



# ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ

перше видання

## ДОПОВНЕННЯ 1

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державна служба лікарських засобів і виробів  
медичного призначення

# ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ

перше видання

## ДОПОВНЕННЯ 1

*Введено в дію з 1 квітня 2004 року  
наказом Міністерства охорони здоров'я України  
від 31 грудня 2003 року № 637*

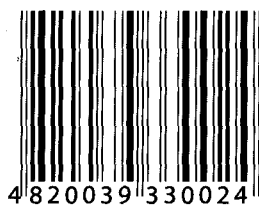
*Розроблено Державним підприємством  
«Науково-експертний фармакопейний центр»  
на підставі Європейської Фармакопеї*

Харків  
2004

ББК 35.66  
УДК 615.45  
Д36

Д36 **Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».** — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — **Доповнення 1.** — 2004. — 520 с.  
ISBN 966-95824-3-1

ISBN 966-95824-3-1



© Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004  
© Видавнича група «РІРЕГ», 2004

*Від 2001 року Україна — єдина із країн колишнього СРСР — живе за Національною Фармакопеєю, яка розроблена на підставі Європейської Фармакопеї. Державна Фармакопея України стала невід'ємною частиною нашого фармацевтичного життя, допомагаючи перейти на європейські стандарти якості лікарських засобів. Видання Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання є ще одним кроком України в її інтеграції до Європейського Союзу.*

*Вітчизняні підприємства інтенсивно переходять на виробництво лікарських засобів відповідно до вимог належної виробничої практики. В Україні створюється система сертифікації лікарських засобів європейського рівня. На цьому шляху вже багато зроблено і ще більше треба зробити. Одним із наріжних каменів всієї системи сертифікації лікарських засобів є Державна Фармакопея України. Вона необхідна, зокрема, і для функціонування належної виробничої практики. Ніякі високі стандарти виробництва не дозволять одержати якісні ліки, якщо стандарти якості цих ліків не відповідають вимогам часу.*

*Щиро вітаю фармацевтичну громадськість із виданням Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання.*

***Заступник Міністра охорони здоров'я України,  
Голова Державної служби лікарських засобів  
і виробів медичного призначення***

***Михайло Пасічник***



## Шановні колеги!

Вашій увазі пропонується Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України, підготоване Державним підприємством "Науково-експертний фармакопейний центр" (далі Фармакопейний центр), відповідно до *Наказу Міністра охорони здоров'я № 95 від 12.03.2001* і *Наказу Державного департаменту з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення № 43 від 15.03.2001*.

Згідно з *Постановою № 244 Кабінету Міністрів від 19.03.97 р.* Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського співтовариства. Відповідно до цього Державна Фармакопея України (ДФУ) має бути гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Європейська Фармакопея постійно підвищує рівень вимог до якості лікарських засобів, видаючи свої Доповнення. Щоб зберегти гармонізацію з Європейською Фармакопеєю, а також ввести нові тексти, ДФУ також має видавати Доповнення. Ці Доповнення мають також узагальнювати той досвід, який ми набуваємо, використовуючи ДФУ у повсякденній роботі.

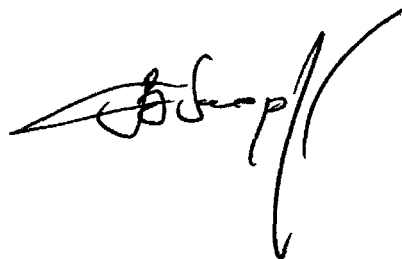
За період своєї дії ДФУ стала невід'ємною частиною нашого життя, допомагаючи підвищувати рівень якості ліків, якими ми користуємося, до європейського рівня. Але Державна Фармакопея України — це не тільки конституція якості лікарських засобів, яка встановлює гарантовані державою стандарти. Це й важливий фактор нашого культурного життя. ДФУ вперше надала офіційний статус фармакопейній мові. ДФУ стала також важливим довідковим і учбовим посібником із багатьох питань фармації. І найважливіше: ДФУ — це відкрита трибуна для обговорення і запровадження важливих для суспільства вимог до якості ліків.

До Фармакопейного центру надходить багато пропозицій щодо вдосконалення ДФУ. І це зрозуміло, бо ДФУ — Фармакопея нашої держави, і ми всі зацікавлені, щоб вона була кращою. Фармакопейний центр уважно вивчає всі пропозиції та використовує їх, вдосконалюючи фармакопейні тексти, які потім розсилаються на рецензію зацікавленим сторонам. Найважливіші з цих текстів публікуються також у журналі "Фармаком" для обговорення громадськістю.

Фармакопейний центр запрошує всіх до роботи над вдосконаленням ДФУ.

Дозвольте привітати всіх нас із появою Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України.

Директор ДП "Науково-експертний фармакопейний центр"  
член-кореспондент НАН України



В.П.Георгієвський

# З М І С Т

II.	<i>СЕКРЕТАРІАТ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ</i>	i
III.	<i>ВІДПОВІДАЛЬНІ ОСОБИ</i>	iii
IV.	<i>ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ УКРАЇНИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У РОЗРОБЦІ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ</i>	v
V.	<i>ВСТУП</i>	vii
VI.	<i>ДОДАТКИ ДО ДІЮЧИХ ТЕКСТІВ ДФУ I</i>	1
<b>ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ</b>		7
<b>2.</b>	<b>МЕТОДИ АНАЛІЗУ</b>	9
2.2.	<b>ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ</b>	9
2.2.12.	Температура кипіння	9
2.2.21	Флуориметрія	9
2.2.26.	Хроматографія на папері	9
2.2.30.	Ексклюзивна хроматографія	10
2.2.31.	Електрофорез	12
2.2.33.	Спектрометрія ядерного магнітного резонансу	18
2.2.34.	Термогравіметрія	19
2.2.36.	Потенціометричне визначення концентрації іонів із використанням іонселективних електродів	20
2.2.38.	Питома електропровідність	22
2.2.39.	Молекулярно-масовий розподіл декстранів	23
2.2.44.	Визначення вмісту загального органічного вуглецю у воді для фармацевтичного застосування	26
2.4.	<b>ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК</b>	27
2.4.24.	Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей	27
2.5.	<b>МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ</b>	34
*2.5.4.	Йодне число	34
2.5.8.	Визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу	34
2.5.10.	Метод спалювання у колбі з киснем	35
2.6.	<b>БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b>	37
*2.6.11.	Депресорні речовини	37
*2.6.12.	Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)	37
*2.6.13.	Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (випробування на окремі види мікроорганізмів)	42
2.7.	<b>БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ</b>	55
2.7.1.	Імунохімічні методи	55
2.8.	<b>МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ</b>	59
2.8.2.	Сторонні домішки в лікарській рослинній сировині	59
2.8.12.	Визначення вмісту ефірних олій у лікарських засобах рослинного походження	59
2.8.13.	Залишкові кількості пестицидів	60
2.8.16.	Визначення сухого залишку екстрактів	63
2.8.17.	Визначення втрати в масі при висушуванні екстрактів	64

2.9.	<b>ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b>	65
* 2.9.1.	Розпадання таблеток і капсул	65
* 2.9.3.	Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм	66
* 2.9.5.	Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу	70
* 2.9.6.	Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу	71
* 2.9.7.	Стираність таблеток без оболонки	73
2.9.9.	Вимірювання консистенції методом пенетрометрії	74
2.9.10.	Вміст етанолу й алкоголетричні таблиці	76
2.9.11.	Визначення вмісту метанолу і 2-пропанолу	82
2.9.22.	Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв	83
2.9.24.	Стійкість супозиторіїв і песаріїв до руйнування	84
2.9.27.	Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів	86
2.9.28.	Визначення маси або об'єму вмісту контейнера для рідких і м'яких лікарських форм	86
<b>3.</b>	<b>МАТЕРІАЛИ ТА КОНТЕЙНЕРИ</b>	87
3.1.	<b>МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КОНТЕЙНЕРІВ</b>	87
3.1.1.	Матеріали для контейнерів для людської крові та компонентів крові	87
3.1.1.1.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для людської крові та компонентів крові	87
3.1.1.2.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для трубок, використовуваних в комплектах для переливання крові та компонентів крові	91
3.1.3.	Поліолефіни	94
3.1.4.	Поліетилен без добавок для контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів	99
3.1.5.	Поліетилен з добавками для контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів	100
3.1.6.	Поліпропілен для контейнерів і закупорювальних засобів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів	105
3.1.7.	Поліетиленвінілацетат для контейнерів і трубок для лікарських засобів для загального парентерального живлення	109
3.1.8.	Силіконове масло, що використовується як змащувальна добавка	112
3.1.9.	Силіконові еластomers для закупорювальних засобів і трубок	113
3.1.10.	Матеріали на основі неластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для неін'єкційних водних розчинів	114
3.1.11.	Матеріали на основі неластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для твердих лікарських форм для орального застосування	117
3.1.13.	Добавки до пластмаси	120
3.1.14.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенного введення	123
3.1.15.	Поліетилентерефталат для контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування	126
3.2.	<b>КОНТЕЙНЕРИ</b>	129
3.2.1.	Скляні контейнери для фармацевтичного застосування	129
3.2.2.	Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування	133
3.2.2.1.	Пластмасові контейнери для водних розчинів для парентерального застосування	134
3.2.3.	Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові	135
3.2.4.	Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові та компонентів крові	138
3.2.5.	Стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові, що містять розчин антикоагулянта	139
3.2.6.	Комплекти для переливання крові та компонентів крові	139
3.2.8.	Стерильні одноразові пластмасові шприци	141
3.2.9.	Гумові закупорювальні засоби для контейнерів з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків	143

\* Зірочкою позначено переглянуті статті

<b>5. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ</b>	147
5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ ПО СТЕРИЛЬНОСТІ	149
5.1.5. Застосування концепції $F_0$ при паровій стерилізації водних лікарських засобів	149
5.3. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ І КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ	151
<i>N</i> СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ <sup><i>N</i></sup>	187
*5.4. ЗАЛИШКОВІ КІЛЬКОСТІ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ	215
5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИЧНІ ТАБЛИЦІ	227
<b>ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ</b>	239
* Вушні лікарські засоби	241
* Гранули	243
* Лікарські засоби для вагінального застосування	245
Лікарські засоби для зрошення	247
* Лікарські засоби для ректального застосування	248
* Назальні лікарські засоби	251
* Очні лікарські засоби	254
* Порошки для орального застосування	257
* Рідкі лікарські засоби для орального застосування	258
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	261
* Таблетки	263
<b>ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ</b>	269
* Екстракти	271
Продукти ферментації	274
* Субстанції для фармацевтичного застосування	275
<b>МОНОГРАФІЇ</b>	281
Адреналіну тартрат	283
Амонію хлорид	284
Ампіциліну натрієва сіль	285
Ацетон	289
Ацикловір	290
Барію сульфат	293
Бензилбензоат	294
* Бензилпеніциліну натрієва сіль	295
Бетаметазону дипропіонат	298
Бупівакаїну гідрохлорид	300
Бутилгідрокситолуол	302
Бутилгідроксіанізол	303
Вазелінове масло	305
Вода високоочищена	306
Вода для ін'єкцій	307
Вода очищена	308
Водню пероксиду розчин (3 %)	309
Водню пероксиду розчин (30 %)	310
Гідрокортизону ацетат	313
Глібенкламід	315
* Гліцерину тринітрату розчин	317
* Гліцин	319
Декстран 40 для ін'єкцій	321
Дигітоксин	322
Дигоксин	324
Дикалію фосфат	326

\* Зірочкою позначено переглянуті статті



Динатрію едетат	327
Дифенгідраміну гідрохлорид	328
Доксицикліну хіклат	329
Доксорубіцину гідрохлорид	332
Ергокальциферол	335
Ергометрину малеат	337
Етанол (96 %)	339
Етанол безводний	343
Ефір для наркозу	348
Заліза сульфат гептагідрат	351
Ібупрофен	353
Йод	357
Калію ацетат	359
Калію бромід	360
Калію гідроксид	361
Калію дигідрофосфат	362
Калію йодид	363
Калію перманганат	364
Калію хлорид	365
Калію цитрат	366
Кальцію карбонат	367
Кальцію лактат пентагідрат	368
Кальцію хлорид гексагідрат	369
Кальцію хлорид дигідрат	370
Кислота бензойна	371
Кислота винна	372
Кислота лимонна моногідрат	373
Кислота малеїнова	374
Кислота фолієва	376
Кислота фосфорна концентрована	378
Кислота фосфорна розведена	378
Кислота хлористоводнева концентрована	379
Кодеїн	380
Левоментол	383
Левотироксину натрієва сіль	385
Ліотироніну натрієва сіль	387
Магнію карбонат важкий	389
Магнію карбонат легкий	390
Магнію сульфат гептагідрат	391
Магнію хлорид гексагідрат	391
Макроголи	393
Ментол рацемічний	395
Меркаптопурин	397
Метамізолу натрієва сіль	398
Метилцелюлоза	400
Міді сульфат безводний	401
Міді сульфат пентагідрат	402
Міконазолу нітрат	402
Натрію амідотризоат	405
Натрію ацетат тригідрат	406
Натрію бензоат	407
Натрію бромід	409
Натрію гідрокарбонат	410
Натрію гідроксид	411
Натрію йодид	412
Натрію карбонат безводний	413
Натрію карбонат декагідрат	414
Натрію карбонат моногідрат	415
Натрію лаурилсульфат	415
Натрію саліцилат	416
Натрію сульфат безводний	417
Натрію сульфат декагідрат	418
Натрію сульфат безводний	419
Натрію сульфат гептагідрат	420

Натрію тіосульфат	421
Натрію хлорид	422
Натрію цетостеарилсульфат	424
Омепразол	427
Папаверину гідрохлорид	431
Парацетамол	432
* Піридоксину гідрохлорид	434
Повідон	436
Повідон-йод	439
Полісорбат 20	440
Пропіленгліколь	441
Ранітидину гідрохлорид	443
* Рибофлавін	445
Рифампіцин	446
Ртуті хлорид	448
Сечовина	449
Сірка для зовнішнього застосування	450
Спирт бензиловий	451
Срібла нітрат	453
Стрептоміцину сульфат	453
Сульфаметоксазол	456
Тимол	459
Титану діоксид	460
* Тіаміну гідрохлорид	461
Триметоприм	463
Трифторперазину гідрохлорид	466
Уабаїн	469
Фентаніл	471
Флуоксетину гідрохлорид	472
Формальдегіду розчин (35 %)	474
Фруктоза	475
Хлорбутанол безводний	477
Хлорбутанол гемігідрат	478
Цефіксим	479
Цефотаксиму натрієва сіль	481
Цинку оксид	483
Цинку сульфат гептагідрат	484
Цинку хлорид	485
Ципрофлоксацину гідрохлорид	486
<b>ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ</b>	<b>489</b>
Гомеопатичні лікарські засоби	491
Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів	492
Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів	493

---

\* Зірочкою позначено переглянуті статті

## II. СЕКРЕТАРІАТ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

**Георгієвський Геннадій Вікторович**

старший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру,  
кандидат фармацевтичних наук

**Тихоненко Тетяна Михайлівна**

науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру

**Терно Ірина Станіславівна**

старший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру,  
кандидат хімічних наук

**Товмасян Єрануї Карапетівна**

старший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру,  
кандидат біологічних наук

**Коваленко Алла Іванівна**

головний фахівець Фармакопейного центру

**Крупа Наталія Олександрівна**

головний фахівець Фармакопейного центру

**Матвієнко Тетяна Микитівна**

головний фахівець Фармакопейного центру

**Юдіна Ірина Іванівна**

головний фахівець Фармакопейного центру

**Боярська Валентина Миколаївна**

інженер 1 категорії Фармакопейного центру

**Денисенко Наталія Василівна**

молодший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру

**Комлик Ніна Костянтинівна**

молодший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру

### III. ВІДПОВІДАЛЬНІ ОСОБИ

**Георгієвський Віктор Петрович**

*керівник робіт зі створення Державної Фармакопеї України*  
директор Фармакопейного центру, член-кореспондент НАН України, професор

**Гризодуб Олександр Іванович**

*наукове керівництво*  
заступник директора Фармакопейного центру з наукової роботи, доктор хімічних наук, професор

**Піотровська Алла Григорівна**

*наукове редагування*  
учений секретар Фармакопейного центру

**Рудик Зухра Саламовна**

*економічне обґрунтування*  
заступник директора Фармакопейного центру з економічних питань

**Оперативну координацію робіт зі створення Державної Фармакопеї здійснює відділ Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру**

**Гризодуб Олександр Іванович**

завідувач відділу, доктор хімічних наук, професор

**Георгієвський Геннадій Вікторович**

керівник групи "Монографії на лікарські субстанції", кандидат фармацевтичних наук

**Товмасян Єрануї Карапетівна**

керівник напрямку "Загальні статті на лікарські форми та фармако-технологічні тести", кандидат біологічних наук

**Терно Ірина Станіславівна**

керівник напрямку "Загальні статті на методи аналізу та реактиви", кандидат хімічних наук

**Леонт'єв Дмитро Анатолійович**

керівник групи "Валідація методик, стандартні зразки та метрологія", кандидат фармацевтичних наук

**Тихоненко Тетяна Михайлівна**

науковий співробітник групи "Монографії на лікарські субстанції"

**Бикова Лідія Георгіївна**

старший науковий співробітник відділу з напрямку "Лінгвістична підтримка створення Державної Фармакопеї України" (українська мова), кандидат філологічних наук, доцент

**Саматов Рустам Саламович**

розробка та підтримка комп'ютерної версії Державної Фармакопеї України, інженер-програміст

**Експериментальна підтримка:  
Лабораторія фармакопейного аналізу Фармакопейного центру**

## IV. ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ УКРАЇНИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У РОЗРОБЦІ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

1. "Біолік", ЗАТ, Харків
2. "Біостимулятор", дочірнє підприємство Державної акціонерної компанії "Укрмедпром", Одеса
3. "Вітаміни", ВАТ, Умань
4. Вінницький державний медичний університет
5. "Галичфарм", АТВТ, Львів
6. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення, Київ
7. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, Київ
8. Державне підприємство "Завод хімреактивів" науково-технологічного концерну "Інститут монокристалів", Харків
9. Державне підприємство "Науково-експертний Фармакопейний центр", Харків
10. Державне підприємство "Центр імунобіологічних препаратів", Київ
11. Державний науковий центр лікарських засобів МОЗ і НАН України, Харків
12. Державний фармакологічний центр МОЗ України, Київ
13. "ДіаПроф Мед", АТЗТ НВК, Київ
14. "Дніпрофарм", ВАТ, Дніпропетровськ
15. Дослідна станція лікарських рослин Української Академії аграрних наук, Березоточа
16. Дослідний завод ДНЦЛЗ, дочірнє підприємство Державної акціонерної компанії "Укрмедпром", Харків
17. Запорізький державний медичний університет
18. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ
19. Інститут гігієни та медичної екології АМН України, Київ
20. Інститут дерматології та венерології АМН України, Харків
21. Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ
22. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Київ
23. Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ
24. Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеско АМН України, Київ
25. Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків
26. Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ
27. Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова АМН України, Харків
28. Інститут органічної хімії НАН України, Київ
29. Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, Одеса
30. Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, Харків
31. Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України, Київ
32. Інститут терапії АМН України, Харків
33. Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ
34. Інститут хімії поверхні НАН України, Київ
35. "ІнтерХім", ВАТ СП, Одеса
36. "Київмедпрепарат", ВАТ, Київ

37. Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
38. Лабораторія з контролю якості лікарських засобів Українського науково-гігієнічного центру, Київ
39. "Лубнифарм", ВАТ, Лубни
40. Львівський Державний медичний університет ім. Данила Галицького
41. Міністерство охорони здоров'я України, Київ
42. Міжнародна об'єднана лабораторна група, ТОВ, Київ
43. Науковий центр радіаційної медицини АМН України, Київ
44. Науково-виробничий центр "Борщагівський ХФЗ", ЗАТ, Київ
45. Національний фармацевтичний університет, Харків
46. Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАН України, Київ
47. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
48. Нікітський ботанічний сад Національного наукового центру, Ялта
49. "НІР", ТОВ, Київ
50. Українська військово-медична академія, Київ
51. Українська медична стоматологічна академія, Полтава
52. Український науково-дослідний інститут харчування, Київ
53. "Фармак", ВАТ, Київ
54. "Фарма Старт", ТОВ, Київ
55. Фармацевтична асоціація України, Київ
56. Фармацевтична фірма "Дарниця", ЗАТ, Київ
57. Фармацевтична компанія "Здоров'я", ВАТ, Харків
58. Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса
59. Харківське державне фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу" Державної акціонерної компанії "Укрмедпром"
60. Харківський медичний університет, Харків
61. Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України, Київ

## V. ВСТУП

Від жовтня 2001 року Україна має свою Державну Фармакопею. Державна Фармакопея України гармонізована з Європейською Фармакопеєю, що відповідає курсу України на інтеграцію до Європейського Союзу. Видання Європейської Фармакопеї супроводжуються щорічними змінами та доповненнями. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю проводяться перевидання та доповнення Державної Фармакопеї України.

Від моменту введення в дію Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1) фармацевтичне виробництво в Україні зазнало значних позитивних змін, що наблизило перехід до обов'язкового виконання вимог належної виробничої практики (GMP). Невід'ємною частиною цього процесу стала Державна Фармакопея України, яка сприяє підвищенню якості вітчизняних лікарських засобів до європейського та світового рівнів. Фармацевтичними підприємствами України набутий певний досвід із використання ДФУ 1 у повсякденній роботі. Все це і було враховано при роботі над Доповненням 1 до Державної Фармакопеї України.

Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України має такі цілі:

- *введення нових текстів, які раніше не входили до ДФУ;*
- *оновлення текстів ДФУ відповідно до змін в Європейській Фармакопеї та редагування виданих у ДФУ 1 загальних статей і монографій;*
- *доповнення виданих у ДФУ текстів (загальних статей і монографій) у відповідності з набутим вітчизняним досвідом.*

Доповнення 1 (ДФУ 1.1) до Державної Фармакопеї України 1-го видання підготовано Державним підприємством "Науково-експертний фармакопейний центр" на підставі Європейської Фармакопеї 4-го видання та її Доповнень.

У ДФУ 1.1 загальні статті та монографії побудовані у вигляді двох взаємопов'язаних частин — європейської частини, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що відбиває національну специфіку України.

Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги (які зараз вже є чинними в Україні) для лікарських засобів, що не випускаються за вимогами GMP, встановленими у Європейському Союзі. У національній частині наведені також додаткові інформаційні матеріали, альтернативні методики, рекомендації.

Вимоги національної частини не є обов'язковими для лікарських засобів, що випускаються в умовах GMP, визнаних у Європейському Союзі, тому вітчизняні фармацевтичні підприємства, що мають такий сертифікат GMP, можуть працювати лише за європейською частиною статей ДФУ.

