фуросемид.....	529
Хлорамфеникол.....	531
Хлорамфеникола натрия сукцинат.....	532
Хлорбутанол безводный.....	534
Хлорбутанола гемигидрат.....	535
Хлороводородная кислота концентрированная.....	535
Хлорпромазина гидрохлорид.....	536
Цетиризина дигидрохлорид.....	538
Цефазолин натрия.....	540
Цефалексина моногидрат.....	543
Цефиксим.....	546
Цефотаксим натрия.....	548
Цефтазидим.....	550
Цефтриаксон натрия.....	553
Цефуроксима аксетил.....	555
Цефуроксим натрия.....	557
Цианокобаламин.....	559
Цинка оксид.....	561
Цинка сульфата гептагидрат.....	562
Циклофосфамид.....	562
Цинка хлорид.....	564
Ципрофлоксацин.....	565
Ципрофлоксацина гидрохлорид.....	567
Цистеин.....	569
Эконазола нитрат.....	572
Эналаприла малеат.....	573
Эргокальциферол.....	575
Эргометрина малеат.....	578
Этамбутола гидрохлорид.....	580
Этанол (96 %).....	581
Этанол безводный.....	587
Этилморфина гидрохлорид.....	593
Этилолеат.....	594
Эфир для наркоза.....	595

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Азитромицин, капсулы	598
Азитромицин, таблетки	598
Амброксола гидрохлорид, сироп	599
Амброксола гидрохлорид, таблетки	600
Амлодипина бесилат, таблетки	601
Амоксициллин, капсулы	602
Амоксициллин, таблетки	603
Амоксициллин с клавулановой кислотой, порошок для инъекций	604
Ампициллин натрия, порошок для инъекций	606
Ампициллин, капсулы	607
Ампициллин, таблетки	608
Аскорбиновая кислота, раствор для инъекций	609
Аскорбиновая кислота, таблетки	610
Атенолол, таблетки	610
Ацетилсалициловая кислота, таблетки	611
Ацетилсалициловая кислота, таблетки кишечнорастворимые	612
Ацикловир, крем	613
Ацикловир, таблетки	614
Бромгексина гидрохлорид, таблетки	615
Винпоцетин, таблетки	616
Гентамицина сульфат, раствор для инъекций	617
Глибенкламид, таблетки	617
Гликлазид, таблетки	618
Глимепирид, таблетки	619
Глюкоза, раствор для парентерального применения	620
Диклофенак натрия, гель	622
Диклофенак натрия, раствор для инъекций	623
Диклофенак натрия, суппозитории	624
Диклофенак натрия, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	625
Дротаверина гидрохлорид, таблетки	626
Ибупрофен, таблетки	628
Изониазид, таблетки	628
Калия йодид, таблетки	630
Каптоприл, таблетки	630
Кларитромицин, таблетки	632
Ксилометазолина гидрохлорид, назальные капли	633
Лоратадин, таблетки	635
Метамизол натрия, раствор для инъекций	636
Метамизол натрия, таблетки	637
Метронидазол, раствор для инфузий 0.5 %	638
Метронидазол, таблетки	639
Метформина гидрохлорид, таблетки	640
Натрия хлорид, 0.9 % раствор для парентерального применения	642
Нафазолина нитрат, назальные капли	642
Нифедипин, таблетки	643
Омепразол, капсулы кишечнорастворимые	645
Офлоксацин, таблетки	646
Пантопразол натрия, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	648
Парацетамол, сироп	649
Парацетамол, суппозитории	650
Парацетамол, таблетки	651
Пентоксифиллин, раствор для инъекций 2.0 %	651
Пентоксифиллин, таблетки	653
Пиразинамид, таблетки	654
Пирацетам, раствор для инъекций	655

Пирацетам, таблетки	656
Прокаина гидрохлорид, раствор для инъекций	657
Ранитидин, таблетки	659
Рифампицин, капсулы	660
Тимолола малеат, глазные капли	662
Трамадола гидрохлорид, капсулы	663
Трамадола гидрохлорид, раствор для инъекций	664
Фамотидин, таблетки	666
Флуконазол, капсулы	667
Фуросемид, раствор для инъекций	667
Фуросемид, таблетки	669
Хлорамфеникол, глазные капли	670
Хлорамфеникол, таблетки	671
Цетиризина дигидрохлорид, таблетки	672
Цефазолин натрия, порошок для инъекций	673
Цефотаксим натрия, порошок для инъекций	674
Цефтазидим, порошок для инъекций	675
Цефтриаксон натрия, порошок для инъекций	677
Ципрофлоксацин, раствор для инфузий	678
Ципрофлоксацин, таблетки	680
Эналаприла малеат, таблетки	682
Этамбутола гидрохлорид, таблетки	682
ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ	
Аллея корни	686
Аяния кустарничковая	687
Березы почки	689
Боярышника плоды	690
Валерианы корни	695
Душица	698
Зверобой	701
Календулы цветки	704
Кермека Гмелина корневища и корни	706
Липы цветки	708
Молочай джунгарский	710
Мяты листья	711
Пиона уклоняющегося корневища и корни	713
Полынь беловатая	714
Полынь гладкая	716
Полынь горькая	719
Пустырник	720
Ромашки цветки	723
Серпуха венценосная	727
Солодки корни	728
Солянка холмовая	731
Тимьян	733
Тимьян ползучий	735
Тысячелистник	736
Чистотел	739
Шиповника плоды	741
МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	
Вакцина дифтерийная (адсорбированная)	746
Вакцина против гепатита В (рДНК)	748
Вакцина против гриппа (расщепленная инактивированная)	750
Вакцина против гриппа (субъединичная инактивированная)	752
Вакцина против коклюша (ацеллюлярная компонентная) адсорбированная	755
Вакцина туберкулезная (БЦЖ) сухая	759

Дифтерийная, столбнячная и коклюшная (бесклеточная компонентная) вакцина адсорбированная	761
Дифтерийная, столбнячная и коклюшная вакцина адсорбированная	764
Иммуноглобулин человека нормальный	767
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	770
Коклюшная вакцина	773
Коклюшная вакцина адсорбированная	774
Коклюшная вакцина (бесклеточная совместно очищенная) адсорбированная	776
Плазма человека для фракционирования	778
Столбнячная вакцина адсорбированная	781

**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

Министерство Здравоохранения
Республики Казахстан

ПЕРВОЕ ИЗДАНИЕ
ТОМ ВТОРОЙ