У Доповненні 1, як і в Державній Фармакопеї 1-го видання, максимально врахований стиль побудови Європейської Фармакопеї. Усі формули, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці виміру, нумерація розділів тощо подані в редакції Європейської Фармакопеї. Хімічні назви дані в редакції, максимально наближені до європейської. Максимально наближені до Європейської Фармакопеї і назви монографій і реактивів. При цьому наводяться також відповідні вітчизняні синоніми.

Зміст ДФУ 1.1 поділяється на такі розділи: "Методи аналізу", "Матеріали та контейнери", "Загальні тексти", "Загальні статті на лікарські форми", "Загальні монографії", "Монографії", "Гомеопатичні лікарські засоби".

У Доповненні 1 представлені такі типи статей:

- *нові статті.* Вони вводяться в дію разом із уведенням у дію Доповнення 1 до ДФУ;
- *переглянуті статті.* Вони вводяться в дію разом із уведенням у дію Доповнення 1 до ДФУ 1 замість відповідних статей ДФУ 1. У Змісті такі статті позначені \*.

Текст переглянутих статей містить певні позначення:

- *трикутники* зазначають місце, де введена нова частина тексту або текст був замінений або перероблений;
- *квадрат* зазначає місце, де частина тексту вилучена.

Ці позначки не є вичерпними, наведені лише для інформації та не є офіційною частиною тексту.

- *додатки до діючих статей.* Ці додатки доповнюють діючі тексти ДФУ, не змінюючи їх. Самі вихідні тексти ДФУ при цьому не друкуються. Додатки вводяться в дію разом із уведенням у дію Доповнення 1 до ДФУ 1, при цьому вони чинні лише разом із вихідними текстами, надрукованими у ДФУ 1.

*Усі тексти Державної Фармакопеї України 1-го видання, що не надруковані в Доповненні 1, є чинними.*

## VI. ДОДАТКИ ДО ДІЮЧИХ ТЕКСТІВ ДФУ 1

### 1. ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

#### 1.4. МОНОГРАФІЇ

N

##### СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ, СТАНДАРТНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЕТАЛОННІ СПЕКТРИ

Еталонні спектри ДФУ — це еталонні спектри, впроваджені Європейською Фармакопеєю або Фармакопеєю України.

Область застосування, порядок і термін використання ФСЗ ДФУ й еталонних спектрів ДФУ визначаються уповноваженим фармакопейним органом та зазначаються у супровідній документації до них.

#### 2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ

##### 2.2.25. АБСОРБЦІЙНА СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ В УЛЬТРАФІОЛЕТОВІЙ І ВИДИМІЙ ОБЛАСТЯХ

N

##### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Рекомендується така схема проведення спектрофотометричних вимірювань.*

У вимірювальну кювету поміщають випробовуваний розчин і визначають його оптичну густину проти компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, знову поміщають випробовуваний розчин і знову визначають оптичну густину. Операцію повторюють, одержуючи не менше трьох значень оптичної густини для випробовуваного розчину. У такий самий спосіб отримують не менше трьох значень оптичної густини для розчину порівняння. Слід стежити, щоб розчини, що вимірюються, не потрапляли на зовнішню стінку кювети.

Для розрахунків використовують середні значення одержаних оптичних густин випробовуваного розчину і розчину порівняння.

##### 2.2.27. ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

N

##### ОБЛАДНАННЯ

*Випробування, що рекомендується.*

**Пластинки.** Збіжність величин  $R_f$ . Випробування проводять не менше як на трьох пластинках випробовуваної партії. Для цього використовують методику перевірки хроматографічної розділювальної здатності, зазначену у розділі 4.1.1. "Реактиви" ("ТШХ пластинка із шаром силікагелю"). На лінію старту кожної пластинки наносять по 5 плям розчину для перевірки придатності ТШХ пластинок  $P$ , хроматографують і розраховують величини  $R_f$  барвників для кожного нанесення. У межах кожної пластинки найбільша різниця величин  $R_f$  між різними нанесеннями для кожного барвника не має перевищувати 0.02. В іншому разі, такі пластинки не рекомендується використовувати для фармакопейного аналізу.

##### 2.2.28. ГАЗОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

N

##### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Методика.** Див. "2.2.29. Рідинна хроматографія", розділ "Кількісне визначення. Методика".

##### 2.2.29. РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ

N

##### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Методика.** Повна невизначеність методики аналізу має відповідати вимогам статті "Валідація аналітичних методик і випробувань. Розділ D. Критерії проведення валідації для методик кількісного визначення".

При цьому доцільно, щоб невизначеність пробопідготовки була незначуща у порівнянні з повною невизначеністю методики аналізу (див. там же).

Рекомендується застосовувати таку методику проведення кінцевої аналітичної операції (хроматографії).

Хроматографують декілька разів ( $n_0$ ) розчин порівняння і визначають відносне стандартне відхилення ( $RSD$ ) хроматографічного сигналу (площа або висота піка у разі абсолютного калібрування, відношення площі або висоти піка до площі або висоти піка внутрішнього стандарту у разі методу внутрішнього стандарту). Величина  $n_0$  є достатньою, якщо значення  $RSD$  не перевищує значення  $RSD_{max}$ . Значення  $RSD_{max}$  є характеристикою тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи" і має відповідати вимогам Табл. 1.

Якщо одержане значення  $RSD$  не перевищує значення  $RSD_{max}$ , наведене у Табл. 1, поперемінно хроматографують однакову кількість  $n \geq n_0$  разів розчин порівняння і випробовуваний розчин (або декілька випробовуваних розчинів, якщо аналізують декілька серій).



Вимоги до  $RSD_{max}$  при проведенні кількісного визначення на етапі перевірки придатності хроматографічної системи (передбачається, що невизначеність пробопідготовки незначуща у порівнянні з повною невизначеністю методики аналізу)

$n_0$	2	3	4	5	6	7	8
$RSD_{max}$ (%)							
Перевищення верхньої межі вмісту випробовуваної речовини над 100 % (%)	Субстанції						
1	0.16	0.42	0.60	0.74	0.86	0.96	1.06
1.5	0.24	0.63	0.90	1.11	1.29	1.44	1.58
2	0.32	0.84	1.20	1.48	1.72	1.93	2.11
3	0.48	1.26	1.80	2.23	2.58	2.89	3.17
Півсума верхньої та нижньої межі вмісту випробовуваної речовини у відсотках до номінального значення (%)	Готові лікарські засоби						
5	0.25	0.67	0.96	1.19	1.38	1.54	1.69
7.5	0.38	1.01	1.44	1.78	2.06	2.31	2.53
10	0.51	1.34	1.92	2.37	2.75	3.08	3.38
15	0.76	2.01	2.88	3.56	4.13	4.62	5.07
20	1.01	2.68	3.85	4.75	5.50	6.16	6.76

Можливе істотне зменшення величини  $n$  за рахунок об'єднання виборок розчинів порівняння та аналізованого (их) розчину (ів) із розрахунком об'єданого відносного стандартного відхилення (див. статтю "Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту").

## ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ<sup>N</sup>

### С. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК: ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЩОДО МЕТОДІВ, ВИКОРИСТОВУВАНИХ У ФАРМАКОПЕЇ

#### 3. Неінструментальні випробування на чистоту та граничний вміст домішок

##### 3.2. Кислотність і лужність

3.2.1. Вибір показника "рН" або "Кислотність/лужність" для контролю якості субстанцій. Для контролю протолітичних домішок в субстанціях використовують два випробування:

- 1) напівкількісне титрування з використанням індикаторного або потенціометричного визначення кінцевої точки титрування — випробування "Кислотність/лужність";
- 2) вимірювання рН.

Якщо речовина має буферні властивості, переважаючим є вимірювання рН. В іншому разі рекомендується

титриметрична методика. Випробування "Кислотність/лужність" застосовують також, якщо випробовувана субстанція не гідролізується або нерозчинна у воді.

Питання вибору випробування "Кислотність/лужність" або "рН" при розробці аналітичної нормативної документації або монографії на субстанцію може бути вирішено на підставі оцінки буферних властивостей самої субстанції.

Для оцінки буферних властивостей субстанції будують криву потенціометричного титрування водного розчину (або, у разі нерозчинних у воді речовин, — екстракту (водної витяжки)) необхідної концентрації (від 10 г/л до 50 г/л), як титрант використовують 0.01 М розчин кислоти хлористоводневої або 0.01 М розчин натрію гідроксиду, відповідно. Точка перетину на кривих титрування є справжнім рН розчину і для чистої субстанції знаходиться на перетині з віссю рН. Ступенем буферної ємності випробовуваного розчину є величина сумарного зсуву рН ( $\Delta pH$ ), розрахована із кривої титрування в результаті додавання до 10 мл випробовуваного розчину 0.25 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду, а потім до інших 10 мл того самого розчину — 0.25 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої. Чим більша величина  $\Delta pH$ , тим менша буферна ємність розчину.

Величина  $\Delta pH$  випробовуваного розчину визначає вибір методу для регламентації протолітичних домішок за наведеною нижче схемою (Табл. 2). Класифікація субстанцій базується на тому, що для більшості індикаторів перехід забарвлення відбувається в межах 2 одиниць рН.

Таблиця 2

Класифікація субстанцій згідно величини  $\Delta pH$

Клас буферності	$\Delta pH$	Назва випробування, що застосовується
Клас А	$\Delta pH > 4$	Випробування «Кислотність/лужність» з двома відповідними індикаторами
Клас В	$4 > \Delta pH > 2$	Випробування «Кислотність/лужність» з одним відповідним індикатором
Клас С	$2 > \Delta pH > 0.2$	Пряме вимірювання рН
Клас D	$\Delta pH < 0.2$	Протолітичні домішки неможливо задовільно контролювати. До таких субстанцій належать речовини, які є солями і складаються з іонів із більш ніж однією кислотною і/або основною функціональними групами. Для них вимірювання рН може сприяти забезпеченню зазначеного складу субстанції, якщо межі рН є достатньо вузькими

Шляхом зміни концентрації випробовуваного розчину можна змінювати клас буферності, до якого попадає випробовувана субстанція, за схемою, наведеною у Табл. 2. При цьому буде змінюватися і форма кривої титрування. Якщо можливо, не слід виходити за межі зазначених вище концентрацій. Однак, якщо речовина дуже мало розчинна у воді, можливе використання розчинів із концентрацією менше 10-50 г/л.

У деяких випадках випробування "Кислотність/лужність" неможливо провести за допомогою індикатора або через забарвлення самого індикатора, або через розклад самої речовини. У такому разі випробування проводять електрометрично (потенціометрично). Якщо додавання кислоти або лугу спричиняє руйнування молекули субстанції або випадання осаду, слід, не зважаючи на буферні властивості, відмовитися від проведення випробування "Кислотність/лужність" на користь вимірювання рН.

Розчини готують із використанням *води, вільної від вуглецю діоксиду, Р*.

**6. Визначення води напівмікрометодом (2.5.12)**

Для підтвердження коректності використання йодсірчистих реактивів, які відрізняються за складом від *йодсірчистого реактиву Р* (наприклад, реактив Карла Фішера), слід провести валідацію одним із наведених нижче методів.

**6.1. Метод добавок**

Визначають вміст води ( $m_{H_2O}$ , мг) у субстанції відповідно до методики, зазначеної в окремій статті: Визначення проводять не менше п'яти разів. Потім до випробовуваного зразка додають, запобігаючи впливу атмосферної вологи, підхожий об'єм стандартизованого розчину води в *метанолі Р* і визначають вміст води ( $m_i$ , мг). Визначення проводять не менше п'яти разів для різних об'ємів стандартизованого розчину у

прийнятному діапазоні застосування методики.

Методом найменших квадратів розраховують параметри лінійної залежності знайденого вмісту води від кількості доданої води: тангенс кута нахилу ( $b$ ), точку перетинання з віссю ординат ( $a$ ) і точку перетинання екстрапольованої калібрувальної прямої з віссю абсцис ( $d$ ).

Значення тангенса кута нахилу  $b$  має знаходитися в межах від 0.975 до 1.025 ( $\pm 2.5\%$ ). Відносні похибки  $e_1$  і  $e_2$ , у відсотках, обчислюють за формулами:

$$e_1 = \frac{a - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \cdot 100; \quad e_2 = \frac{d - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \cdot 100$$

$e_1$  і  $e_2$  не мають перевищувати  $\pm 2.5\%$ .

Для кожного з визначень розраховують знайдену кількість у відсотках від доданої кількості. Середнє значення для п'яти визначень має становити від 97.5% до 102.5%.

**6.2. Порівняння з арбітражним методом**

Визначають вміст води напівмікрометодом та іншим підходящим валідованим методом, наприклад, методом газової хроматографії (2.2.28), методом термогравіметричного аналізу (2.2.34) та ін.

Середні значення, одержані напівмікрометодом і арбітражним методом, не мають відрізнятися статистично значущо.

**D. КРИТЕРІЇ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ ДЛЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ**

При валідації методик кількісного визначення рекомендується використовувати такі критерії.

Повна невизначеність результату аналізу ( $\Delta_{As}$ ), у відсотках, виражена як одnobічний відносний довірчий інтервал для рівня надійної ймовірності 95%, не має перевищувати такі значення:

Субстанції:  $\Delta_{As} \leq B_H - 100\%$

Готові лікарські засоби:  $\Delta_{As} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0.32,$

де:  
 $B_H$  — верхня межа вмісту за специфікацією, у відсотках;  
 $B_L$  — нижня межа вмісту за специфікацією, у відсотках.

Рекомендується також проводити прогноз невизначеності результату аналізу (для оцінки коректності методики при виконанні аналізу в іншій лабораторії).

Прогнозована повна невизначеність результату аналізу ( $\Delta_{As}$ ) може бути обчислена за такою формулою:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\sum_i \Delta_i^2}$$

де:

$\Delta_i$  — окрема складова невизначеності, виражена як односторонній відносний довірчий інтервал для рівня надійної ймовірності 95 %, у відсотках.

Звичайно повну невизначеність результатів аналізу  $\Delta_{As}$  можна розбити на складові, пов'язані з невизначеністю пробопідготовки ( $\Delta_{SP}$ ) і з невизначеністю кінцевої аналітичної операції ( $\Delta_{FAO}$ ).

При прогнозі  $\Delta_{SP}$  виходять із таких вимог до гранично припустимих похибок (невизначеностей) для мірного посуду, вагів і приладів (Табл. 3).

Передбачувана невизначеність кінцевої аналітичної операції ( $\Delta_{FAO}$ ) для хроматографічних методик може бути розрахована з вимог до відносного стандартного відхилення у випробуванні на придатність хроматографічної системи і використовуюваного у методиці числа хроматограм. Для прогнозу похибки спектрофотометричних методик слід враховувати вимоги до шкали оптичних густин (2.2.25 "Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях") і граничні метрологічні характеристики конкретних приладів.

Таблиця 3

Ваги		
Невизначеність зважування	0.2 мг	
Мірні колби		
Об'єм колби, мл	Невизначеність, %	
10	0.5	
25	0.23	
50	0.17	
100	0.12	
250	0.08	
500	0.07	
1000	0.05	
Піпетки		
Об'єм піпетки, мл	Невизначеність	
	мл	% (для всього об'єму)
0.5	0.005	1
1	0.006	0.6
2	0.01	0.5
5	0.03	0.6
10	0.05	0.5
25	0.1	0.4

Рекомендується, щоб при розробці методик прогнозована невизначеність пробопідготовки була незначуща у порівнянні з повною невизначеністю результатів аналізу, тобто виконувалося співвідношення:

$$\Delta_{SP} \leq 0.32 \cdot \Delta_{As}$$

Дане співвідношення не завжди може бути здійснене. Так, у разі звичайної спектрофотометрії з використанням методу стандарту (2.2.25) основним джерелом невизначеності результатів є, як правило, пробопідго-

товка. Однак для хроматографічних методик передбачається, що звичайно основним джерелом невизначеності є кінцева аналітична операція. Рекомендації з використання мінімального числа хроматограм у статті 2.2.29 "Рідинна хроматографія" даються, виходячи із припущення про незначущість невизначеності пробопідготовки. Якщо невизначеність (прогнозована чи вивчена експериментально), пов'язана із пробопідготовкою, є значущою, то до невизначеності кінцевої аналітичної операції (тобто до  $RSD_{max}$ ) мають ставити, відповідно, більш жорсткі вимоги, щоб забезпечити виконання критеріїв для повної невизначеності результату аналізу.

## 4.1. РЕАКТИВИ, ЕТАЛОННІ РОЗЧИНИ, БУФЕРНІ РОЗЧИНИ

### 4.1.1. РЕАКТИВИ

Ацетальдегідаміаку тримеру тригідрат.  $C_6H_{15}N_3 \cdot 3H_2O$ . (М.м. 183.3). 1133500. [76231-37-3]. 2,4,6-Триметилгексагідро-1,3,5-триазин тригідрат.

Температура плавлення: від 95 °С до 97 °С.

Блокувальний розчин. 1122400.

10 % розчин кислоти оцтової Р.

N,N-Диметилформаміду диметилацеталь.  $C_5H_{13}NO_2$ . (М.м. 119.2). 1140700. [4637-24-5]. 1,1-Диметокситриметиламін.

Прозора, безбарвна рідина.

$d_{20}^{20}$  : близько 0.896.

$n_D^{20}$  : близько 1.396.

Температура кипіння: близько 103 °С.

Дициклогексил.  $C_{12}H_{22}$ . (М.м. 166.3). 1135300. [92-51-3]. Біциклогексил.

$d_{20}^{20}$  : близько 0.864.

Температура кипіння: близько 227 °С.

Температура плавлення: близько 4 °С.

Йоду хлорид. ICl. (М.м. 162.4). 1143000. [7790-99-0].

Кристали чорного кольору. Розчинний у воді, кислоті оцтової та 96 % спирті.

Температура кипіння: близько 97.4 °С.

Йоду хлориду розчин. 1143001.

1.4 г йоду хлориду Р розчиняють у кислоті оцтової льодяній Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100 мл.

Зберігають у захищеному від світла місці.

**Крохмалю розчин, вільний від йодидів.**<sup>(1)</sup> 1085104.

Готують розчин, як зазначено для розчину крохмалю Р, але без ртуті (II) йодиду.

Готують безпосередньо перед використанням.

**Люміфлавін.** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 256.3). 1141000. [1088-56-8]. 7,8,10-Триметилбензо[*g*]птеридин-2,4 (3*H*, 10*H*)-діон.

Порошок жовтого кольору або кристали оранжевого кольору. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у метиленхлориді.

**Нафтилетилендіаміну дигідрохлориду розчин.** 1057801.

0.1 г нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Готують безпосередньо перед використанням.

**Проявника розчин.** 1122500.

До 2.5. мл розчину 20 г/л кислоти лимонної Р додають 0.27 мл формальдегіду Р і доводять об'єм суміші водою Р до 500.0 мл.

**Птеросєва кислота.** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 312.3). 1144600. [119-24-4]. 4-[[[2-Аміно-4-оксо-1,4-дигідроптеридин-6-іл)метил]аміно]бензойна кислота.

Кристали. Розчинна в розчинах гідроксидів лужних металів.

**Силікагель аміногексадецилсилільний для хроматографії.** 1138400.

Силікагель дуже тонко здрібнений із розміром часток від 3 мкм до 10 мкм і поверхнею, хімічно модифікованою аміногексадецилсилільними групами. Розмір часток зазначають після назви сорбенту у випробуваннях, в яких він використовується.

Дрібний гомогенний порошок білого кольору. Практично не розчинний у воді й 96 % спирті.

**Сульфанілової кислоти розчин.** 1086203.

0.33 г сульфанілової кислоти Р, якщо необхідно, обережно нагріваючи, розчиняють у 75 мл води Р і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою льодяною Р до 100 мл.

**Хромотропової кислоти натрієвої солі розчин.** 1020301.

0.60 г хромотропової кислоти натрієвої солі Р розчиняють у 80 мл води Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. Розчин використовують протягом 24 год.

**Фіксуєчий розчин.** 1122600.

До 250 мл метанолу Р додають 0.27 мл формальдегіду Р і доводять об'єм розчину водою Р до 500.0 мл.

### 4.1.3. БУФЕРНІ РОЗЧИНИ

**Цитратний буферний розчин рН 5.0.** 4010700.

Готують розчин, який містить 20.1 г/л кислоти лимонної Р і 8.0 г/л натрію гідроксиду Р. Встановлюють рН за допомогою кислоти хлористоводневої розведеної Р.

N

### 4.1.1. РЕАКТИВИ

**Бензилхлорид.** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl. (М.м. 126.59). [95-49-8]. 2-хлортолуол.

$d_4^{20}$  : близько 1.082;

$n_D^{20}$  : близько 1.52.

**1,4-Бутандіол.** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 90.12).

Прозора, безбарвна рідина. Містить не менше 99 % C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

$d_{20}^{20}$  : близько 1.017.

$n_D^{20}$  : близько 1.4452.

Температура кипіння: близько 121 °С.

**Йоду хлориду розчин Р1.**

11.06 г калію йодиду Р і 7.10 г калію йодату Р поміщають у колбу із притертою пробкою, додають 50 мл води Р і 50 мл кислоти хлористоводневої концентрованої Р, закривають пробкою і струшують до повного розчинення йоду, що утворюється при реакції. Розчин переносять у ділильну ліжку і збовтують із 10 мл хлороформу Р. Якщо хлороформний шар зафарблюється у фіолетовий колір, додають при енергійному струшуванні краплями розчин 10 г/л калію йодату Р до знебарвлення хлороформного шару. Якщо хлороформний шар залишається безбарвним, додають розчин 10 г/л калію йодиду Р краплями до блідо-рожевого забарвлення. Після відстоювання водний шар зливають у мірну колбу місткістю 1000.0 мл і доводять об'єм розчину водою до позначки. Одержаний розчин повинен мати світло-жовте забарвлення.

**Метиленового синього розчин.**

0.15 г метиленового синього Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Нейтральний червоний.** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>·HCl (М.м. 288.78). 3-аміно-7-диметиламіно-2-метилфеназину гідрохлорид.

Кристали або порошок чорного або чорно-зеленого кольору. Легко розчинний у воді.

(1) Замінюється реактив крохмалю розчин, вільний від йоду Р (ДФУ 1, с. 219).

## VI. Додатки до діючих текстів ДФУ 1

---

### Нейтрального червоного розчин.

0.1 г *нейтрального червоного P<sup>N</sup>* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

### Тропеолін 00. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (М.м. 391.47)

Калієва сіль 4-[(4-анілінофеніл)азо]-бензолсульфо-кислоти.

Оранжево-жовтий порошок або золотаво-жовті голчасті кристали. Розчинний у гарячій воді та у 96 % спирті.

### Розчин тропеоліну 00

0.1 г *тропеоліну 00 P<sup>N</sup>* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Розчинення проводять при нагріванні на водяній бані.

# **ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ**

## 2. МЕТОДИ АНАЛІЗУ

### 2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ

#### 2.2.12. ТЕМПЕРАТУРА КИПІННЯ

Температура кипіння являє собою температуру, при якій тиск парів рідини становить 101.3 кПа.

**Прилад.** Прилад, використовуваний для визначення температури кипіння, аналогічний приладу, використуваному для визначення температурних меж перегонки (2.2.11). Особливістю використуваного приладу є те, що термометр у шийку колби вставляють таким чином, щоб нижній кінець ртутної кульки знаходився на рівні нижнього кінця шийки перегінної колби, а також те, що колбу поміщають на плиту з ізоляційного матеріалу, яка має отвір у центрі діаметром 35 мм.

**Методика.** 20 мл випробовуваної рідини і кілька шматочків пористого матеріалу поміщають у колбу (А). Рідину в колбі швидко доводять до кипіння і відзначають температуру ( $t_2$ ), при якій рідину починає надходити з бічної трубки в холодильник.

Вносять поправку для приведення відзначеної температури до нормального тиску, яку обчислюють за формулою:

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

де:

- $t_1$  — температура кипіння з урахуванням поправок;
- $t_2$  — температура кипіння при барометричному тиску  $b$ ;
- $k$  — поправковий коефіцієнт (див. Табл. 2.2.11.-1 статті 2.2.11. "Температурні межі перегонки");
- $b$  — барометричний тиск під час перегонки, у кілопаскалях.

#### 2.2.21. ФЛУОРИМЕТРІЯ

Флуоресцентна спектрофотометрія (флуориметрія) — це метод, заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції, випромінюваної випробовуваною речовиною відносно флуоресценції, випромінюваної даним стандартом.

**Методика.** Випробовувану речовину розчиняють у розчиннику або суміші розчинників, зазначених в окремій статті. Одержаний розчин поміщають у кювету або комірку флуориметра і опромінують якомога більше монохроматичним збуджуючим світлом із зазначеною в окремій статті довжиною хвилі.

Вимірюють інтенсивність випромінюваного світла під кутом  $90^\circ$  відносно збуджуючого світла після проходження крізь фільтр, що пропускає переважно світло з довжиною хвилі максимуму флуоресценції. Можуть бути використані й інші типи приладів за умови одержання аналогічних результатів.

При проведенні кількісних визначень у прилад поміщають розчинник або суміш розчинників, використуваних для розчинення аналізованої речовини, і встановлюють реєструючий пристрій приладу на нульове значення. Потім поміщають розчин стандартного зразка і установлюють чутливість приладу таким чином, щоб відлік показань був більш як 50 % від розміру шкали. Якщо друге регулювання було проведене зі зміною ширини щілин, повторно установлюють реєструючий пристрій приладу на нульове значення і знову вимірюють інтенсивність флуоресценції розчину стандартного зразка. Потім у прилад поміщають випробовуваний розчин з невідомою концентрацією і реєструють показання приладу. Концентрацію ( $c_x$ ) випробовуваної речовини у розчині розраховують за формулою:

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

де:

- $c_x$  — концентрація випробовуваного розчину;
- $c_s$  — концентрація розчину стандартного зразка;
- $I_x$  — інтенсивність флуоресценції випробовуваного розчину;
- $I_s$  — інтенсивність флуоресценції розчину стандартного зразка.

Якщо значення інтенсивності флуоресценції не строго пропорційні значенням концентрації розчинів, вимірювання можуть бути проведені з використанням калібрувального графіка.

У деяких випадках вимірювання можуть бути проведені з використанням стаціонарного стандарту (наприклад, флуоресціюючого скла або розчину флуоресціюючої речовини). У цих випадках концентрація випробовуваної речовини має визначатися з використанням калібрувального графіка, побудованого за тих самих умов.

#### 2.2.26. ХРОМАТОГРАФІЯ НА ПАПЕРІ

##### ВИСХІДНА ХРОМАТОГРАФІЯ НА ПАПЕРІ

**Обладнання.** Обладнання складається з відповідної за розміром використуваному хроматографічному паперу скляної камери зі щільно припасованою кришкою. Камера у верхній частині має бути споряджена пристроєм для закріплення хроматографічного паперу, за допомогою якого його можна опускати, не відкриваючи камери. На дні камери розташована ємність (човник) для рухомої фази, у яку може бути занурений нижній край паперу. Хроматографічний

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

папір являє собою відповідний фільтрувальний папір, розрізаний на смужки достатньої довжини і завширшки не менше 2.5 см; папір має бути розрізаний так, щоб рухома фаза рухалася уздовж напрямку волокон паперу.

**Методика.** Зазначену в окремій статті рухома фаза поміщають у човник у кількості, достатній для утворення шару завглибшки 2.5 см. Якщо зазначено в окремій статті, між стінками камери та човника поміщають хроматографічний папір. Для насичення камери закривають кришкою і витримують звичайно протягом 24 год при температурі від 20 °С до 25 °С. Підтримують таку температуру камери протягом всього випробування.

На відстані 3 см від одного краю по всій ширині смужки паперу олівцем наносять тонку горизонтальну лінію. Зазначений в окремій статті об'єм розчину наносять на одержану лінію за допомогою мікропіпетки. Якщо увесь зазначений об'єм розчину утворить пляму діаметром більше 10 мм, розчин наносять невеликими порціями, даючи кожній з них висохнути перед нанесенням наступної. Якщо на одній смужці паперу має бути одержана більше як одна хроматограма, розчини наносять уздовж лінії так, щоб відстань між точками нанесення окремих проб була не менше 3 см.

Папір поміщають у камеру, закривають камеру кришкою і витримують протягом 1.5 год. Папір опускають у рухома фаза і проводять елюювання протягом зазначеного часу або на зазначену відстань, яку має пройти рухома фаза. Протягом усього процесу елюювання папір захищають від дії прямих сонячних променів. Смужку паперу виймають із камери і сушать на повітрі.

### НИЗХІДНА ХРОМАТОГРАФІЯ НА ПАПЕРІ

**Обладнання.** Обладнання складається з відповідної за розміром використовуваному хроматографічному паперу скляної камери зі щільно прилягаючою кришкою. У центрі кришки має бути отвір із діаметром близько 1.5 см, закритий важкою скляною пластиною або пробкою. У верхній частині камери розташований човник для рухомої фази, споряджений пристроєм для закріплення хроматографічного паперу. Із кожного боку човника паралельно йому і трохи вище його верхнього краю розташовані два напрямних скляних стрижні, які підтримують папір у такому положенні, щоб він не торкався стінок камери. Хроматографічний папір являє собою відповідний фільтрувальний папір, розрізаний на смужки достатньої довжини і завширшки не менше 2.5 см і не більше за довжину кювети; папір має бути розрізаний таким чином, щоб рухома фаза рухалася уздовж напрямку волокон паперу.

**Методика.** Зазначену в окремій статті рухома фаза поміщають на дно камери у кількості, достатній для утворення шару завглибшки 2.5 см. Для насичення камери закривають кришкою і витримують звичайно протягом 24 год при температурі від 20 °С до 25 °С.

Підтримують таку температуру камери протягом проведення всього випробування.

По всій ширині смужки паперу олівцем наносять тонку горизонтальну лінію від закріпленого в човнику краю на такій відстані, щоб лінія була розташована паралельно напрямним скляним стрижням і декількома сантиметрами нижче їх. Зазначений в окремій статті об'єм розчину наносять на одержану лінію за допомогою мікропіпетки. Якщо увесь зазначений об'єм розчину утворить пляму діаметром більше 10 мм, розчин наносять невеликими порціями, даючи кожній з них висохнути перед нанесенням наступної. Якщо на одній смужці паперу має бути одержана більше як одна хроматограма, розчини наносять уздовж лінії так, щоб відстань між точками нанесення окремих проб була не менше 3 см.

Папір поміщають у камеру, закривають камеру кришкою і витримують звичайно протягом 1.5 год. Через отвір у кришці в кювету поміщають достатню кількість рухомої фази і проводять елюювання протягом зазначеного часу або на зазначену відстань, яку має пройти рухома фаза. Протягом усього процесу елюювання папір захищають від дії прямих сонячних променів.

Хроматографія на папері являє собою хроматографічний метод розділення, при якому рухома рідка фаза переміщається по капілярах і поверхні нерухомої фази, якою є фільтрувальний папір або речовини, попередньо нанесені на його волокна.

**Обладнання.** У необхідних випадках допускається використання хроматографічних камер інших типів з описом їх в окремих статтях.

Як нерухома фаза використовують хроматографічний папір підхожої густини кваліфікації "Для хроматографії" або аналогічної кваліфікації.

**Методика.** Якщо умови насичення хроматографічної камери, нанесення плям або хроматографування відрізняються від умов, зазначених вище, вони мають бути описані в окремій статті.

Після того, як рухома фаза пройде відстань, зазначену в окремій статті, папір виймають, відзначають олівцем кінцеве положення фронту рухомої фази, сушать і проявляють плями зазначеним в окремій статті способом.

Візуальну оцінку, кількісні виміри, перевірку придатності хроматографічної системи, способи оцінки вмісту домішок, контроль специфічних домішок, контроль загального вмісту домішок проводять у відповідності до статті 2.2.27. "Тонкошарова хроматографія".

### 2.2.30. ЕКСКЛЮЗИВНА ХРОМАТОГРАФІЯ

Ексклюзивна хроматографія являє собою хроматографічний метод, у якому процес розподілу молекул у розчині відбувається відповідно до їх розмірів. У разі використання органічної рухомої фази метод називають *гель-проникаючою хроматографією*, а у разі вико-



ристання водної рухомої фази — *гель-фільтраційною хроматографією*. Проба вводиться в колонку, заповнену гелем або пористими частками наповнювача, і переноситься рухомою фазою через колонку. Розподіл за розмірами відбувається за рахунок багаторазових обмінів молекул розчиненої речовини між розчинником рухомої фази і цим самим розчинником (нерухома фаза) у порах матеріалу, яким заповнена колонка. Діапазон розмірів розділюваних молекул визначається діапазоном розмірів пор наповнювача.

Досить маленькі молекули, здатні проникати в усі пори матеріалу стовпчика, елюються в повному об'ємі колонки ( $V_t$  — *повний проникаючий об'єм або межа ексклюзії*). Молекули з розмірами, що перевищують розмір усіх пор матеріалу колонки, мігрують лише крізь простір між частками наповнювача, не стримувані ним, й елюються у вільному об'ємі колонки ( $V_0$  — *об'єм ексклюзії або мертвий об'єм*). Розподіл молекул за розмірами відбувається між вільним об'ємом і повним об'ємом колонки; найбільш ефективний розподіл відбувається в перших двох третинах даного діапазону.

**Обладнання.** Специфічною частиною обладнання є хроматографічна колонка підхожих розмірів, заповнена матеріалом, що забезпечує розподіл молекул за розмірами у потрібному діапазоні. Якщо необхідно, колонку термостатують. Через колонку з постійною швидкістю пропускають елюент. До одного кінця колонки звичайно приєднують пристрій уведення проби, наприклад, інжектор із припиненням потоку, шприцевий інжектор із мембраною для уведення проби без припинення потоку або петльовий інжектор із клапаном, що перемикає потік. До цього кінця колонки також може бути приєднаний відповідний насос для подачі елюенту з контрольованою швидкістю. Проба може також наноситися безпосередньо на суху поверхню матеріалу колонки або, якщо густина проби перевищує густина елюенту, проба може нашаровуватися на поверхню матеріалу колонки під елюент. Інший кінець колонки звичайно приєднують до відповідного детектора із пристроєм, що реєструє і забезпечує контроль відносних концентрацій розподілюваних компонентів проби. Звичайно використовують такі детектори: фотометричний, рефрактометричний або люмінесцентний. Якщо необхідно, може бути приєднаний автоматичний колектор фракцій.

Як наповнювач може використовуватися або м'який матеріал, такий як набряклий гель, або жорсткий, такий як пористе скло, силікагель або підхожий для даного розчинника поперечно-зшитий органічний полімер. При використанні жорстких матеріалів звичайно застосовують примусову подачу рухомої фази під тиском, що прискорює розподіл. Рухому фазу вибирають, виходячи з природи проби, наповнювача і методу детектування.

Зазначення щодо обробки матеріалу для заповнення колонки перед виконанням розподілу й пакування колонки надані у відповідній окремій статті або інструкції виробника.

Якщо необхідно, в окремій статті наводиться методика перевірки придатності системи. Ефективність ко-

лонки оцінюють числом теоретичних тарілок ( $n$ ), яке обчислюють за формулою:

$$n = 5.54 \left( \frac{V_r}{b_{0.5}} \right)^2,$$

де:

$V_r$  — об'єм утримування в максимумі піка;  
 $b_{0.5}$  — ширина піка на половині висоти, виражена в тих самих одиницях, що й об'єм утримування

#### Визначення коефіцієнта розподілу $K_D$

Характеристики елюювання розподілюваних компонентів для певної колонки можуть бути виражені як коефіцієнт розподілу  $K_D$ :

$$K_D = \frac{V_r - V_0}{V_t - V_0},$$

де:

$V_r$  — об'єм утримування компонента, для якого розраховують  $K_D$ ;  
 $V_0$  — об'єм утримування неутриманого компонента;  
 $V_t$  — об'єм утримування компонента, що проникає в усі пори.

Об'єм утримування вимірюють від моменту уведення проби до елюювання максимуму піка.

#### Визначення відносного компонентного складу сумішей

Розподіл проводять, як описано в окремій статті. Якщо можливо, записують хроматограму, одержану в процесі розподілу, і вимірюють площі відповідних піків. Якщо чутливість однакова для всіх компонентів проби (наприклад, вони мають однакове питоме оптичне поглинання), відносний вміст кожного компонента обчислюють як відношення площі піка відповідного компонента до суми площ піків усіх компонентів. Якщо для різних компонентів проби чутливість різна, вміст кожного компонента розраховують за допомогою калібрувальних кривих, одержаних із використанням відповідних стандартних речовин для калібрування, як зазначено в окремій статті.

#### Визначення молекулярних мас

Ексклюзивна хроматографія може бути використана для визначення молекулярних мас речовин шляхом порівняння з відповідними стандартними речовинами для калібрування, зазначеними в окремій статті.

Для стандартних речовин молекулярних мас будують графік залежності об'єму утримування від логарифма молекулярних мас.

Графік, побудований у межах, обмежуваних значеннями об'єму ексклюзії та загального проникаючого об'єму, звичайно апроксимують до прямої лінії для даної колонки в даних експериментальних умовах. З цього графіка можуть бути одержані значення молекулярних мас. Використання методу калібрування для

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

молекулярно-масового розподілу дозволяє одержати вірогідні результати лише для окремих випадків систем високомолекулярна речовина/розчинник в описаних експериментальних умовах.

### Визначення молекулярно-масового розподілу полімерів

Ексклюзивна хроматографія може бути використана для визначення молекулярно-масового розподілу полімерів. Однак порівнювати між собою результати можна лише за однакових експериментальних умов. Стандартні речовини, використовувані для калібрування, і методики аналізу описані у відповідних окремих статтях.

N

Умови хроматографування, такі, наприклад, як розміри колонки, швидкість рухомої фази, об'єм проби, що вводиться, й інші параметри, зазначені в окремій статті, не є строго регламентованими і можуть варіюватися. При цьому мають виконуватися вимоги тесту "Придатність хроматографічної системи", і даний тест має враховувати вплив таких змін на одержувані результати.

### 2.2.31. ЕЛЕКТРОФОРЕЗ

#### ЗАГАЛЬНИЙ ПРИНЦИП

Під дією електричного поля заряджені частки, розчинені або дисперговані в розчині електроліту, мігрують у напрямку до електрода протилежної полярності. У гель-електрофорезі рух часток сповільнюється внаслідок взаємодій з навколишньою матрицею гелю, що діє як молекулярне сито. Зустрічні взаємодії електричної сили і молекулярного сита призводять до диференціації швидкостей міграції часток в залежності від їх розмірів, форм і зарядів. У ході електрофорезу через розходження фізико-хімічних властивостей різні макромолекули суміші мігрують з різною швидкістю, у такий спосіб поділяючись на дискретні фракції. Електрофоретичний розподіл може бути проведений у системах без нерухомих фаз (наприклад, вільний розподіл розчину в капілярному електрофорезі) і в стабілізованих середовищах, таких як тонкошарові пластинки, плівки або гелі.

#### ЕЛЕКТРОФОРЕЗ ІЗ ВІЛЬНОЮ ЧИ РУХЛИВОЮ МЕЖЕЮ

Цей метод звичайно використовується для визначення електрофоретичної рухливості, експериментальної характеристики речовин, безпосередньо вимірюваної і відтворюваної. Цей метод звичайно застосовується для речовин з високою молекулярною масою, що мають слабку дифузію. Межі первісно визначаються фізичними методами, наприклад, рефрактометриєю або кондуктометриєю. Під дією визначеного електричного поля протягом точно вимірюваного часу визначають нові межі та їх відносне положення. Умови випро-

бування підбирають так, щоб можливо було визначити стільки меж, скільки речовин присутні у випробовуваному зразку.

#### ЗОНАЛЬНИЙ ЕЛЕКТРОФОРЕЗ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ФАЗИ НОСІЯ

Цей метод звичайно застосовується лише для невеликих зразків випробовуваних речовин.

Природа носія, наприклад, папір, агар-гель, ацетат целюлози, крохмаль, агароза, поліакриламід, змішаний гель, спричиняє ряд додаткових факторів, які модифікують рухливості:

- внаслідок наявності каналів у фазі носія середня відстань, яку проходить речовина, стає меншою за реально пройдену відстань;
- деякі фази носія електрично не нейтральні. Оскільки носій є нерухою фазою, це іноді може призводити до значного збільшення електроендо-смотичного струму;
- будь-яке нагрівання внаслідок ефекту Джоуля може викликати деяке випаровування рідини з фази носія, що, внаслідок капілярності, призводить до руху розчину у напрямку від країв до центра. Іонна сила у такий спосіб прагне поступово зростати.

Отже, швидкість міграції залежить від таких головних факторів: рухливості зарядженої частки, потоку електроендосмосу і випаровування рідини з фази носія, а також сили (напруги поля). Тому необхідно проводити випробування у строго визначених експериментальних умовах і, по можливості, використовувати стандартні речовини.

Прилад для електрофорезу складається з:

- джерела постійного струму, напруга якого може контролюватися і, бажано, стабілізуватися;
- електрофоретичної камери. Це звичайно прямокутний відсік зі скла або твердої пластмаси, що складається з двох окремих резервуарів — анодного і катодного, які містять розчин електроліту. У кожний резервуар занурюється електрод, наприклад, платиновий. Вони приєднуються відповідно ізольованою схемою до відповідного виходу джерела живлення, щоб сформувати анод і катод. Рівень рідини у двох резервуарах підтримується рівним для запобігання переливання через сифон.
- електрофоретична камера обладнана повітронепроникною кришкою, що підтримує атмосферу насиченої вологості протягом випробування і зменшує випаровування розчинника. При знятті кришки струм відключають запобіжником. Якщо електрорушійна сила, вимірювана по смузі, перевищує 10 В, бажано охолодити носій;
- пристрій установки носія:

*Електрофорез у смужках.* Смужки з носієм, попередньо змоченим електродним розчином, занурю-

ють у кожний кінець електродного резервуара, закріплюють і фіксують відповідним тримачем для запобігання дифузії електроліту. Такими тримачами можуть бути горизонтальна рамка, направлений V-подібний штатив або однорідна поверхня з точками контакту через певні інтервали.

**Гель-електрофорез.** Пристрій, в основному, складається зі скляної пластини, над усією поверхнею якої нанесений шар міцно прилипаючого гелю однакової товщини. З'єднання гелю з електродним розчином здійснюється різними способами в залежності від типу використовуваного приладу. Треба вжити застережних заходів для запобігання конденсації вологи або висушування твердого шару;

— *вимірювальний пристрій або засоби детектування.*

**Методика.** Розчин електроліту поміщають в електродний резервуар. Відповідним чином імпрегнований носій з електролітним розчином поміщають у камеру зазначених для використовуваного приладу умов. Встановлюють лінію старту і наносять зразок. Подають електричний струм протягом зазначеного часу. Після відключення струму носій виймають з камери, висушують і проявляють.

#### ЕЛЕКТРОФОРЕЗ У ТРУБКАХ З ПОЛІАКРИЛАМІДНИМ ГЕЛЕМ

При електрофорезі в трубках з поліакриламідним гелем стаціонарною фазою є гель, приготований із суміші акриламідну і *N,N'*-метиленабісакриламідну. Трубки з гелем готують з використанням трубок завдовжки 7.5 см і внутрішнім діаметром 0.5 см.

**Прилад.** Складається з двох резервуарів для буферного розчину, виготовлених з підходячого матеріалу, наприклад, полі(метил метакрилату), і встановлених вертикально один над одним. Кожний резервуар обладнаний платиновим електродом. Електроди приєднані до джерела струму, що дозволяє проводити випробування або при постійному струмі, або при постійній напрузі. В основі верхнього резервуара є ряд тримачів, рівновіддалених від електрода.

**Методика.** Звичайно розчини дегазують до початку полімеризації і гелі використовують відразу після приготування. Готують суміш компонентів, як описано, заливають у відповідні скляні трубки, які закупорені знизу, до однакового рівня і близько 1 см від верхнього краю, уникаючи попадань бульбашок повітря в трубки. На суміш гелю нашаровують шар *води Р*, щоб виключити попадання повітря, і залишають для полімеризації. Гелеутворення звичайно відбувається протягом близько 30 хв і завершується, коли з'являється чіткий поділ поверхонь гелю і водного шару. Водний шар видаляють. Нижній резервуар наповнюють зазначеним буферним розчином. Трубки розкупорюють і встановлюють в тримачі верхнього резервуара так, щоб дно трубок було занурене в буферний розчин нижнього резервуара. Трубки обережно наповнюють зазначеним буферним розчином. Готують випробу-

вані зразки і зразки порівняння, що містять зазначений маркерний барвник, і ущільнюють їх за допомогою розчинення в них, наприклад, *сахарози Р*. Приготовані зразки нашаровують на поверхню гелю, використовуючи для кожного зразка окрему трубку. Верхній резервуар наповнюють тим самим буферним розчином, електроди підключають до джерела струму і запускають процес електрофорезу за зазначених умов: температурі, постійних напрузі або струмі. Джерело струму вимикають, коли маркерний барвник майже переходить у нижній резервуар. Кожну трубку відразу виймають з приладу і витягають гель. Локалізують положення смуг на електрофореграмі, як зазначено.

#### ЕЛЕКТРОФОРЕЗ З НАТРІЮ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТОМ У ПОЛІАКРИЛАМІДНОМУ ГЕЛІ (ДСН-ПАГ)

**Галузь застосування.** Електрофорез у поліакриламідному гелі застосовується для якісної ідентифікації білків у біологічних препаратах, контролю їхньої чистоти і кількісних визначень.

**Мета.** Аналітичний гель-електрофорез — метод, що дозволяє ідентифікувати й оцінювати гомогенність білків у фармацевтичних препаратах. Метод звичайно використовується для визначення молекулярних мас білкових субодиниць і субодиничного складу очищених білків.

На ринку є різноманітний асортимент готових до використання гелів і реактивів, що можуть бути використані замість описаних у даній статті, якщо одержуються еквівалентні результати і виконуються вимоги розділу "Валідація випробування", наведеного нижче.

#### ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІАКРИЛАМІДНИХ ГЕЛІВ

Ситові властивості поліакриламідних гелів обумовлені тривимірною сіткою гелю, що утворюється біфункціональним бісакриламідом, поперечно зв'язаним (зшитим) із сусідніми акриламідними ланцюгами. Процес полімеризації каталізується вільно-радикальною системою, що складається з амонію персульфату та тетраметилетилендіаміну.

При збільшенні концентрації акриламідну в гелі зменшується ефективний розмір пор. Ефективний розмір пор гелю операційно визначається ситовими властивостями, тобто, тим опором, що докладається при міграції макромолекул. Визначені допустимі межі вмісту акриламідну в гелі. При високих концентраціях акриламідну гелі частіше ламаються і є важкими в обробці. Оскільки розмір пор гелю зменшується, зменшується швидкість міграції білка через гель. Регулюючи розмір пор гелю, змінюючи концентрацію акриламідну, можна оптимізувати умови поділу випробовуваного білкового продукту. Отже, даний гель характеризується вмістом та масовим співвідношенням акриламідну і бісакриламідну.

Крім складу гелю важливим компонентом електрофоретичної рухливості є структура білка. У разі визна-

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

чення білків, електрофоретична рухливість залежить від значення  $pK$  заряджених груп і розміру молекули. На це впливають тип, концентрація і  $pH$  буфера, температура і сила електричного поля, а також природа матеріалу носія.

### ДЕНАТУРУЮЧИЙ ЕЛЕКТРОФОРЕЗ У ПОЛІАКРИЛАМІДНОМУ ГЕЛІ

Даний метод являє приклад аналізу мономерних поліпептидів з молекулярною масою в області від 14 000 дальтон до 100 000 дальтон. Можливе розширення меж молекулярних мас (наприклад, шляхом використання градієнтних гелів, особливо буферною системою), але методики аналізу таких поліпептидів не обговорюються в даній статті.

Денатуруючий електрофорез у поліакриламідному гелі з використанням натрію додецилсульфату (ДСН-ПАГ; SDS-PAGE) є найбільш загальним методом електрофорезу, який використовується для оцінки якості білкових лікарських засобів і описаний нижче як приклад зазначеного методу. Звичайно, аналітичний електрофорез білків проводять у поліакриламідних гелях в умовах, що забезпечують дисоціацію білків на окремі поліпептидні субодиниці, що мінімізують їхню агрегацію. Найчастіше до нанесення на гель білки піддають дисоціації, нагріваючи їх з сильним аніонним детергентом — ДСН. Денатуровані поліпептиди зв'язуються з ДСН, перетворюючись у негативно заряджені частки з постійним відношенням маси до заряду, незалежно від типу білка. Оскільки кількість зв'язаного ДСН майже завжди пропорційна молекулярній масі поліпептиду і не залежить від його послідовності, ДСН-поліпептидні комплекси мігрують у поліакриламідному гелі зі швидкістю, що залежить від розміру поліпептиду.

Електрофоретична рухливість одержаних детергент-поліпептидних комплексів знаходиться в такому самому функціональному взаємозв'язку з їх молекулярними масами. Міграція ДСН-комплексів відбувається в напрямку до анода прогнозовано: комплекси з низькими молекулярними масами рухаються швидше за високмолекулярні. Отже, молекулярна маса білка може бути визначена калібруванням ДСН-ПАГ, і наявність одиначної смуги в гелі є критерієм чистоти білка.

Однак модифікації поліпептидного ланцюга, наприклад, *N*- або *O*-зв'язаним глікозилюванням, призводять до значної зміни середньої молекулярної маси білка, тому що ДСН не зв'язується з карбогідратним компонентом так, як з поліпептидним. У цьому разі постійне відношення заряду до молекулярної маси не зберігається. Середня молекулярна маса білків, підданих посттрансляційній модифікації, не є справжнім відображенням маси поліпептидного ланцюга.

### ВІДНОВЛЮВАЛЬНІ УМОВИ

Склад і тривимірна структура білків часто підтримується присутністю дисульфідних зв'язків. Метою ДСН-ПАГ випробування у відновлювальних умовах є

руйнування структури білка відновленням дисульфідних зв'язків. Повна денатурація і дисоціація білків обробкою 2-меркаптоетанолом або дитіотреїтолом (ДТТ) призводить до розгортання поліпептидного ланцюга і подальшого комплексоутворення з ДСН. За цих умов молекулярну масу поліпептидних субодиниць можна розрахувати лінійною регресією у присутності відповідного стандарту молекулярних мас.

### НЕ ВІДНОВЛЮВАЛЬНІ УМОВИ

Для ряду випробувань повна дисоціація білка на субодиничні пептиди не бажана. За відсутності відновлювальних агентів, таких як 2-меркаптоетанол або ДТТ, дисульфідні ковалентні зв'язки залишаються недоторканими, зберігаючи олігомерну форму білка. Олігомерні ДСН-білок комплекси мігрують повільніше, ніж їх ДСН-поліпептидні субодиниці. Крім того, невідновлені білки не можуть бути цілком насичені ДСН і, отже, не можуть зв'язувати детергент з постійним співвідношенням мас. Це робить молекулярно-масове визначення цих молекул за допомогою ДСН-ПАГ непрямим у порівнянні з аналізом цілком денатурованих поліпептидів, тому що необхідна наявність стандартів, що мають ідентичну з випробовуваним невідомим білком конфігурацію для адекватного порівняння. Проте прояв однієї смуги в такому гелі є критерієм чистоти білка.

### ВЛАСТИВОСТІ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ В ГЕЛІ З ПЕРЕРИВЧАТОЮ БУФЕРНОЮ СИСТЕМОЮ

Найбільш поширений електрофоретичний метод дослідження складних білкових сумішей включає використання переривчастої буферної системи, що складається з двох окремих дотичних гелів: розв'язуючого або розділяючого (нижнього) гелю і концентруючого (верхнього) гелю. Два гелі відрізняються пористістю,  $pH$  та іонною силою. Крім того, використовуються різні за рухливістю іони в гелі й електродних буферах. Буферна переривчастість призводить до концентрації великого об'єму зразків у концентруючому гелі і до поліпшення їх розподілу. При проходженні струму через випробовуваний розчин падає напруга, що вносить білки в концентруючий гель. Іони гліцинату з електродного буфера рухаються за білками у концентруючий гель. Швидко утворюється область рухомої межі з високорухомими іонами хлориду попереду і відносно повільними іонами гліцинату позаду. Утворюється локалізований високовольтний градієнт між фронтами лідируючих і хвостових іонів, примушуючи ДСН-білок комплекси формувати тонкі зони (смуги) і мігрувати між фазами хлориду і гліцинату. У широких межах, незалежно від висоти нанесеного зразка, усі ДСН-білки конденсуються в дуже вузьку область і входять до розділювального гелю у вигляді чітко визначуваної, тонкої зони з високою густиною білка. Крупнопористий концентруючий гель не затримує міграцію більшості білків і, в основному, служить антиконвекторним середовищем.

На поверхні як концентруючого, так і розділювального гелів білки зустрічаються з різким зростанням ефекту гальмування внаслідок обмеженого розміру

пор розділювального гелю. Одночасно рух білків розділювального гелю продовжує сповільнюватися внаслідок ситових властивостей матрикса. Іони гліцинату доганяють білки, що потім пересуваються у просторі з постійним рН, утвореним трис(гідроксиметил)амінометаном і гліцином. Молекулярно-ситові властивості фази призводять до поділу ДСН-поліпептидних комплексів за їх молекулярними масами.

### ПРИГОТУВАННЯ ВЕРТИКАЛЬНИХ ПЕРЕРИВЧАСТО-БУФЕРНИХ ДСН-ПОЛІАКРИЛАМІДНИХ ГЕЛІВ

**Складання касети, що формує гель.** Дві скляні пластинки (наприклад, розміром 10 см × 8 см), політетрафторетиленовий гребінець, дві прокладки і гумові силіконові трубки (наприклад, діаметром 0.6 мм та завдовжки 35 см) мийуть із м'яким детергентом і споліскують водою. Усе зазначене сушать паперовим рушником або тканиною. Прокладки і трубки змазують несиліконовим мастилом. Прокладки укладають вздовж двох коротких сторін скляних пластин на відстані 2 мм від їх країв і 2 мм від довгої сторони, що відповідає дну гелю. Використовуючи одну прокладку як основу, починають укладати трубку. Обережно просовують трубку до низу прокладки і протягують вздовж довгої сторони скляної пластинки. Притримуючи трубку уздовж довгої сторони пластинки, укладають трубку по короткій стороні скляної пластинки, використовуючи прокладку як спрямовуючу. Накривають іншою скляною пластинкою, щільно притискуючи касету руками. Встановлюють два затискачі на кожні дві короткі сторони касети. Обережно встановлюють чотири затискачі на довгу сторону касети гелю, формуючи дно касети. Слід впевнитися, що трубка проходить вздовж краю скляної пластинки і ніде не видавлена при розміщенні затискачів. Касета готова до заливання гелю.

**Приготування гелю.** У разі переривчастого буферного ДСН-поліакриламідного гелю рекомендується залити розділювальний гель, дочекатися його полімеризації і потім залити концентруючий гель, оскільки гелі відрізняються вмістом акриламіду-бісакриламіду, буфером і рН.

**Приготування розділювального гелю.** У конічній колбі готують підхожий об'єм розчину з необхідною концентрацією акриламіду для формування гелю, використовуючи значення, наведені у Табл. 2.2.31.-1. Компоненти змішують у зазначеній послідовності. Якщо необхідно, перед додаванням розчину амонію персульфату і тетраметилетилендіаміну (ТЕМЕД) розчин фільтрують під вакуумом крізь ацетатцелюлозну мембрану (діаметр пор 0.45 мкм); розчин витримують під вакуумом, збовтуючи фільтраційний пристрій до припинення утворення в розчині бульбашок. Додають відповідні кількості розчину амонію персульфату і ТЕМЕД, як зазначено в Табл. 2.2.31.-1, збовтують і відразу заливають у щілину між двома скляними пластинками касети. Залишають достатнє місце для формувального гелю (до довжини зубця гребеня додають 1 см). Використовуючи загострену скляну піпетку, обережно нашаровують насичений водою розчин ізо-

бутанолу. Гель витримують у вертикальному положенні при кімнатній температурі до полімеризації.

**Приготування концентруючого гелю.** Після завершення полімеризації (близько 30 хв) зливають ізобутанол і промивають верхню поверхню гелю кілька разів водою для видалення нанесеного ізобутанолу та будь-яких неполімеризованих залишків акриламіду. Видаляють якомога більше рідини з поверхні гелю і потім залишки води промокають кінчиком паперової серветки.

У конічній колбі готують відповідний об'єм концентруючого гелю з необхідною концентрацією акриламіду, використовуючи значення, наведені у Табл. 2.2.31.-2. Компоненти змішують у зазначеній послідовності. Якщо необхідно, перед додаванням розчину амонію персульфату і ТЕМЕД розчин фільтрують під вакуумом крізь ацетатцелюлозну мембрану (діаметр пор 0.45 мкм); розчин витримують під вакуумом, збовтуючи фільтраційний пристрій до припинення утворення в розчині бульбашок. Додають відповідну кількість розчину амонію персульфату і ТЕМЕД, як зазначено в Табл. 2.2.31.-2, збовтують (струшують обертальними рухами) і відразу заливають у щілину між двома скляними пластинками касети прямо на поверхню полімеризованого розділювального гелю. У розчин концентруючого гелю відразу укладають чистий політетрафторетиленовий гребінець, уникаючи появи повітряних бульбашок. Додають ще розчин концентруючого гелю до повного заповнення простору гребінця. Гель витримують у вертикальному положенні при кімнатній температурі до полімеризації.

**Складання електрофоретичного приладу та проведення електрофоретичного розподілу.** Після завершення полімеризації (близько 30 хв) обережно видаляють політетрафторетиленовий гребінець. Відразу споліскують стінки водою або *буферним робочим розчином для електрофорезу в системі ДСН-ПАГ Р* для видалення залишків неполімеризованого акриламіду. Якщо необхідно, поправляють зубець концентруючого гелю тупою гіподермічною голкою, надітою на шприц. Видаляють затискачі з однієї короткої сторони, обережно висмикуючи трубку. Аналогічно видаляють затискачі з другої короткої сторони. Потім видаляють трубку із дна гелю. Поміщають гель у електрофоретичний прилад. Верхній і нижній резервуари наповнюють буфером для електрофорезу. Видаляють усі бульбашки, що утворюються на поверхні гелю між двома скляними пластинками. Це найкраще робиться за допомогою тупої голки, надітої на шприц. Не слід проводити попередній електрофорез до нанесення зразків, тому що це призведе до порушення переривчастості буферної системи. Перед нанесенням зразків обережно споліскують щілину *буферним робочим розчином для електрофорезу в системі ДСН-ПАГ Р*. Готують випробовувані розчини і розчини порівняння в рекомендованому буфері для зразків і обробляють, як зазначено в окремій статті. Наносять відповідну кількість кожного розчину в кишеньки концентруючого гелю. Починають електрофорез в умовах, зазначених в інструкції до приладу. Виробники ДСН-ПАГ приладів можуть постачати гелі різних розмірів і товщини. Для

*Приготування розділювального гелю*

Компоненти розчину	Об'єми компонента (мл) на 1 касету гелю місткістю							
	5 мл	10 мл	15 мл	20 мл	25 мл	30 мл	40 мл	50 мл
<b>6 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	2.6	5.3	7.9	10.6	13.2	15.9	21.2	26.5
Розчин акриламід (1)	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.004	0.008	0.012	0.016	0.02	0.024	0.032	0.04
<b>8 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	2.3	4.6	6.9	9.3	11.5	13.9	18.5	23.2
Розчин акриламід (1)	1.3	2.7	4.0	5.3	6.7	8.0	10.7	13.3
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.003	0.006	0.009	0.012	0.015	0.018	0.024	0.03
<b>10 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	1.9	4.0	5.9	7.9	9.9	11.9	15.9	19.8
Розчин акриламід (1)	1.7	3.3	5.0	6.7	8.3	10.0	13.3	16.7
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
<b>12 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	1.6	3.3	4.9	6.6	8.2	9.9	13.2	16.5
Розчин акриламід (1)	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	16.0	20.0
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
<b>14 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	1.4	2.7	3.9	5.3	6.6	8.0	10.6	13.8
Розчин акриламід (1)	2.3	4.6	7.0	9.3	11.6	13.9	18.6	23.2
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.2	2.5	3.6	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02
<b>15 % акриламід</b>								
<i>Вода Р</i>	1.1	2.3	3.4	4.5	5.7	6.9	9.2	11.5
Розчин акриламід (1)	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	20.0	25.0
1.5 М Трис (рН 8.8) (2)	1.3	2.5	3.8	5.0	6.3	7.5	10.0	12.5
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
ТЕМЕД (5)	0.002	0.004	0.006	0.008	0.01	0.012	0.016	0.02

(1) Розчин акриламід: 30 % розчин акриламід/бісакриламід (29:1) Р.

(2) 1.5 М Трис (рН 8.8): 1.5 М буферний розчин трис-гідрохлориду рН 8.8 Р.

(3) Розчин 100 г/л ДСН: розчин 100г/л натрію додецилсульфату Р.

(4) Розчин 100 г/л АПС: розчин 100 г/л амонію персульфату Р. Амонію персульфат доставляє вільні радикали, що прискорюють полімеризацію акриламід і бісакриламід. Оскільки розчин амонію персульфату повільно розпадається, слід готувати свіжі розчини щотижня.

(5) ТЕМЕД: тетраметилетилендіамін Р.

## Приготування концентруючого гелю

Компоненти розчину	Об'єми компонента (мл) на 1 касету гелю місткістю							
	1 мл	2 мл	3 мл	4 мл	5 мл	6 мл	8 мл	10 мл
Вода Р	0.68	1.4	2.1	2.7	3.4	4.1	5.5	6.8
Розчин акриламід (1)	0.17	0.33	0.5	0.67	0.83	1.0	1.3	1.7
1.0 М Трис (рН 6.8) (2)	0.13	0.25	0.38	0.5	0.63	0.75	1.0	1.25
Розчин 100 г/л ДСН (3)	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
Розчин 100 г/л АПС (4)	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.1
ТЕМЕД (5)	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.008	0.01

(1) Розчин акриламід: 30 % розчин акриламід/бісакриламід (29:1) Р.

(2) 1.0 М Трис (рН 6.8): 1 М буферний розчин трис-гідрохлориду рН 6.8 Р.

(3) Розчин 100 г/л ДСН : розчин 100г/л натрію додецилсульфату Р.

(4) Розчин 100 г/л АПС: розчин 100 г/л амонію персульфату Р. Амонію персульфат доставляє вільні радикали, що прискорюють полімеризацію акриламід і бісакриламід. Оскільки розчин амонію персульфату повільно розпадається, слід готувати свіжі розчини щотижня.

(5) ТЕМЕД: тетраметилетилендіамін Р.

одержання оптимального розділення треба підбирати час проведення електрофорезу, а також силу струму/напруги згідно з описом виробника приладів.

Слід впевнитись, що забарвлений фронт входить до розділювального гелю. Коли барвник доходить до нижнього кінця гелю, електрофорез зупиняють. Касету гелю витягають з приладу і відокремлюють скляні пластинки. Витягають прокладки, відрізають, викидають концентруючий гель і забарвлюють одержаний гель.

### ВИЗНАЧЕННЯ БІЛКІВ У ГЕЛЯХ

Найбільш широко застосовується метод забарвлювання білків барвником Кумасі, що дозволяє визначати від 1 мкг до 10 мкг білка в одній смузі. Забарвлювання сріблом — найбільш чутливий метод для забарвлювання білків у гелях, при цьому визначаються смуги, що містять від 10 нг до 100 нг білка.

Усі стадії забарвлювання гелю проводять при кімнатній температурі, обережно струшуючи (наприклад, на платформі шейкера) у підходящому посуді. При забарвлюванні гелів слід надягати рукавички, тому що на гелі залишаються відбитки пальців.

**Фарбування Кумасі.** Гель занурюють у великий надлишок розчину Кумасі фарбувального Р, витримують протягом не менше 1 год. Потім зливають розчин для забарвлювання.

Гель знебарвлюють великим надлишком знебарвлюючого розчину Р. Знебарвлюючий розчин міняють кілька разів до чіткого прояву білкових смуг на прозорому тлі. Чим ретельніше знебарвлюють гель, тим меншу кількість білків можна знайти цим методом. Знебарвлення можна прискорити використанням кількох грамів аніонообмінної смоли або маленької губки, змоченої знебарвлюючим розчином Р.

**ПРИМІТКА.** Кислотно-спиртові розчини, що використовуються в зазначених методиках, не повністю фіксують білки в гелі. Це може призвести до втрати деяких низькомолекулярних білків у процесі забарвлювання і знебарвлення тонких гелів. Стійка фіксація забезпечується витриманням гелю в суміші трихлороцтова кислота Р - метанол Р - вода Р (1:4:5) протягом 1 год перед зануренням гелю в розчин Кумасі фарбувального Р.

**Забарвлювання сріблом.** Гель занурюють у великий надлишок фіксуючого розчину Р і витримують протягом 1 год. Фіксуючий розчин зливають, гель заливають свіжим фіксуючим розчином і витримують протягом не менше 1 год і, якщо можливо, залишають на ніч. Фіксуючий розчин зливають і гель промивають великим надлишком води Р протягом 1 год. Потім гель витримують у розчині 1 % (об/об) глутарового альдегіду Р протягом 15 хв, двічі промивають великим надлишком води Р, щоразу протягом 15 хв, занурюють у свіжоприготований реактив срібла нітрату Р і витримують протягом 15 хв у темному місці. Потім тричі промивають великим надлишком води Р, щоразу протягом 5 хв. Гель витримують у розчині проявника Р близько 1 хв до достатнього забарвлення. Проявлення припиняють, інкубуючи гель у блокувальному розчині Р протягом 15 хв. Споліскують гель водою Р.

### ВИСУШУВАННЯ ЗАБАРВЛЕНИХ ДСН-ПОЛІАКРИЛАМІДНИХ ГЕЛІВ

В залежності від використаного методу забарвлювання гелі висушують по-різному. Кумасі-забарвлені гелі після стадії знебарвлення витримують у розчині 100 г/л гліцерину Р протягом не менше 2 год (можливе інкубування на ніч). При забарвлюванні сріблом на кінцевій стадії споліскування витримують гель у розчині 20 г/л гліцерину Р протягом 5 хв.

Два листи пористої целюлозної плівки занурюють у воду Р і витримують протягом від 5 хв до 10 хв. Один з

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

листів поміщають на рамку висушування, обережно кладуть на нього гель, видаляють повітряні бульбашки і нашаровують кілька мілілітрів *води Р* навколо країв гелю, накривають другим листом, видаляють бульбашки повітря і завершують складання рамки висушування. Рамку поміщають у сушарку та залишають при кімнатній температурі до висушування гелю.

### ВИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ

Молекулярну масу білків визначають, порівнюючи їх рухливість з кількома маркерними білками з відомими молекулярними масами. Є попередньо змішані суміші білків з відомими молекулярними масами для рівномірного забарвлювання та калібрування гелів. Вони доступні в різному інтервалі молекулярних мас. Концентровані вихідні розчини білків з відомою молекулярною масою розводять відповідним буферним розчином для зразків і наносять на той самий гель, що і випробовуваний білок.

Відразу після проведення електрофорезу відзначають електрофоретичний фронт барвника бромфенолового синього. Це можна зробити нанесенням насічки на краї гелю або введенням голки, змоченої індигокарміном на фронті барвника. Після забарвлення вимірюють відстані міграції кожної білкової смуги (маркерів і невідомих) від краю розділювального гелю. Відстань міграції кожного білка поділяють на відстань, яку пройшов супровідний барвник. Одержані відстані міграції називаються відносними рухливостями білків (відносно до фронту барвника) і умовно позначаються  $R_f$ . Будують криву залежності логарифма відносних молекулярних мас ( $M.M$ ) білкових стандартів від умовно позначених значень  $R_f$ . Звичайно крива злегка сигмоїдна. Невідомі молекулярні маси визначають методом лінійної регресії інтерполяцією кривої залежності  $\log M.M$  від  $R_f$ , якщо значення, одержані для невідомих зразків, розташовані на лінійній частині кривої.

### ВАЛІДАЦІЯ ВИПРОБУВАННЯ

Результати випробування вважаються вірогідними, якщо маркери молекулярних мас розподілені уздовж 80 % довжини гелю і по всій області необхідного поділу (тобто області, що покриває зразок та його дімери або зразок і супровідні домішки), розділення відповідних білкових смуг проявляє лінійну залежність від логарифма молекулярної маси і  $R_f$ . Додаткові вимоги до валідації по відношенню до випробовуваних розчинів зазначаються в окремій статті.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК

Якщо в окремій статті зазначають граничний вміст домішки, у випробуванні слід використовувати розчин порівняння відповідного розведення. Наприклад, якщо граничний вміст домішки становить 5 %, слід використовувати розчин порівняння, розведений по відношенню до випробовуваного розчину у співвідношенні 1:20. На електрофореграмі випробовуваного розчину жодна домішка (жодна смуга, крім основної)

не має бути інтенсивнішою за основну смугу на електрофореграмі розчину порівняння.

Для валідованої методики вміст домішок може визначатися методом внутрішньої нормалізації по відношенню до основної смуги з використанням інтегруючого денситометра. При валідації методики необхідно підтвердити лінійність відгуків.

N

Заряджені частки мігрують до електрода протилежної полярності, а молекули з позитивним і негативним зарядом рухаються в напрямку їх сумарного заряду. Швидкість міграції прямо пропорційна сумарному заряду частки і обернено пропорційна її розміру, тобто молекулярній масі.

Електрофоретична рухливість є величиною, характерною для даної речовини. Розрізняють абсолютну і відносну електрофоретичну рухливість. Абсолютна електрофоретична рухливість вимірюється в сантиметрах на секунду під впливом градієнта потенціалу 1 В на 1 см. Відносна електрофоретична рухливість є відношення рухливості випробовуваної речовини до рухливості іншої речовини, взятої за стандарт.

Існує два різних методи електрофорезу: фронтальний і зональний. Фронтальний електрофорез проводять у вільному незакріпленому середовищі, і він є єдиним способом прямого визначення абсолютної електрофоретичної рухливості.

### 2.2.33. СПЕКТРОМЕТРІЯ ЯДЕРНОГО МАГНІТНОГО РЕЗОНАНСУ

Спектрометрія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) заснована на існуванні постійного магнітного моменту ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ . У зовнішньому магнітному полі (основне поле) такі ядра набувають цілком визначеної орієнтації по відношенню до напрямку цього поля; орієнтація вектора магнітного моменту атома відповідає визначеним рівням енергії. При заданій напруженості поля переходить між сусідніми енергетичними рівнями відбуваються внаслідок поглинання електромагнітного випромінювання характеристичних довжин хвиль у діапазоні радіочастот.

Відповідні частоти можуть бути знайдені або шляхом послідовного пошуку резонансних станів (безперервна спектрометрія), або шляхом одночасного збудження всіх можливих переходів багаточастотним імпульсом із наступною комп'ютерною обробкою спаду вільної індукції випромінювання, що висилається системою при поверненні в основний стан (імпульсна спектрометрія).

Спектр *протонного* магнітного резонансу являє собою набір сигналів, що відповідають протонам і характеризують їх ядерне й електронне оточення в молекулі. Зрушення за частотою даного сигналу стосовно сигналу стандартної речовини називається хімічним зрушенням ( $\delta$ ) і виражається в мільйонних частках (ppm); хімічне зрушення характеризує протон у залежності від його електронного оточення. Сигнали часто розщеплюються на групи споріднених піків, які назива-



ються дуплетами, триплетами, квартетами, мультиплетами. Це зумовлено присутністю постійного магнітного поля, породжуваного сусідніми ядрами, особливо інших протонів, розташованих у радіусі двох-п'ятивалентних зв'язків. Інтенсивність сигналу, що визначається як площа під відповідною кривою, пропорційна числу еквівалентних протонів.

**Прилад.** ЯМР-спектрометр для спектроскопії безперервної дії складається з магніту, низькочастотного генератора розгортки, тримача зразка, радіочастотних випромінювача й приймача, реєструючого пристрою й електронного інтегратора. Імпульсний спектрометр обладнується крім цього імпульсним випромінювачем і комп'ютером для збирання, збереження і математичного перетворення даних до спектра звичайного виду.

Використовуються ЯМР-спектрометри, які працюють при частоті не менше 60 МГц для  $^1\text{H}$ . Якщо немає спеціальних зазначень, керуються інструкцією виробника. Перш ніж проводити реєстрацію спектра, необхідно переконатися, що:

1. Розрізнення дорівнює не більше 0.5 Гц; для цього вимірюють при підходящому масштабі шкали ширину піка на половині висоти;

або смугу при  $\delta$  7.33 ppm або  $\delta$  7.51 ppm симетричного мультиплету *дихлорбензолу Р у дейтерованому ацетоні Р* (20 % об/об);

або смуги при  $\delta$  0.00 ppm розчину 5 % (об/об) *тетраметилсилану Р у дейтерованому хлороформі Р*.

2. Відношення сигнал/шум ( $S/N$ ), виміряне в діапазоні від  $\delta$  2 ppm до  $\delta$  5 ppm для спектра розчину 1 % (об/об) *етилбензолу Р в дейтерованому хлороформі Р* складає як мінімум 25:1. Це відношення обчислюється як середнє з п'яти послідовних вимірів за формулою:

$$S/N = 2.5 \frac{A}{H} ,$$

де:

$A$  — амплітуда, у міліметрах, найбільшого з піків метиленового квартету етилбензолу з центром при  $\delta$  2.65 ppm. Амплітуду вимірюють від базової лінії, що будується від центра області шуму з будь-якої з сторін квартету на відстані як мінімум 1 ppm від його центра;

$H$  — повна амплітуда шуму базової лінії, у міліметрах, між  $\delta$  4 ppm і  $\delta$  5 ppm.

3. Амплітуда бічних смуг, обумовлених обертанням, не перевищує 2 % висоти піка зразка при відповідній даному спектрометру швидкості обертання ампули зі зразком;

4. При проведенні кількісних вимірювань перевіряють відтворюваність відкликів інтегратора, використовуючи розчин 5 % (об/об) *етилбензолу Р у дейтерованому хлороформі Р*. Проводять п'ять вимірювань для протонів етильних груп і обчислюють середнє значення. Жоден із результатів вимірювань не має відрізнятися від середнього більше як на 2.5 %.

**Методика.** Випробовуваний зразок розчиняють, як зазначено в окремій статті, і фільтрують; розчин має бути прозорим. Для визначення хімічного зрушення використовують внутрішній стандарт. Якщо немає інших зазначень, як внутрішній стандарт використовують або розчин (від 0.5 % (об/об) до 1.0 % (об/об)) *тетраметилсилану Р* (ТМС) у дейтерованих органічних розчинниках, або розчин від 5 г/л до 10 г/л *натрію тетрадейтеродиметилсилпентаноату Р в дейтерію оксиді Р*. Добирають необхідну кількість і проводять реєстрацію спектра.

## СПЕКТРОСКОПІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ДІЇ

Прилад настроюють на роботу настільки близько до моди чистого поглинання, наскільки це можливо, використовуючи таке радіочастотне настроювання, що дозволяє уникнути насичення сигналів. Чутливість спектрометра регулюють таким чином, щоб найбільший із піків у спектрі випробовуваної речовини займав практично всю шкалу реєструючого пристрою і щоб сигнал внутрішнього стандарту відповідав хімічному зрушенню  $\delta$  0.00 ppm. Реєструють спектр у зазначеній області при швидкості розгортки не більше 2 Гц/с, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Знімають інтегральний спектр у тій самій області при підходящій швидкості розгортки в залежності від використовуваного спектрометра. Кількісні вимірювання проводяться так, як зазначено в окремій статті.

## ІМПУЛЬСНА СПЕКТРОМЕТРІЯ

Параметри спектрометра, наприклад, кут повороту, амплітуда імпульсу, інтервал між імпульсами, спектральна ширина, число експериментальних точок (розрізнення) і швидкість надходження даних у комп'ютер, задаються відповідно до інструкції виробника приладу, і необхідне число разів реєструється спад вільної індукції. Після математичної комп'ютерної обробки даних регулятор фази устанавлюють таким чином, щоб одержати по можливості чистий спектр поглинання, і калібрують спектр по відношенню резонансної частоти хімічного зрушення внутрішнього стандарту. Спектр, що зберігається в комп'ютері, виводять на підходящій пристрій і у разі кількісних вимірювань обчислюють інтеграл з урахуванням можливостей приладу.

### 2.2.34. ТЕРМОГРАВІМЕТРІЯ

Термічний аналіз об'єднує групу методів, за допомогою яких визначається залежність різних фізичних властивостей речовин від температури. Звичайно в більшості використовуваних методів визначають зміну енергії або маси випробовуваного зразка.

Термогравіметрія являє собою метод, за допомогою якого реєструють зміну маси випробовуваного зразка від програмованої зміни температури.

**Прилад.** Основними складовими частинами приладу є: пристрій для нагрівання або охолодження речовини відповідно до заданої температурної програми, комір-

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

ка для зразка з контрольованою атмосферою, електроваги та реєструючий пристрій. До приладу може бути приєднаний пристрій для аналізу летких речовин.

**Перевірка температурної шкали.** Перевірку температурної шкали проводять відповідно до інструкції виробника із використанням нікелю або іншого підходячого матеріалу.

**Калібрування вагів.** Підхожу кількість ФСЗ кальцію оксалату моногідрату поміщають у контейнер і реєструють його масу. Починають нагрівання зразка із програмованою зміною температури відповідно до інструкції виробника. Термогравіметричну криву реєструють у вигляді графіка: показання температури відкладається по осі абсцис зі зростанням значень зліва направо; показання маси відкладається по осі ординат зі зростанням значень знизу вгору. При температурі близько 230 °С підвищення температури припиняють. На графіку вимірюють відстань між початковим і кінцевим плато, що відповідає зміні маси зразка. Знайдену величину зіставляють із величиною, зазначеною в маркуванні кальцію оксалату моногідрату ФСЗ.

**Методика.** Зміну маси випробовуваного зразка визначають аналогічно в умовах, зазначених в окремій статті. Втрату в масі випробовуваного зразка визначають, вимірюючи відстань між початковим і кінцевим плато на термогравіметричній кривій. Втрату в масі виражають у відсотках (м/м).

За регулярного використання приладу періодично проводять калібрування та перевірку температурної шкали.

N

Термічний аналіз заснований на визначенні різних фізико-хімічних властивостей речовини в залежності від температури.

Характерною особливістю термічних методів аналізу є їхня універсальність. Інструментальні методи термічного аналізу надають інформацію про кристалічну структуру, температуру кипіння, здатність до сублімації, дегідратації, твердофазні взаємодії. Ця інформація може бути використана для ідентифікації, визначення чистоти, вологості та стабільності речовин, кількісного визначення термічно нестійких речовин, установлення наявності поліморфних форм, для характеристики сумісності субстанцій і допоміжних речовин у лікарських формах, вибору упаковки та контролю якості.

Розрізняють термогравіметрію, термометричне титрування, диференціальний термічний аналіз, диференціальну сканувальну калориметрію, дериватографію, термомікроскопію та ін.

Термічні методи аналізу, як правило, не вимагають великих кількостей речовин і нетривалі за часом виконання. Зокрема визначення втрати в масі при висушуванні методом *термогравіметрії* включають в окремі статті на дорогі субстанції. В окремих статтях слід зазначати параметри, необхідні для коректного відтво-

рення методики, наприклад: швидкість і температуру нагрівання, інертний газ і швидкість його потоку та ін.

*Прилад.* Прилад для *термогравіметричного аналізу* може бути споряджений різноманітними приставками, такими як автоподавач зразків, контролер газових потоків та інтерфейси для підключення ІЧ- або мас-спектрометра.

*Диференціальний термічний аналіз* заснований на реєстрації вимірювання енергії в залежності від температури. Різновид диференціального термічного аналізу — *диференціальну сканувальну калориметрію* в комплексі з іншими фізико-хімічними методами використовують для оцінки якості стандартних зразків лікарських речовин, що відрізняються високим ступенем чистоти.

*Дериватографія* дає можливість одночасного використання термогравіметрії та диференціального термічного аналізу. Одночасна реєстрація зміни маси зразка і процесів, що супроводжуються виділенням або поглинанням тепла, дозволяє істотно розширити застосовність цих двох методів.

### 2.2.36. ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ІОНСЕЛЕКТИВНИХ ЕЛЕКТРОДІВ

Теоретично потенціал  $E$  іонселективного електрода змінюється лінійно від логарифма активності  $a_i$  даного іона, що виражається рівнянням Нернста:

$$E = E_0 + 2.303 \frac{RT}{z_i F} \log a_i ,$$

де:

$E_0$  — стандартний електродний потенціал використовуваного електрода;

$R$  — універсальна газова стала;

$T$  — абсолютна температура;

$F$  — число Фарадея;

$z_i$  — величина заряду іона, із зазначенням його знака.

При постійній іонній силі виконується таке рівняння:

$$E = E_0 + \frac{k}{z_i} \log fC_i ,$$

де:

$C_i$  — молярна концентрація іона;

$f$  — коефіцієнт активності ( $a_i = fC_i$ );

$$k = \frac{RT}{F}$$

Якщо:

$$E_0 + \frac{k}{z_i} \log f = E'_0 \quad \text{і} \quad S = \frac{k}{z_i} ,$$

де:

$S$  — крутість калібрувальної кривої електрода (крутість електродної функції),

то виконується таке рівняння:

$$E = E'_0 + S \log C_i$$

і для

$$-\log C_i = pC_i : E = E'_0 - S pC_i .$$

Потенціометричне визначення концентрації іона виконують шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома підходящими електродами, зануреними у випробовуваний розчин; індикаторний електрод є селективним по відношенню до аналізованого іона, інший є електродом порівняння.

**Прилад.** Використовують вольтметр, що дозволяє виконувати вимірювання з точністю 0.1 мілівольта, із вхідним опором як мінімум у 100 разів більшим за опір використовуваних електродів.

Іонселективні електроди — переважно електроди із кристалічною або некристалічною мембраною або з жорсткою матрицею (наприклад, скляні електроди) або електроди із зарядженими (позитивно або негативно) або з незарядженими рухливими носіями або сенсibilізовані електроди (субстрат-ензимні електроди, газ-індикаторні електроди). Електродом порівняння звичайно є хлорсрібний або каломельний електрод із підходящим рідинним з'єднанням (містком), що перешкоджає змішуванню розчинів.

**Методика.** Вимірювання виконують при сталій температурі з точністю  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ , урахувавши зміну крутості електродної функції електрода від температури (див. Табл. 2.2.36-1).

Таблиця 2.2.36.- 1

Значення  $k$  при різних температурах

Температура ( $^\circ\text{C}$ )	$k$
20	0.0582
25	0.0592
30	0.0602

Іонну силу  $i$ , якщо необхідно, рН випробовуваного розчину регулюють, використовуючи буферні розчини, зазначені в окремій статті; електрод занурюють у випробовуваний розчин, що повільно переміщується із постійною швидкістю, і домагаються сталості потенціалу.

Якщо електродну систему використовують часто, то регулярно перевіряють відтворюваність і стабільність відклику, лінійність калібрувальної кривої або розрахункового алгоритму в межах концентрацій випробовуваного розчину; якщо ні, то виконують перевірку перед кожною серією вимірювань.

Відклик електрода можна вважати лінійним, якщо крутість  $S$  калібрувальної кривої приблизно дорівнює  $k/z_i$  на одиницю  $pC_i$ .

### МЕТОД I (МЕТОД ПРЯМОГО КАЛІБРУВАННЯ)

Вимірюють послідовно не менше трьох разів потенціали не менше трьох розчинів порівняння згодом близьких за концентрацією до випробовуваного

розчину. Розраховують і потім будують калібрувальну криву у координатах: середнє значення потенціалу  $E$  — відповідне йому значення концентрації аналізованого іона, виражене як:  $-\log C_i$  або  $pC_i$ .

Готують випробовуваний розчин, як зазначено в окремій статті; вимірюють потенціал три рази і за середнім значенням потенціалу розраховують концентрацію аналізованого іона, використовуючи калібрувальну криву.

### МЕТОД II (МЕТОД БАГАТОРАЗОВИХ СТАНДАРТНИХ ДОБАВОК)

Готують випробовуваний розчин, як зазначено в окремій статті. Вимірюють рівноважний потенціал  $E_T$  в об'ємі  $V_T$  цього розчину з невідомою концентрацією  $C_T$  аналізованого іона. Не менше трьох разів послідовно до об'єму  $V_T$  випробовуваного розчину додають об'єм  $V_S$  розчину порівняння, незначний в порівнянні з  $V_T$  ( $V_S \leq 0.01 V_T$ ), із концентрацією  $C_S$ , значення якої знаходиться у межах лінійної частини калібрувальної кривої. Після кожного додавання вимірюють потенціал і розраховують різницю потенціалів  $\Delta E$  між виміряним потенціалом і  $E_T$ .  $\Delta E$  зв'язано з концентрацією аналізованого іона таким рівнянням:

$$\Delta E = S \log \left( 1 + \frac{C_S V_S}{C_T V_T} \right)$$

або

$$10^{\frac{\Delta E}{S}} = 1 + \frac{C_S V_S}{C_T V_T} ,$$

де:

$V_T$  — об'єм випробовуваного розчину,  
 $C_T$  — концентрація аналізованого іона у випробовуваному розчині,

$V_S$  — об'єм розчину порівняння, що додається,  
 $C_S$  — концентрація аналізованого іона в розчині порівняння,

$S$  — крутість електродної функції, установлена експериментально при сталій температурі шляхом вимірювання різниці потенціалів, одержаної із двома розчинами порівняння, концентрації яких відрізняються в 10 разів і розташовані в межах лінійної області калібрувальної кривої.

Будують криву  $10^{\frac{\Delta E}{S}}$  (вісь  $y$ ) відносно  $V_S$  (вісь  $x$ ) і екстраполюють одержану лінію до перетинання з віссю  $x$ . У точці перетинання концентрацію  $C_T$  аналізованого іона у випробовуваному розчині розраховують за рівнянням:

$$C_T = \frac{C_S V_S}{V_T} ,$$

при цьому величина  $V_S$  відповідає точці перетинання екстрапольованої прямої з віссю  $x$ .

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

### МЕТОД ІІІ (МЕТОД ОДНІЄЇ СТАНДАРТНОЇ ДОБАВКИ)

До об'єму  $V_T$  випробовуваного розчину, приготованого, як зазначено в окремій статті, додають об'єм  $V_S$  розчину порівняння, що містить таку кількість аналізованого іона, щоб відклик знаходився в лінійній частині калібрувальної кривої. Паралельно у тих самих умовах готують холостий розчин. Потенціали випробовуваного розчину і холостого розчину вимірюють не менше трьох разів перед додаванням і після додавання розчину порівняння. Розраховують концентрацію  $C_T$  аналізованого іона, використовуючи рівняння, з огляду на необхідність коригування для холостого розчину:

$$C_T = \frac{C_S V_S}{10^S (V_T + V_S) - V_T} \Delta E,$$

де:

$V_T$  — об'єм випробовуваного розчину або холостого розчину;

$C_T$  — концентрація аналізованого іона у випробовуваному розчині;

$V_S$  — доданий об'єм розчину порівняння;

$C_S$  — концентрація аналізованого іона в розчині порівняння;

$\Delta E$  — середнє значення різниці потенціалів, виміряних до і після внесення добавки  $V_S$ ;

$S$  — крутість електродної функції, встановлена експериментально при сталій температурі, шляхом вимірювання різниці потенціалів, одержаної з двома розчинами порівняння, концентрації яких відрізняються в 10 разів і розташовані в межах лінійної області калібрувальної кривої.

### 2.2.38. ПИТОМА ЕЛЕКТРОПРОВІДНІСТЬ

Питома електропровідність розчину ( $k$ ) — величина, зворотна питомому опору ( $\rho$ ). Питомий опір визначають як відношення напруженості електричного поля до густини струму. Опір  $R$  ( $\Omega$ ) провідника, що має площу перерізу  $S$  ( $\text{см}^2$ ) і довжину  $L$  ( $\text{см}$ ), обчислюють за формулою:

$$R = \rho \frac{L}{S}$$

Таким чином,

$$R = \frac{1}{k} \frac{L}{S} \quad \text{або} \quad k = \frac{1}{R} \frac{L}{S}$$

Одиниця питомої електропровідності в системі СІ — сименс на метр ( $\text{См} \cdot \text{м}^{-1}$ ). На практиці питому електропровідність розчинів виражають у сименсах на сантиметр ( $\text{См} \cdot \text{см}^{-1}$ ) або в мікросименсах на сантиметр ( $\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ ). Одиниця питомого опору в системі СІ — ом-метр ( $\text{Ом} \cdot \text{м}$ ). На практиці звичайно використовують

часткову одиницю — ом-сантиметр ( $\text{Ом} \cdot \text{см}$ ). Якщо немає інших зазначень в окремій статті, значення питомої електропровідності або питомого опору зазначають для температури  $20^\circ\text{C}$ .

### ПРИЛАД

Принцип роботи використовуваного приладу (кондуктометра або омметра) заснований на вимірі питомого опору стовпа рідини між електродами імерсійного вимірювального пристрою (електропровідної комірки). Щоб уникнути поляризації електродів, використовують змінний струм. Прилад постачають температурним компенсатором або прецизійним термометром.

Вимірювальна комірка містить два платинових електроди, покритих платиновою черню; електроди із площею поверхні  $S$  розташовуються паралельно один до одного на відстані  $L$ . Звичайно, обидва електроди захищені скляною трубкою, що забезпечує хороший іонний обмін між розчином і електродами.

Сталу вимірювальної комірки  $C$  ( $\text{см}^{-1}$ ) обчислюють за формулою:

$$C = \alpha \frac{L}{S},$$

де:

$\alpha$  — безрозмірний числовий коефіцієнт, що залежить від конструкції комірки.

### РЕАКТИВИ

Готують три стандартних розчини *калію хлориду P*, що містять відповідно 0.7455 г, 0.0746 г і 0.0149 г *калію хлориду P* в 1000.0 г розчину. Як розчинник використовують *воду, вільну від діоксиду вуглецю, P*, приготовану із *води дистильованої P*, електропровідність якої не перевищує  $2 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ .

Значення питомої електропровідності та питомого опору зазначених розчинів при температурі  $20^\circ\text{C}$  наведені в таблиці 2.2.38.1.

Таблиця 2.2.38.1

Значення питомої електропровідності та питомого опору розчину *калію хлориду*

Концентрація г/1000.0 г розчину	Питома електропровід- ність $\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$	Питомий опір $\text{Ом} \cdot \text{см}$
0.7455	1330	752
0.0746	133.0	7519
0.0149	26.6	37594

Якщо виміри не можуть бути проведені при температурі  $20^\circ\text{C}$ , значення електропровідності розчинів *калію*, зазначені в Табл. 2.2.38.1, коригують за таким рівнянням, що дійсне в температурному інтервалі  $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ :

$$C_T = C_{20} [1 + 0.021 (T - 20)] ,$$

де:  
 $T$  — температура, при якій проводять виміри, зазначена в окремій статті;  
 $C_T$  — електропровідність розчину при  $T$  °С;  
 $C_{20}$  — електропровідність розчину при температурі 20 °С.

## ПРОВЕДЕННЯ ВИМІРІВ

### Визначення сталої комірки

Вибирають вимірювальну комірку, що відповідає електропровідності випробовуваного розчину. Чим вище очікувана електропровідність, тим більшою має бути стала комірки (низьке  $\rho$ ), тобто вимірюване значення  $R$  має бути настільки високим, наскільки дозволяє використовуваний прилад. Використовувані звичайно вимірювальні комірки мають сталі порядку 0.1 см<sup>-1</sup>, 1 см<sup>-1</sup> і 10 см<sup>-1</sup>. Використовують той із стандартних розчинів калію хлориду  $P$ , який більше підходить для проведення вимірів. Вимірювальну комірку кілька разів промивають водою, вільною від діоксиду вуглецю,  $P$ , приготованою з води дистильованої  $P$ , і принаймні двічі розчином калію хлориду, використовуваним для визначення сталої комірки. Вимірюють питомий опір заповненої розчином калію хлориду комірки при температурі (20±0.1) °С або при температурі, зазначеній в окремій статті. Сталу  $C$  (см<sup>-1</sup>) вимірювальної комірки обчислюють за формулою:

$$C = R_{KCl} \cdot k_{KCl} ,$$

де:  
 $R_{KCl}$  — опір, виміряний у мегаомах;  
 $k_{KCl}$  — електропровідність використовуваного стандартного розчину калію хлориду  $P$ , у мкСм·см<sup>-1</sup>.

Виміряне значення сталої  $C$  комірки не має відрізнятися від зазначеного більше як на 5 %.

### Визначення питомої електропровідності випробовуваного розчину

Після того, як прилад відкалібрований з використанням одного із стандартних розчинів, вимірювальну комірку промивають кілька разів водою, вільною від діоксиду вуглецю,  $P$ , приготованою з води дистильованої  $P$ , і принаймні двічі водним випробовуваним розчином при температурі (20±0.1) °С або при температурі, зазначеній в окремій статті. Потім виміри проводять так, як зазначено в окремій статті.

## 2.2.39. МОЛЕКУЛЯРНО-МАСОВИЙ РОЗПОДІЛ ДЕКСТРАНІВ

Визначення проводять методом ексклюзивної хроматографії (2.2.30).

**Випробовуваний розчин.** 0.200 г випробовуваної субстанції розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Маркерний розчин.** 5 мг глюкози  $P$  і 2 мг декстрану  $V_0$  ФСЗ розчиняють в 1 мл рухомої фази.

**Калібрувальні розчини.** Наважку кожного із зазначених стандартних зразків: 15 мг декстрану 4 для калібрування ФСЗ, 15 мг декстрану 10 для калібрування ФСЗ, 20 мг декстрану 40 для калібрування ФСЗ, 20 мг декстрану 70 для калібрування ФСЗ і 20 мг декстрану 250 для калібрування ФСЗ окремо розчиняють в 1 мл рухомої фази.

**Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи.** 20 мг декстрану 40 для перевірки придатності хроматографічної системи ФСЗ (для аналізу субстанції декстрану 40) або 20 мг декстрану 60/70 для перевірки придатності хроматографічної системи ФСЗ (для аналізу субстанцій декстрану 60 і декстрану 70) розчиняють в 1 мл рухомої фази.

Хроматографування може бути проведене на хроматографі з диференціальним рефрактометричним детектором за таких умов:

- колонка, заповнена агарозою поперечно-зшитою для хроматографії  $P$  або серія колонок розміром 0.3 м × 10 мм кожна, заповнені поліефірним гідроксильним гелем для хроматографії  $P$ ;
- рухома фаза: розчин 7 г натрію сульфату безводного  $P$  і 1 г хлорбутанолу  $P$  в 1 л води  $P$ ;
- швидкість рухомої фази від 0.5 мл/хв до 1 мл/хв, підтримується сталою з точністю ±1% за год;
- петльовий інжектор з об'ємом петлі від 100 мкл до 200 мкл;
- температура системи підтримується сталою з точністю ±0.1 °С.

### КАЛІБРУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

Хроматографують кілька разів обраний об'єм маркерного розчину. На хроматограмі мають бути присутніми два піки: перший пік відповідає декстрану  $V_0$  ФСЗ, другий пік відповідає глюкозі  $P$ . Виходячи з об'єму елювання декстрану  $V_0$ , розраховують об'єм ексклюзії  $V_0$ ; повний об'єм  $V_t$  розраховують за піком, відповідним глюкозі.

Хроматографують вибраний об'єм кожного з калібрувальних розчинів. Для кожної з одержаних хроматограм проводять базову лінію, звертаючи увагу на правильність визначення початку і кінця піка. Кожну хроматограму поділяють вертикальними рівновіддаленими лініями на  $p$  секцій (кількістю не менше 60), що відповідають рівним об'ємам елювання. Для кожної секції  $i$ , відповідної об'єму елювання  $V_i$ , вимірюють висоту ( $y_i$ ) від базової лінії до лінії хроматограми й обчислюють коефіцієнти розподілу ( $K_i$ ) за формулою:

$$K_i = \frac{(V_i - V_0)}{(V_t - V_0)} , \quad (1)$$

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

де:

$V_0$  — об'єм ексклюзії, визначений за піком, відповідним декстрану  $V_0$  ФСЗ на хроматограмі маркерного розчину;

$V_t$  — повний об'єм колонки, визначений за піком, відповідним глюкози на хроматограмі маркерного розчину;

$V_i$  — об'єм елюювання для секції  $i$ , одержаний для хроматограм кожного з калібрувальних розчинів.

Калібрування проводять, використовуючи будь-який з таких методів.

**Калібрування за калібрувальною кривою.** За рівнянням (1) для кожного з декстранів для калібрування розраховують коефіцієнт розподілу  $K_{\max}$ , відповідний максимальній висоті лінії хроматограми. На напівлогарифмічному папері будують залежність значень  $K_{\max}$  (вісь абсцис) від молекулярної маси, зазначеної для максимальної висоти лінії хроматограми ( $M_{\max}$ ) кожного з декстранів для калібрування і глюкози (вісь ординат). Через усі одержані точки проводять першу калібрувальну криву, екстраполюючи її з точки  $K_{\max}$ , одержаної для декстрану 250 для калібрування ФСЗ, до більш низьких значень  $K$ , одержаних для цих стандартних зразків (див. Рис. 2.2.39.-1). Використовуючи одержану першу калібрувальну криву, знаходять для всіх значень  $K_i$  для всіх хроматограм відповідні значення молекулярних мас  $M_i$ , одержуючи в такий спосіб калібрувальну залежність для розрахунку молекулярно-масового розподілу. Для всіх декстранів для калібрування розраховують середню молекулярну масу  $M_w$  за рівнянням (3), наведеним нижче. Калібрувальна крива може бути використана для розрахунків, якщо обчислені значення  $M_w$  для кожного з декстранів для калібрування не відрізняються від зазначених у паспорті значень більше як на 5 % і усереднене відхилення для всіх декстранів не перевищує 3 %. Якщо дані вимоги не виконуються, калібрувальну криву зміщують уздовж осі ординат і повторюють вищеприписані операції, поки розраховані та зазначені в паспорті значення  $M_w$  будуть відрізнятися не більше як на 5 %.

**Калібрування за допомогою розрахункового методу.** Із використанням рівнянь (2) і (3), наведених нижче, і підходящого методу<sup>1</sup> розраховують значення коефіцієнтів  $b_1, b_2, b_3, b_4$  і  $b_5$ , для яких одержані значення  $M_w$  мають відрізнятися не більше як на 5 % від відповідних паспортних значень  $M_w$  для кожного декстрану для калібрування і має становити  $180 \pm 2$  для глюкози.

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 \cdot K_i + b_2 \cdot K_i^2 + b_3 \cdot K_i^3)} \quad (2)$$

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^p (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^p y_i}, \quad (3)$$

де:

$p$  — число секцій, на які поділена хроматограма;

$y_i$  — висота хроматографічної лінії над базовою лінією в  $i$ -тій секції;

$M_i$  — молекулярна маса для секції  $i$ .

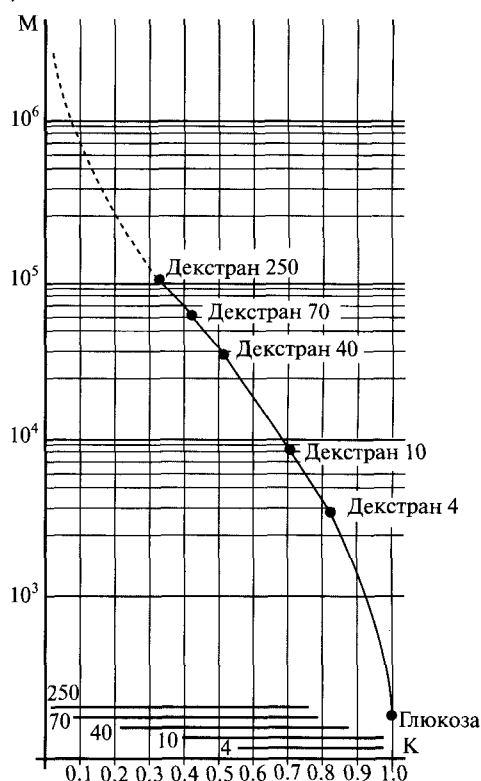


Рис. 2.2.39.-1. Приклад калібрувальної кривої. Пунктиром позначена частина калібрувальної кривої, одержана екстраполюванням. Горизонтальними лініями в нижній частині рисунка позначені ширини  $i$  положення хроматографічних ліній, одержаних для кожного декстрану для калібрування

### ПРИДАТНІСТЬ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

Хроматографують обраний об'єм відповідного розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.

**Середня молекулярна маса декстрану для перевірки придатності ФСЗ.** Розраховують значення  $M_w$ , як зазначено в розділі "Калібрування хроматографічної системи", використовуючи або калібрувальний графік, або значення коефіцієнтів  $b_1, b_2, b_3, b_4$  і  $b_5$ . Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо одержане значення  $M_w$  знаходиться у таких межах:

- від 41 000 до 47 000 (для декстрану 40 для перевірки придатності ФСЗ);
- від 67 000 до 75 000 (для декстрану 60/70 для перевірки придатності ФСЗ).

**Середня молекулярна маса для 10 % високомолекулярної фракції декстрану.** Значення  $M_w$  для 10 % високомолекулярної фракції декстрану, що елюється в

<sup>1</sup> Можливе використання ітеративного методу Гаусса-Ньютона, модифікованого Хартлі (див. O. Hartley, Technometrics, 3 (1961) і G. Nilsson and K. Nilsson, J. Chromat. 101, 137 (1974)). Також можлива побудова кривої за допомогою підходящих комп'ютерних програм, які використовують принципи нелінійного регресійного аналізу.

секціях хроматограми до секції  $n$ , обчислюють за формулою:

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^n y_i}, \quad (4)$$

де:  
 $n$  — номер секції, для якого виконуються нерівності:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (5)$$

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (6)$$

де:  
 $p$  — кількість секцій, на які розділена хроматограма;  
 $y_i$  — висота хроматографічної лінії над базовою лінією для секції  $i$ ;  
 $M_i$  — молекулярна маса для секції  $i$ .

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо одержане значення  $M_w$  для 10 % високомолекулярної фракції декстрану знаходиться у таких межах:

- від 110 000 до 130 000 (для декстрану 40 для перевірки придатності ФСЗ);
- від 190 000 до 230 000 (для декстрану 60/70 для перевірки придатності ФСЗ).

**Середня молекулярна маса для 10 % низькомолекулярної фракції декстрану.** Значення  $M_w$  для 10 % низькомолекулярної фракції декстрану, що елюється в секціях хроматограми від секції  $p$  до секції  $m$  включно, обчислюють за формулою:

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_{i=m}^p (y_i M_i)}{\sum_{i=m}^p y_i} \quad (7)$$

де:  
 $m$  — номер секції, для якої виконуються нерівності:

$$\sum_{i=m}^p y_i \leq 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right) \quad (8)$$

$$\sum_{i=m-1}^p y_i > 0.1 \left( \sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (9)$$

де:  
 $p$  — число секцій, на які розділена хроматограма;  
 $y_i$  — висота хроматографічної лінії над базовою лінією для секції  $i$ ;  
 $M_i$  — молекулярна маса для секції  $i$ .

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо одержане значення  $M_w$  для 10 % низькомолекулярної фракції знаходиться у таких межах:

- від 6 000 до 8 500 (для декстрану 40 для перевірки придатності ФСЗ);
- від 7 000 до 11 000 (для декстрану 60/70 для перевірки придатності ФСЗ).

#### МОЛЕКУЛЯРНО-МАСОВИЙ РОЗПОДІЛ АНАЛІЗОВАНОГО ДЕКСТРАНУ

Хроматографують обраний об'єм випробовуваного розчину і значення  $M_w$  для молекулярно-масового розподілу декстрану, значення  $M_w$  для 10 % високомолекулярної фракції декстрану і значення  $M_w$  для 10 % низькомолекулярної фракції декстрану, обчислюють, як описано в розділі "Придатність хроматографічної системи".

N

**Калібрувальні розчини.** Можливе використання стандартних зразків декстранів для калібрування ФЗС з іншими паспортними даними  $M_w$ . Для калібрування хроматографічної системи рекомендується використовувати додатково ще не менше двох стандартних зразків декстранів для калібрування ФЗС.

Умови хроматографування такі, наприклад, як розміри та кількість колонок, тип сорбенту, склад і швидкість рухомої фази, об'єм проби, що вводиться, й інші параметри, зазначені в окремій статті, можуть варіювати. При цьому мають виконуватися вимоги до калібрування та вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи".

#### КАЛІБРУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

**Калібрування за допомогою розрахункового методу.** При розрахунку  $M_w$  глюкози у рівнянні (2) припускають  $K_i = 1$ .

#### ПРИДАТНІСТЬ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ

Паралельно із розчином перевірки придатності хроматографічної системи хроматографують також маркерний розчин.

Для одержання більш надійних результатів в окремих статтях рекомендується регламентувати також відношення сигнал/шум, ступень розділення піків декстрану 40 і глюкози, ефективність піка глюкози та збіжність розрахунку  $M_w$  для повторних хроматограм для перевірки придатності хроматографічної системи.

#### МОЛЕКУЛЯРНО-МАСОВИЙ РОЗПОДІЛ АНАЛІЗОВАНОГО ДЕКСТРАНУ

Паралельно з випробуванням розчином хроматографують також маркерний розчин.

Одержані результати молекулярно-масового розподілу округлюють до 10 в.о.

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

У супровідній документації до декстранів для калібрування ФСЗДФУ і до декстрану для перевірки придатності ФСЗДФУ наводяться паспортні значення  $M_w$ , значення  $M_w$  у максимумі піка, а також межі для середньої молекулярної маси, середньої молекулярної маси для 10 % високомолекулярної фракції декстрану і середньої молекулярної маси для 10 % низькомолекулярної фракції декстрану.

### 2.2.44. ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЗАГАЛЬНОГО ОРГАНІЧНОГО ВУГЛЕЦЮ У ВОДІ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Визначення вмісту загального органічного вуглецю (ЗОВ) є непрямим методом визначення вмісту суми органічних речовин у воді для фармацевтичного застосування. Визначення вмісту ЗОВ може також використовуватися для контролю виконання різних операцій при виробництві лікарських засобів.

Оскільки для визначення вмісту ЗОВ можуть використовуватися різні методики, у даній статті наведені не описи методик, а їхня кваліфікація й інтерпретація результатів у граничних випробуваннях. Випробування стандартного розчину проводять через підхожі інтервали часу, у залежності від частоти вимірів; розчин готують із використанням легкоокиснюваної субстанції (наприклад, сахароза) із такою концентрацією, щоб відклик приладу відповідав вимірюваній межі вмісту ЗОВ. Придатність системи перевіряють із використанням важкоокиснюваної субстанції (наприклад, 1,4-бензохінон).

Різні типи приладів для визначення вмісту ЗОВ у воді для фармацевтичного застосування, як правило, призначені для повного окиснення органічних молекул у зразку води до діоксиду вуглецю з наступним виміром його кількості, що потім використовується для обчислення концентрації вуглецю у воді.

Використовуваний прилад у процесі роботи має розрізняти органічний та неорганічний вуглець (неорганічний вуглець присутній у вигляді карбонатів). Це може бути забезпечене шляхом визначення кількості неорганічного вуглецю і віднімання її із кількості загального вуглецю або видаленням неорганічного вуглецю зі зразка за допомогою продування перед окисненням. Органічні молекули можуть видалятися з випробовуваного зразка у процесі продування, але частка вуглецю, зв'язаного з ними, у воді для фармацевтичного застосування, незначна.

**Прилад.** Використовують відкалібрований прилад, установлений у режимі "он-лайн" або автономно. Придатність системи перевіряють, як описано нижче, через підхожі інтервали часу. Прилад повинен мати межу виявлення вуглецю — 0.05 мг/л або менше, відповідно до паспорта виробника приладу.

**Вода для визначення вмісту ЗОВ.** Використовують воду високоочищену, що відповідає таким вимогам:

- питома електропровідність: не більше 1.0  $\mu\text{S cm}^{-1}$  при температурі 25 °C;
- вміст загального органічного вуглецю: не більше 0.1 мг/л.

У залежності від типу використовуваного приладу, критичним параметром може бути також вміст у воді важких металів або міді, що має бути зазначено в інструкції виробника приладу.

**Підготовка посуду.** Використовують посуд, ретельно очищений методом, що дозволяє видалити органічні речовини. Для останнього промивання використовують воду для визначення вмісту ЗОВ.

**Стандартний розчин.** Сахарозу Р, попередньо висушену при температурі 105 °C протягом 3 год, розчиняють у воді для визначення вмісту ЗОВ, одержуючи розчин, що містить 1.19 мг/л сахарози (0.50 мг/л вуглецю).

**Випробовуваний розчин.** Випробовувану воду збирають, залишаючи мінімальний повітряний простір, у щільно закупорений контейнер, використовуючи запобіжні заходи, щоб уникнути забруднення. Випробування проводять відразу, щоб уникнути забруднення води від контейнера та його закупорювального засобу.

**Розчин для перевірки придатності системи.** Готують розчин 0.75 мг/л 1,4-бензохінону Р у воді для визначення вмісту ЗОВ (0.50 мг/л вуглецю).

**Контрольна вода для визначення вмісту ЗОВ.** Використовують воду для визначення вмісту ЗОВ, одержану одночасно із водою для приготування стандартного розчину і розчину для перевірки придатності системи.

**Контрольні розчини.** Крім контрольної води для визначення вмісту ЗОВ, готують підхожі холості розчини або інші розчини, необхідні для встановлення базової лінії або коригування калібрування, відповідно до інструкції виробника приладу; встановлюють нуль приладу з використанням контрольних розчинів.

**Перевірка придатності системи.** Проводять випробування зазначених розчинів і записують відклики приладу; ефективність відклику, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{r_{SS} - r_W}{r_S - r_W} \times 100 ,$$

де:

$r_W$  — відклик приладу, що відповідає воді для визначення вмісту ЗОВ;

$r_S$  — відклик приладу, що відповідає стандартному розчину;

$r_{SS}$  — відклик приладу, що відповідає розчину для перевірки придатності системи.

Система вважається придатною, якщо ефективність відклику приладу становить не менше 85 % і не більше 115 % від теоретичного відклику.

**Методика.** Записують відклик ( $r_U$ ) для випробовуваного розчину. Випробовуваний розчин витримує випробування, якщо значення  $r_U$  не перевищує значення  $r_S - r_W$ .

Дана методика може бути використана в режимі "он-лайн" на приладі, що відповідним чином відкалібрований і відповідає вимогам придатності системи. Прилад має бути установлений таким чином, щоб забезпечити показовість відкликів, що відповідають випробовуваній воді.



## 2.4. ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

### 2.4.24. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ І КОНТРОЛЬ ЇХ КІЛЬКОСТЕЙ

Методики випробувань, наведені у цій загальній статті, можуть бути використані:

- 1) для ідентифікації більшої частини залишкових розчинників класів 1 і 2 у субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах, якщо залишкові розчинники невідомі;
- 2) як випробування на граничний вміст розчинників класів 1 і 2, якщо вони присутні в субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах;
- 3) для кількісного визначення розчинників класу 2, якщо межі їх вмісту вище 1000 ppm (0.1 %), або, якщо необхідно, для кількісного визначення розчинників класу 3.

Залишкові розчинники класів 1, 2, і 3 перелічені у статті 5.4. "Залишкові кількості органічних розчинників".

Для приготування випробовуваних розчинів нижче наведені три розчинники, а також умови уведення газових проб при парофазній газовій хроматографії. Хоча описані дві хроматографічні системи, краще використовувати систему А. Систему В застосовують звичайно лише для ідентифікації. Вибір методики приготування випробовуваних розчинів залежить від розчинності випробовуваної речовини і, у певних випадках, від класу контрольованого залишкового розчинника.

При виявленні органічних розчинників у наведених нижче умовах парофазного аналізу можуть виникати труднощі для таких залишкових розчинників: формамід, 2-етоксіетанол, 2-метоксіетанол, етиленгліколь, *N*-метилпіролідон і сульфолан. Для їх контролю слід застосовувати інші підходящі методики.

Якщо наведену нижче методику випробувань застосовують для кількісного визначення залишкових розчинників у конкретній речовині, вона має бути валідована.

#### МЕТОДИКА

Випробування проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28).

**Пробопідготовка 1.** Застосовують при визначенні залишкових розчинників у речовинах, розчинних у воді.

*Вихідний розчин випробовуваного зразка (1).* 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Пробопідготовка 2.** Застосовують при визначенні залишкових розчинників у речовинах, нерозчинних у воді.

*Вихідний розчин випробовуваного зразка (2).* 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у *N,N*-диметилформаміді *P* (ДМФ) і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Пробопідготовка 3.** Застосовують при контролі *N,N*-диметилацетаміду і/або *N,N*-диметилформаміду, якщо відомо або припускається, що один або обидва ці розчинники присутні у випробовуваному зразку.

*Вихідний розчин випробовуваного зразка (3).* 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у 1,3-диметил-2-імідазолідині *P* (ДМІ) і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

Якщо не підходить жодна з вищенаведених методик пробопідготовки, слід довести придатність пропонувананих умов парофазного аналізу.

*Розчин залишкового розчинника (а).* 1.0 мл ФСЗ розчину залишкового розчинника класу 1 доводять водою *P* до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до 10.0 мл.

*Розчин залишкових розчинників (b).* Підходящі кількості залишкових розчинників класу 2 розчиняють у диметилсульфоксиді *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл. Об'єм одержаного розчину доводять водою *P* до концентрації, що дорівнює 1/20 значень меж концентрації, зазначених у Табл.1 або Табл.2 статті 5.4. "Залишкові кількості органічних розчинників".

*Розчин залишкових розчинників (с).* 1.00 г розчинника або розчинників, присутніх у випробовуваному зразку, розчиняють у диметилсульфоксиді *P* або воді *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл. Об'єм одержаного розчину доводять водою *P* до концентрації, що дорівнює 1/20 значень меж концентрації, зазначених у Табл.1 або Табл. 2 проекту статті 5.4. "Залишкові кількості органічних розчинників".

*Контрольний розчин.* Готують аналогічно до розчину залишкових розчинників (с), але без додавання залишкових розчинників (застосовують для перевірки відсутності заважаючих піків).

*Випробовуваний розчин.* 5.0 мл вихідного розчину випробовуваного зразка, що відповідає методиці пробопідготовки, і 1.0 мл контрольованого розчину поміщають у флакон.

*Розчин порівняння (а) (клас 1).* 1.0 мл розчину залишкового розчинника (а) і 5.0 мл підходящого розчинника поміщають у флакон.

*Розчин порівняння (а<sub>1</sub>) (клас 1).* 5.0 мл вихідного розчину випробовуваного зразка, що відповідає методиці пробопідготовки, і 1.0 мл розчину залишкового розчинника (а).

*Розчин порівняння (b) (клас 2).* 1.0 мл розчину залишкового розчинника (b) і 5.0 мл підходящого розчинника поміщають у флакон.

## 2.4. Випробування на граничний вміст домішок

*Розчин порівняння (с).* 5.0 мл вихідного розчину випробовуваного зразка, що відповідає методиці пробопідготовки, і 1.0 мл розчину залишкового розчинника (с) поміщають у флакон.

*Розчин порівняння (d).* 1.0 мл контрольного розчину і 5.0 мл підшого розчинника поміщають у флакон.

*Флакони щільно закривають гумовими мембранними пробками, покритими політетрафторетиленом, і обтискують алюмінієвими ковпачками. Струшують до одержання гомогенного розчину.*

Для проведення парофазного аналізу можуть бути використані такі умови:

Параметри хроматографічної системи	Методика пробопідготовки		
	1	2	3
Рівноважна температура (°C)	80	105	80
Час досягнення рівноваги (хв)	60	45	45
Температура лінії подачі газової проби (°C)	85	110	105
Газ-носії: азот для хроматографії Р або гелій для хроматографії Р за відповідного тиску			
Час перебування під тиском (с)	30	30	30
Об'єм проби, що уводиться (мл)	1	1	1

Для проведення хроматографічного аналізу можуть бути використані такі системи.

### Система А:

- колонка кварцова капілярна розміром 30 м × 0.32 мм або 30 м × 0.53 мм, покрита шаром поперечнозшитого полімеру з 6 % поліціанопропілсилоксану і 94 % полідиметилсилоксану завтовшки 1.8 мкм або 3 мкм;
- газ-носії: азот для хроматографії Р або гелій для хроматографії Р;
- поділ потоку 1:5;
- лінійна швидкість газу-носія близько 35 см/с;
- полуменево-іонізаційний детектор (для хлорвмісних залишкових розчинників класу 1 можуть бути також використані маспектрометричний детектор або детектор електронного захоплення);
- температуру колонки програмують: 40 °C — протягом 20 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 10 °C/хв до 240 °C, при температурі 240 °C витримують протягом 20 хв;
- температура блока вводу проб 140 °C;
- температура детектора 250 °C.

Якщо можливий вплив матриці, використовують систему В.

### Система В:

- колонка капілярна кварцова розміром 30 м × 0.32 мм або 30 м × 0.53 мм, покрита шаром макрогелю 20 000 Р завтовшки 0.25 мкм;
- газ-носії: азот для хроматографії Р або гелій для хроматографії Р;
- поділ потоку 1:5;
- лінійна швидкість газу-носія близько 35 см/с;
- полуменево-іонізаційний детектор (для хлорвмісних залишкових розчинників класу 1 можуть бути також використані маспектрометричний детектор або детектор електронного захоплення);
- температуру колонки програмують: 50 °C — протягом 20 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 6 °C/хв до 165 °C, при температурі 165 °C витримують протягом 20 хв;
- температура блока вводу проби 140 °C;
- температура детектора 250 °C.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (а) уводять у колонку в умовах, наведених для системи А, і записують хроматограму таким чином, щоб можна було виміряти відношення сигнал/шум для піка 1,1,1-трихлорметану. Відношення сигнал/шум має бути не менше 5. Типова хроматограма подана на Рис. 2.4.24.-1.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (а<sub>1</sub>) уводять у колонку в умовах, наведених для системи А. Піки, відповідні залишковим розчинникам класу 1, мають бути ще виявлюваними.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (b) уводять у колонку в умовах, наведених для системи А, і записують хроматограму таким чином, щоб можна було визначити коефіцієнт розділення піків ацетонітрилу та хлористого метилену. Хроматографічна система вважається придатною, якщо одержана хроматограма має вигляд хроматограми, поданої на Рис. 2.4.24.-2, а коефіцієнт розділення піків ацетонітрилу та хлористого метилену має бути не менше 1.0.

1 мл рівноважної газової фази над випробовуваним розчином уводять у колонку в умовах, наведених для системи А. Якщо на одержаній хроматограмі немає піків, відповідних одному з піків залишкових розчинників на хроматограмах газової фази над розчином порівняння (а) або розчином порівняння (b), випробовуваний зразок витримує випробування. Якщо будь-який пік на хроматограмі газової фази над випробовуваним розчином відповідає одному з піків залишкових розчинників на хроматограмі газової фази над розчином порівняння (а) або розчином порівняння (b), слід використовувати систему В.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (а) уводять у колонку в умовах, описаних для системи В, і записують хроматограму таким чином, щоб можна було виміряти відношення сигнал/шум для піка бензолу. Відношення сигнал/шум має бути не менше 5. Типова хроматограма подана на Рис. 2.4.24.-3.

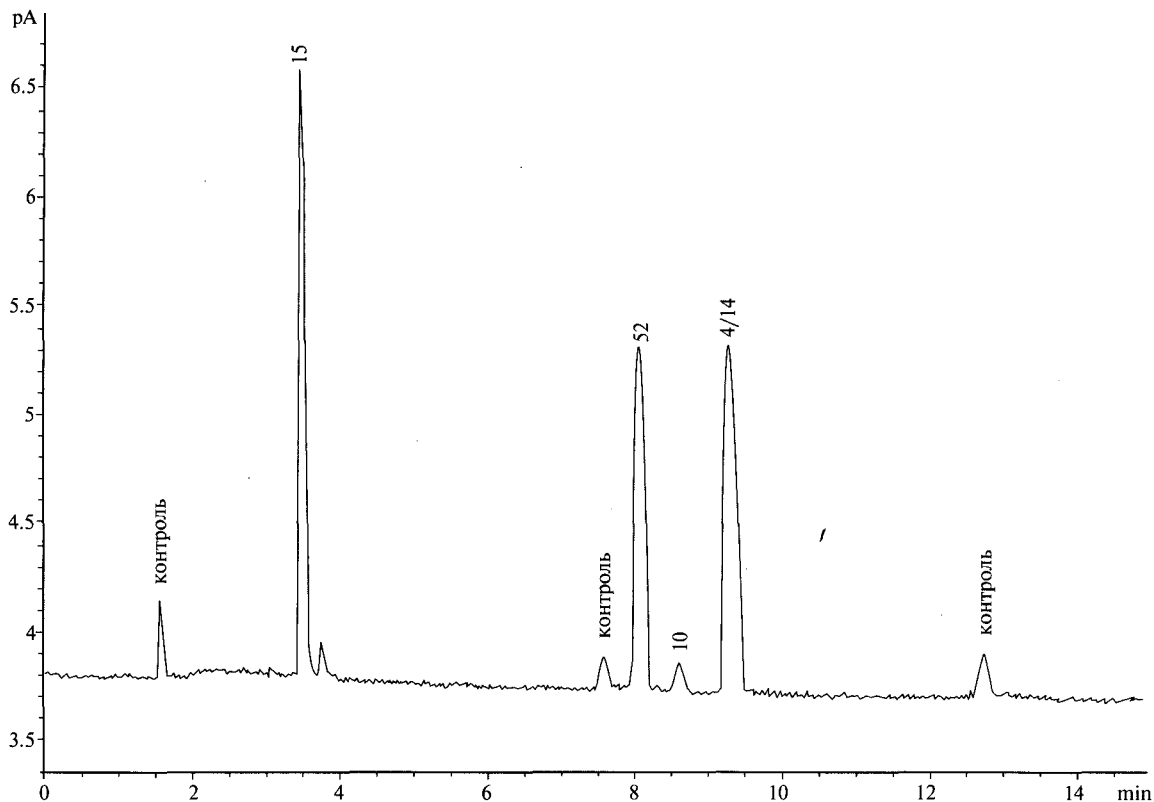


Рисунок 2.4.24.-1. Типова хроматограма залишкових розчинників класу 1 в умовах, описаних для системи А та пробопідготовки 1. Полуменево-іонізаційний детектор.

4. бензол; 10. чотирихлористий вуглець; 14. 1,2-дихлоретан; 15. 1,1-дихлоретилен; 52. 1,1,1-трихлоретан.

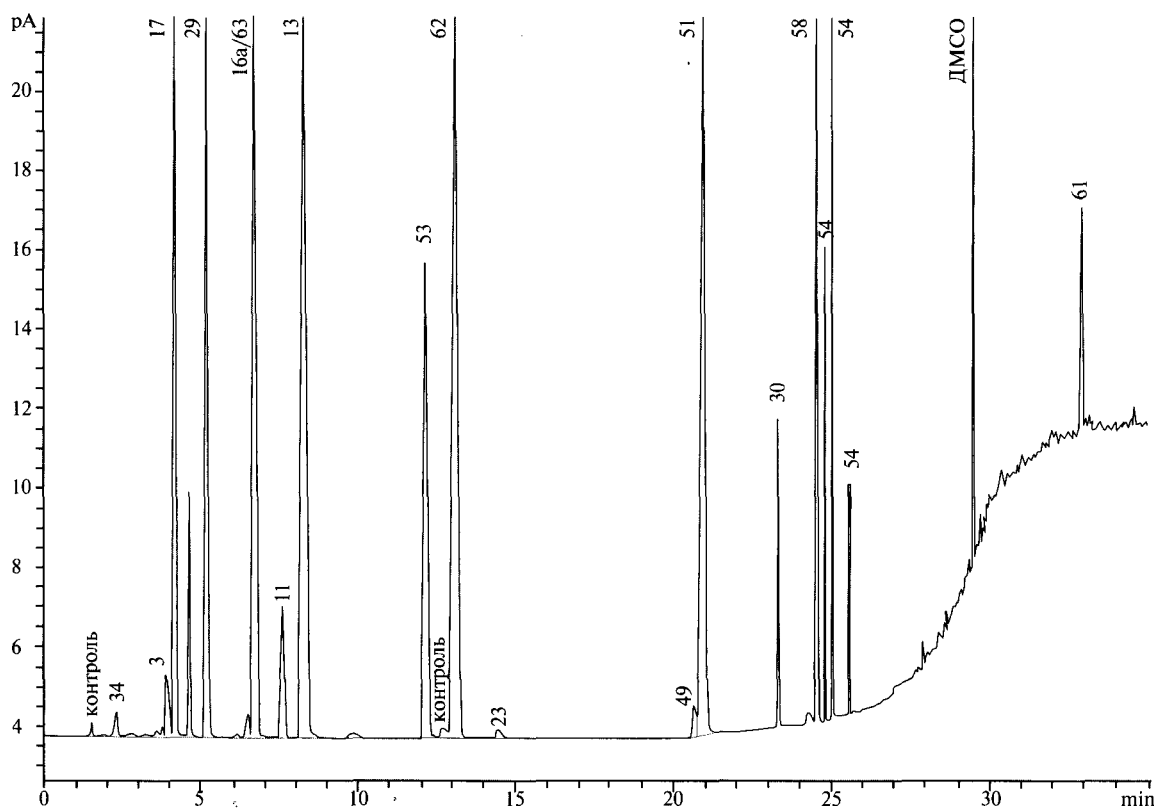


Рисунок 2.4.24.-2. Хроматограма залишкових розчинників класу 2 в умовах, описаних для системи А і пробопідготовки 1. Полуменево-іонізаційний детектор.

3. ацетонітрил; 11. хлороформ; 13. циклогексан; 16а. цис-1,2-дихлоретилен; 17. дихлорметан; 29. гексан; 30. 2-гексанон; 34. метанол; 49. піридин; 51. толуол; 53. 1,1,2-трихлоретилен; 54. орто-, мета- і пара-ксилоли; 58. хлорбензол; 61. тетралін; 62. метилциклогексан; 63. нітрометан; 64. 1,2-диметоксіетан.

## 2.4. Випробування на граничний вміст домішок

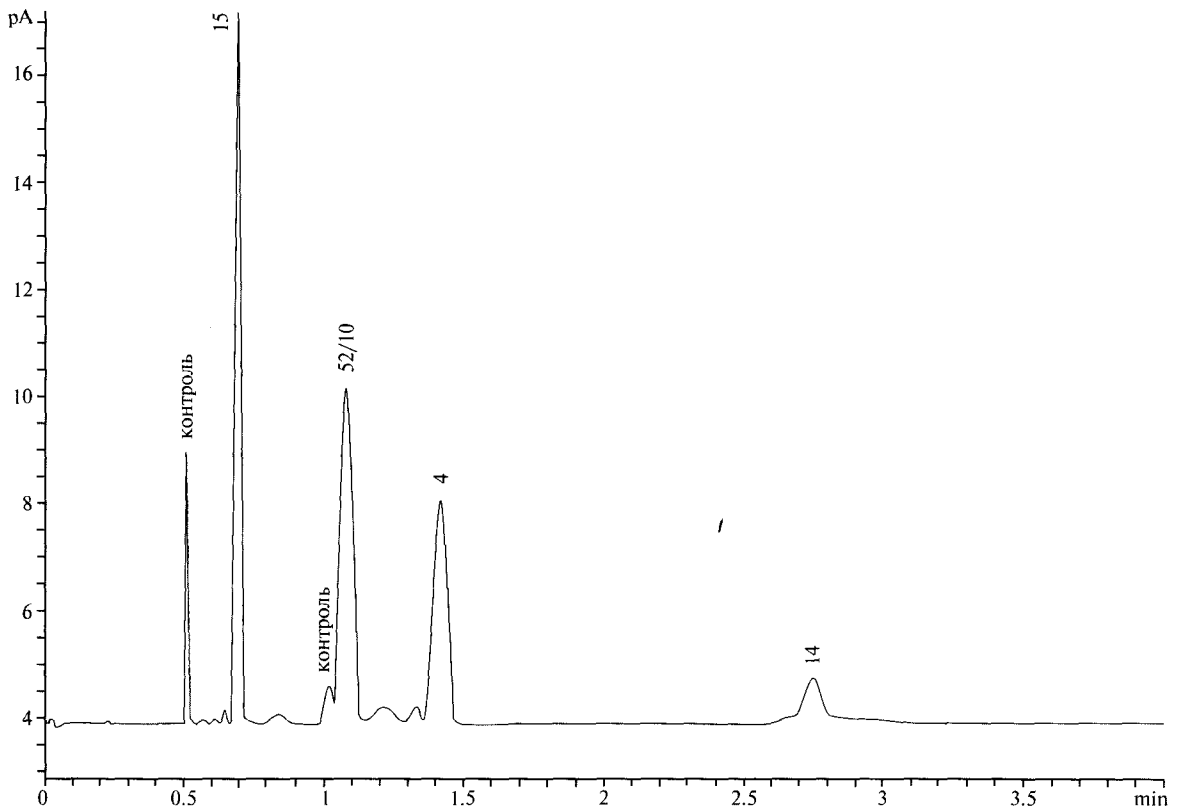


Рисунок 2.4.24.-3. Хроматограма залишкових розчинників класу 1 в умовах, описаних для системи В і прободготовки 1. Полуменево-іонізаційний детектор.

4. бензол; 10. чотирихлористий вуглець; 14. 1,2-дихлоретан; 15. 1,1-дихлоретилен; 52. 1,1,1-трихлоретан.

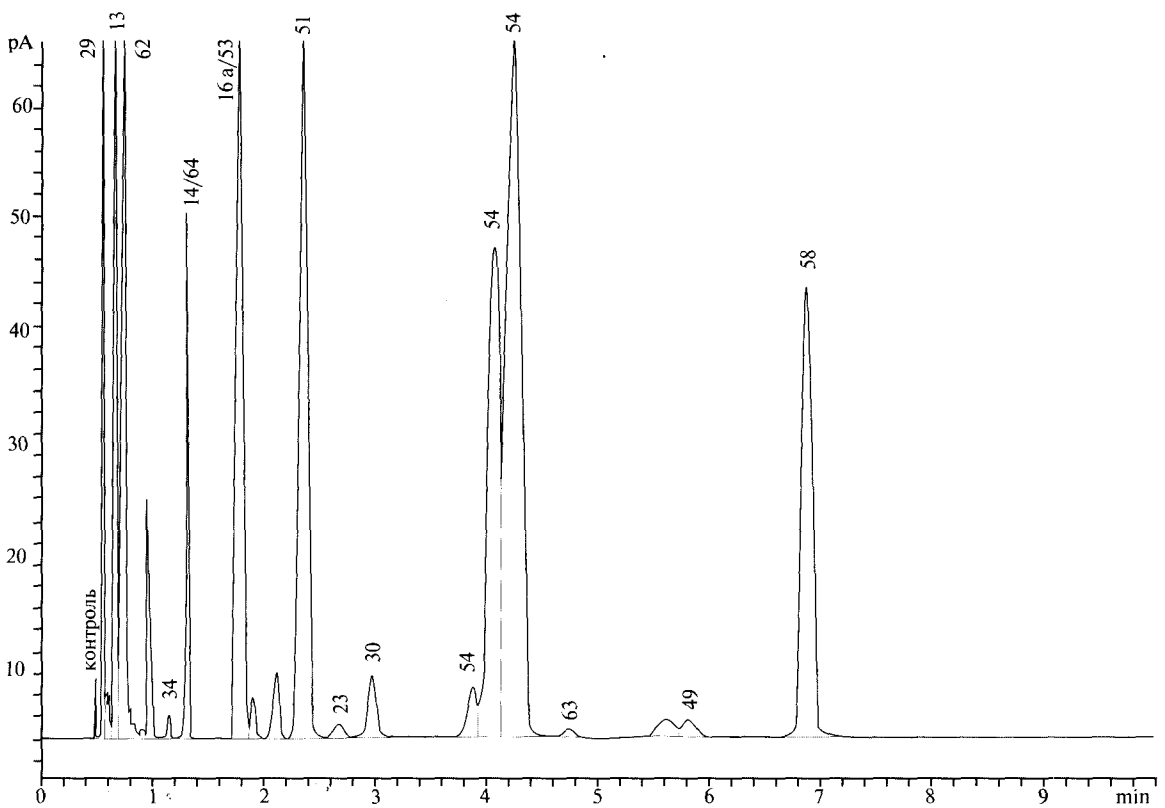


Рисунок 2.4.24.-4. Хроматограма залишкових розчинників класу 2 в умовах, описаних для системи В і прободготовки 1. Полуменево-іонізаційний детектор.

3. ацетонітрил; 11. хлороформ; 13. циклогексан; 16а. цис-1,2-дихлоретилен; 17. дихлорметан; 23. 1,4-діоксан, 29. гексан; 30. 2-гексанон; 34. метанол; 49. піридин; 51. толуол; 53. 1,1,2-трихлоретилен; 54. орто-, мета-, і пара-ксилоли; 58. хлорбензол; 61. тетралін; 62. метилциклогексан; 63. нітрометан; 64. 1,2-диметоксіетан.

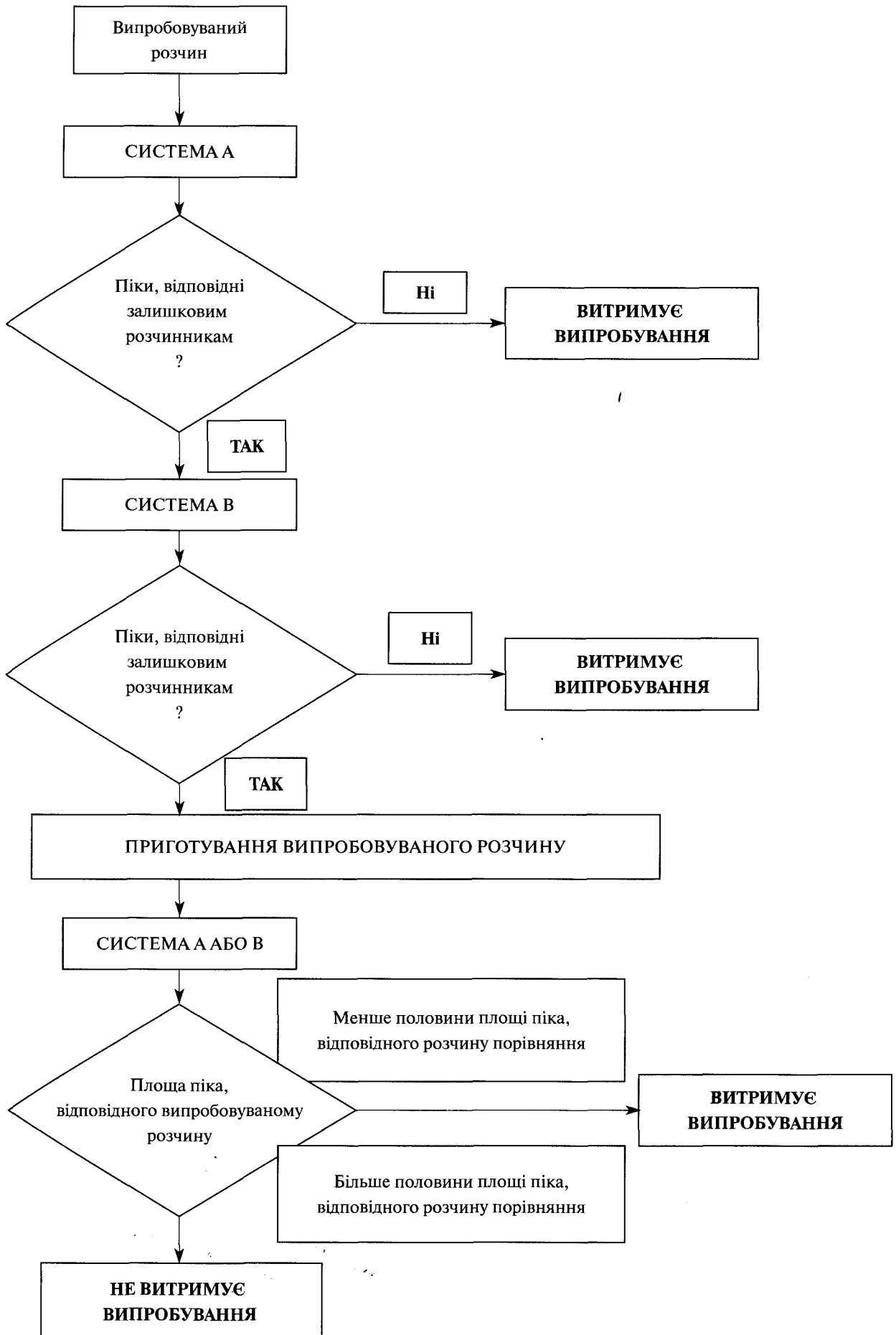


Рис. 2.4.24.-5. Хід випробування при ідентифікації та визначенні граничного вмісту залишкових розчинників

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (а<sub>1</sub>) уводять у колонку в умовах, наведених для системи В. Мають виявлятися піки, відповідні залишковим розчинникам класу 1.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (b) уводять у колонку в умовах, описаних для системи В, і записують хроматограму таким чином, щоб можна було визначити коефіцієнт розділення піків трихлоретилену й ацетонітрилу. Хроматографічна система вважається придатною, якщо одержана хроматограма має вигляд хроматограми, поданої на Рис. 2.4.24.-4, а коефіцієнт розділення піків ацетонітрилу та трихлоретилену має бути не менше 1.0.

1 мл рівноважної газової фази над випробовуваним розчином уводять у колонку, наведену для системи В. Якщо на одержаній хроматограмі немає піків, відповідних одному з піків залишкових розчинників на хроматограмах газової фази над розчином порівняння (a) або розчином порівняння (b), випробовуваний зразок витримує випробування. Якщо будь-який пік на хроматограмі газової фази над випробовуваним розчином відповідає одному з піків залишкових розчинників на хроматограмі газової фази над розчином порівняння (a) або розчином порівняння (b) і це підтверджується при хроматографуванні у системі А, чинять у такий спосіб.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (c) уводять у колонку в умовах, описаних для системи А або системи В. Якщо необхідно, чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піка залишкового розчинника або розчинників, що ідентифікуються, становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

1 мл рівноважної газової фази над розчином порівняння (d) уводять у колонку. Не мають спостерігатися ніякі заважаючі піки.

1 мл рівноважної газової фази над випробовуваним розчином і 1 мл газової фази над розчином порівняння (c) уводять у колонку не менше трьох разів.

Середня площа піка залишкового розчинника/розчинників на хроматограмі рівноважної газової фази над випробовуваним розчином не має становити більше половини площі піка залишкового розчинника/розчинників на хроматограмі рівноважної газової фази над розчином порівняння (c). Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення різниць площ піків аналізованої речовини, одержане із трьох повторних парних уведень рівноважної газової фази над розчином порівняння (a) і випробовуваним розчином, не перевищує 15 %.

Схема проведення випробування подана на Рис. 2.4.24.-5.

Якщо межа вмісту залишкового розчинника (класів 2 або 3) становить 0.1 % і більше, для його кількісного визначення може бути використаний метод стандартних добавок.

Для контролю залишкових розчинників можуть бути використані також будь-які інші валідовані методики.

### ВИЗНАЧЕННЯ ДИХЛОРМЕТАНУ В ТАБЛЕТКАХ, ПОКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ<sup>1</sup>

**Вимоги до хроматографа.** Може бути використаний газовий хроматограф із програмуванням температури, споряджений:

- полуменево-іонізаційним детектором;
- скляною колонкою розміром 1.8 м × 2 мм, заповненою вугіллям графітизованим для хроматографії Р із питомою площею поверхні не менше 12 м<sup>2</sup>/г, що містить 0.2 % нанесеного макрогелу 1500 Р.

**Випробовуваний розчин.** Близько 1.0 г нездрібнених таблеток (таблетки, покриті оболонкою, попередньо надрізують) поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл із притертою пробкою, додають 20 мл води Р, поміщають колбу в ультразвукову баню та витримують до розпадання таблеток, після чого розчин центрифугують. 2 мл одержаного розчину поміщають у флакон місткістю 20 мл. Флакон щільно закривають гумовою мембранною пробкою, покритою політетрафторетиленом, і обтискують алюмінієвим ковпачком. Флакон поміщають у водяну баню з температурою 85 °С і витримують протягом 20 хв.

**Розчин порівняння 1.** 3.8 мкл (5 мг) дихлорметану поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, що містить 500 мл води Р, доводять об'єм розчину водою Р до позначки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

**Розчин порівняння 2.** Розчин готують аналогічно до випробовуваного розчину, використовуючи замість 2 мл води Р 20 мл розчину порівняння 1.

Відбір газової фази здійснюють відразу.

**Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи.** 3.1 мкл (2.5 мг) 96 % спирту етилового Р змішують із 500 мл розчину порівняння 1.

Розчин використовують свіжоприготованим.

2 мл одержаного розчину поміщають у флакон місткістю 20 мл. Флакон щільно закривають гумовою мембранною пробкою, покритою політетрафторетиленом, і обтискують алюмінієвим ковпачком. Флакон поміщають у водяну баню з температурою 85 °С і витримують протягом 20 хв.

Відбір газової фази здійснюють відразу.

**Перевірка придатності хроматографічної системи.** 1 мл рівноважної газової фази над розчином для перевірки придатності хроматографічної системи хроматографують, одержуючи не менше шести хроматограм за таких умов:

- температуру колонки програмують: 80 °С — протягом 2 хв, підвищення температури зі швидкістю

<sup>1</sup> При розробці методик використані матеріали Фармакопеї США (24 вид.) з дозволу Фармакопейної Конвенції США, Inc

30 °С/хв до 150 °С, при температурі 150 °С витримують протягом 5 хв;

- температура блока вводу проб і детектора — 200 °С;
- швидкість газу-носія (азот) 20 мл/хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків дихлорметану та спирту етилового, розрахований із хроматограм розчину для перевірки придатності хроматографічної системи, має бути не менше 1.5;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка дихлорметану, не має перевищувати 10 %;
- відносний час утримування піка спирту етилового до піка дихлорметану має бути близько 0.8.

По 1 мл газової фази випробовуваного розчину та розчину порівняння 2 поперемінно хроматографують, одержуючи не менше п'яти хроматограм за зазначених вище умов.

Вміст дихлорметану ( $X$ ), у ppm, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot 5 \cdot 20}{S_0 - S_1},$$

де:

- $S_1$  — середнє значення площі піка дихлорметану, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;
- $S_0$  — середнє значення площі піка дихлорметану, розраховане із хроматограм розчину порівняння 2.

Вміст дихлорметану в таблетках, покритих оболонкою, має витримувати вимоги, зазначені у Табл. 2 статті 5.4.

## 2.5. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

### 2.5.4. ЙОДНЕ ЧИСЛО

Йодним числом  $I_I$  називають кількість галогену в перерахунку на йод, у грамах, необхідну для зв'язування 100 г випробовуваної речовини за описаних умов.

Наважку речовини (відповідно до Табл. 2.5.4.-1, якщо немає інших зазначень в окремій статті) поміщають у колбу з притертою пробкою місткістю 250 мл, попередньо висушену або промиту кислотою оцтовою льодяною  $P$ , розчиняють у 15 мл хлороформу  $P$ , якщо немає інших зазначень в окремій статті. До одержаного розчину повільно додають 25.0 мл розчину йоду бромиду  $P$ .

Таблиця 2.5.4.-1

Передбачуване значення $I_I$	Маса наважки речовини, у грамах
менше 20	1.0
від 20 до 60	від 0.5 до 0.25
від 60 до 100	від 0.25 до 0.15
більше 100	від 0.15 до 0.10

Колбу закривають пробкою і витримують у темному місці при частому перемішуванні протягом 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Додають 10 мл розчину 100 г/л калію йодиду  $P$ , 100 мл води  $P$  і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату при інтенсивному перемішуванні до світло-жовтого забарвлення, потім додають 5 мл розчину крохмалю  $P$  і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату краплями до знебарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Йодне число ( $I_I$ ) обчислюють за формулою:

$$I_I = \frac{1.269(n_2 - n_1)}{m},$$

де:

$n_1$  — кількість 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачена на титрування випробовуваної речовини, у мілілітрах;

$n_2$  — кількість 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачена на титрування в контрольному досліді, у мілілітрах;

$m$  — маса наважки речовини, у грамах.

N

Допускається проводити визначення йодного числа за такою методикою.

Наважку випробовуваної речовини (відповідно до Табл. 2.5.4.-2) поміщають у суху колбу з притертою пробкою місткістю 250 мл, розчиняють у 3 мл хлороформу  $P$ , якщо немає інших зазначень в ок-

ремій статті, повільно додають 20.0 мл розчину йоду хлориду  $P1^N$ .

Колбу закривають пробкою, змоченою розчином 10 г/л калію йодиду  $P$ , і витримують у темному місці при частому перемішуванні протягом 1 год, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Додають 10 мл розчину 100 г/л калію йодиду  $P$ , 50 мл води  $P$  і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату при постійному, інтенсивному перемішуванні до світло-жовтого забарвлення, потім додають 3 мл хлороформу  $P$ , інтенсивно перемішують, додають 5 мл розчину крохмалю  $P$  і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату краплями до знебарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

При аналізі твердих жирів наважку розчиняють у 6 мл ефіру  $P$ , додають 20.0 мл розчину йоду хлориду  $P1^N$ . Подальше визначення проводять, як зазначено вище.

Таблиця 2.5.4.-2

Передбачуване значення $I_I$	Маса наважки речовини, у грамах
від 0 до 30	від 1.1 до 0.7
від 31 до 50	від 0.7 до 0.5
від 51 до 100	від 0.5 до 0.25
від 101 до 150	від 0.25 до 0.15
більше 150	менше 0.15

### 2.5.8. ВИЗНАЧЕННЯ АМІННОГО АЗОТУ У СПОЛУКАХ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕРВИННУ АРОМАТИЧНУ АМІНОГРУПУ

Наважку випробовуваної речовини, зазначену в окремій статті, розчиняють у 50 мл кислоти хлористоводневої  $P$  або в іншому зазначеному розчиннику і додають 3 г калію бромиду  $P$ . Охолоджують у льодяній воді і титрують, повільно, при постійному перемішуванні, додаючи 0.1 М розчин натрію нітриту. Кінцеву точку титрування визначають електрометрично або за допомогою індикатора, зазначеного в окремій статті.

N

Нітриметричне титрування застосовують для кількісного визначення сполук, що містять первинну або вторинну ароматичну аміногрупу, для визначення гідразидів, а також ароматичних нітросполук після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи.

Розчин, що титрується, попередньо охолоджують у льодяній воді, та проводять титрування, підтримуючи температуру розчину близько 15 °С, якщо немає інших зазначень в окремій статті. На початку титрування додають 0.1 М розчин натрію нітриту зі швидкістю 2 мл/хв. Наприкінці титрування (приблизно за 0.5 мл до еквівалентної кількості) швидкість титрування зменшують до 0.05 мл/хв.



Точку еквівалентності визначають електрометричними методами (2.2.19 або 2.2.20) або за допомогою внутрішніх індикаторів, або зовнішнього індикатора.

Як зовнішній індикатор використовують йодкромальний папір. Титрування проводять, доки через 1 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, після додавання 0.1 М розчину натрію нітриту крапля розчину, що титрується, узята за допомогою скляної палички, не буде негайно викликати синє забарвлення паперу. Паралельно проводять контрольний дослід.

Як внутрішні індикатори використовують тропеолін 00 (0.2 мл розчину тропеоліну 00 Р<sup>н</sup>), тропеолін 00 у суміші з метиленовим синім (0.2 мл розчину тропеоліну 00 Р<sup>н</sup> і 0.1 мл розчину метиленового синього Р<sup>н</sup>) або розчин нейтрального червоного Р<sup>н</sup> (0.1 мл розчину на початку титрування і 0.1 мл наприкінці титрування). Титрування з тропеоліном 00 проводять до переходу забарвлення від червоного до жовтого, із сумішшю тропеоліну 00 з метиленовим синім — від червоно-фіолетового до блакитного, з нейтральним червоним — від червоно-фіолетового до синього. Витримування наприкінці титрування з нейтральним червоним збільшують до 2 хв.

### 2.5.10. МЕТОД СПАЛЮВАННЯ У КОЛБІ З КИСНЕМ

Якщо немає інших зазначень, для спалювання використовують конічну колбу місткістю не менше 500 мл із боросилікатного скла із притертою скляною пробкою, споряджену підходящим тримачем зразка, наприклад, із платини або платино-іридієвого сплаву.

Зазначену кількість тонко здрібненої речовини поміщають у центр шматочка фільтрувального паперу розміром близько 30 мм × 40 мм із невеликою смужкою завширшки 10 мм і завдовжки 30 мм. Якщо є зазначення про імпрегнування паперу літію карбонатом, то перед використанням папір зволожують у центрі насиченим розчином літію карбонату Р і сушать у сушильній шафі. Випробовувану речовину загортають у підготований шматочок фільтрувального паперу та поміщають у тримач зразка.

У колбу поміщають воду Р або зазначений розчин, призначений для поглинання продуктів згоряння. За допомогою трубки, кінець якої має бути розташований безпосередньо над поверхнею рідини, витісняють повітря з колби, пропускаючи струмінь кисню. Шийку колби зволожують водою, кінець смужки фільтрувального паперу підпалюють підходящим способом зі звичайними запобіжними заходами і колбу закривають пробкою. Під час спалювання колбу тримають щільно закритою. Після спалювання колбу енергійно струшують, щоб цілком розчинити продукти згоряння, охолоджують протягом 5 хв, якщо немає інших зазначень, і обережно відкривають.

Стінки колби і тримач зразка обполіскують водою Р. Суміш продуктів згоряння та промивної рідини використовують так, як зазначено в окремій статті.

Суть методу спалювання органічних речовин у колбі з киснем полягає в руйнуванні органічних речовин із подальшим розчиненням продуктів згоряння, що утворилися, у поглинаючій рідині та подальшому визначенні елементів, що знаходяться в розчині у вигляді іонів. Метод звичайно застосовують для визначення галогенів (хлору, броду, йоду, фтору), сірки та фосфору.

Спалювання звичайно проводять у конічній колбі місткістю від 750 мл до 1000 мл із термостійкого скла зі шліфом. У пробку колби упаяний платиновий дріт діаметром близько 0.75 мм, що закінчується платиновим кошичком або спіраллю (тримач зразка) (див. Рис. 1), що знаходиться на відстані близько 2 см від дна колби.

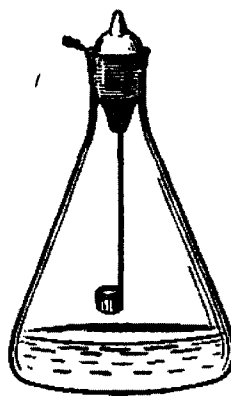


Рис. 1. Прилад для спалювання у кисні

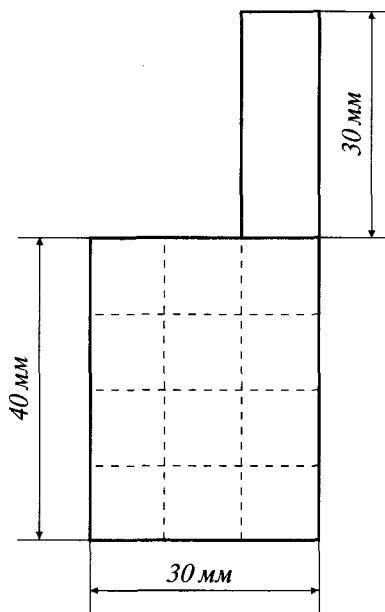


Рис. 2. Фільтрувальний папір для приготування пакетика

Точну наважку тонко здрібненої речовини поміщають на шматочок фільтрувального паперу (Рис. 2) і загортають його у вигляді пакетика. Вузька смужка має бути вільна. У разі випробування рідин, їх поміщають у капіляр, заплавлений парафіном, або в капсулу з поліетилену, нітроплівки або метилцелюлози. При ви-

## 2.5. Методи кількісного визначення

---

пробуванні мазеподібної речовини використовують капсулу з нітроплівки або пакетик із вошаного паперу. Для важколетких рідин можна використовувати подвійний паперовий пакетик.

Капсули та капіляри загортають у пакетик із фільтрувального паперу так, щоб вузька смужка залишалася вільною. Якщо речовини згоряють зі спалахом, до їх наважки додають близько 4 мг парафіну.

Підготований паперовий пакетик поміщають у три-мач зразка, вільний кінець фільтрувального паперу підпалюють і відразу щільно закривають колбу пробкою, змоченою водою; під час спалювання пробку притримують рукою.

Паралельно проводять контрольний дослід.

### ПРИМІТКА

При роботі слід дотримуватися обережності (надягти захисні окуляри, колбу помістити в запобіжний чохол, установити захисний екран); колба для спалювання має бути ретельно вимита і вільна від слідів органічних речовин і розчинників.

## 2.6. БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

### 2.6.11. ДЕПРЕСОРНІ РЕЧОВИНИ

Випробування проводять на кішці, маса тіла якої  $\nabla$  не менше  $\blacktriangle$  2 кг, наркотизованій хлоралозою або барбітуратами для підтримання постійного кров'яного тиску. Випробування проводять за умов, які дозволяють запобігти зниженню температури тіла тварини і підтримувати її так, щоб ректальна температура зберігалася у фізіологічних межах. У трахею вводять дихальну трубку. У загальну сонну артерію вводять канюлю, заповнену гепаринізованим розчином 9 г/л натрію хлориду, і сполучають її з пристроєм, що забезпечує тривалу реестрацію кров'яного тиску. У стегнову вену вводять другу канюлю, заповнену гепаринізованим розчином 9 г/л натрію хлориду, крізь яку можна вводити розчини гістаміну і випробовуваного зразка лікарського засобу.

Визначають чутливість тварин до гістаміну за допомогою внутрішньовенних ін'єкцій через рівні інтервали розчину гістаміну  $P$  у дозах, відповідних 0.1 мкг і 0.15 мкг гістаміну основи на кілограм маси тіла. Повторюють меншу дозу не менше трьох разів. Другу і наступні ін'єкції вводять не раніш як через 1 хв після повернення кров'яного тиску до рівня, який був безпосередньо перед попередньою ін'єкцією. Тварину використовують у випробуванні лише в тому випадку, якщо одержано зниження кров'яного тиску, яке чітко рееструється, постійне для меншої дози, і якщо велика доза викликає більш високу реакцію.

Розчиняють випробовуваний зразок у достатній кількості розчину 9 г/л натрію хлориду або іншого розчинника, як зазначено в окремій статті. Вводять внутрішньовенно на кілограм маси тіла  $\nabla$  1.0 мл  $\blacktriangle$  розчину гістаміну  $P$ , потім — дві послідовні ін'єкції розчину випробовуваного лікарського засобу в дозі, зазначеній в окремій статті, і, нарешті,  $\nabla$  1.0 мл  $\blacktriangle$  розчину гістаміну  $P$ . Другу, третю і четверту ін'єкції роблять не раніш як через 1 хв після повернення кров'яного тиску до рівня, на якому він був безпосередньо перед попередньою ін'єкцією. Повторюють ці серії ін'єкцій двічі і завершують випробування уведенням 1.5 мл розчину гістаміну  $P$  на кілограм маси тіла.

Випробування вважають не дійсним, якщо реакція на 1.5 мл розчину гістаміну  $P$  не перевищує реакцію на  $\nabla$  1.0 мл.  $\blacktriangle$  Зразок не витримує випробування, якщо середнє значення реакцій на його введення вище за середнє значення реакцій на  $\nabla$  1.0 мл розчину гістаміну  $P$  на кілограм маси тіла або якщо будь-яка одна його доза викликала більш високу депресорну реакцію, ніж завершальна доза розчину гістаміну. Тварин не використовують повторно у випробуванні на депресорні речовини, якщо будь-яка одна його доза викликає більш високу депресорну реакцію, ніж завершальна доза розчину гістаміну, або якщо реакція на велику дозу гістаміну, введена після випробовуваного зразка, нижча за середню реакцію на менші дози попередньо уведеного гістаміну.

Випробування на депресорні речовини виконують із метою виключення небезпеки зниження артеріального тиску (депресорної реакції) після введення лікарського засобу, якщо в його складі при виробництві виявилися речовини, які мають депресорну дію. Найбільш небезпечні щодо цього лікарські засоби, які одержують із тканин тварин і людини або шляхом мікробіологічного синтезу, бо при цьому до них можуть бути внесені високоактивні депресорні речовини тваринного походження — гістамін, серотонін, брадикінін та ін.

Для наркотизування кішки допускається використання уретану.

### 2.6.12. ВИПРОБУВАННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ЧИСЛА ЖИТТЄЗДАТНИХ АЕРОБНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ)

Випробування, описані нижче, дозволяють здійснювати кількісне визначення мезофільних бактерій та грибів, здатних рости за аеробних умов.

Випробування призначені насамперед для того, щоб визначити, чи задовольняє субстанція вимогам щодо мікробіологічної чистоти, наведеним в окремій статті. Якщо випробування проводять із цією метою, виконують зазначення, наведені нижче, включаючи кількість зразків, що відбирають для аналізу, та інтерпретацію одержаних результатів. Наведені нижче методики можуть бути також використані при випробуванні ефективності антимікробних консервантів (5.1.3) відповідно до Фармакопеї. Крім того, їх можна застосовувати при визначенні якості сировини і готових лікарських засобів відповідно до рекомендацій, викладених у статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4). У цьому випадку, наприклад, при визначенні виробником якості сировини і/або готових лікарських засобів або при проведенні перевірки придатності вибраної методики порядок проведення випробування, в тому числі кількість зразків, що відбираються для аналізу, і інтерпретацію одержаних результатів виробник установлює за погодженням із компетентним уповноваженим органом.

Випробування проводять за умов, що дозволяють запобігти випадковому мікробному забрудненню випробовуваного зразка. Заходи, що вживаються для запобігання мікробному забрудненню випробовуваного зразка, не мають впливати на мікроорганізми, які можуть бути виявлені при проведенні випробування. У випадку, якщо випробовуваний лікарський засіб виявляє антимікробну активність, вона має бути підходящим чином нейтралізована. При використанні з цією метою інактиваторів треба підтвердити їхню нейтралізуючу ефективність і нешкідливість для мікроорганізмів.

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів проводять методом мембранної фільтрації або

## 2.6. Біологічні випробування

методом висівання на чашки Петрі, як описано у даній статті.

Метод найбільш імовірного числа (НІЧ) призначений для використання в тих випадках, коли неможливо застосувати інші методи. При виборі методу випробування необхідно враховувати природу випробовуваного лікарського засобу та очікувану кількість мікроорганізмів. Треба належним чином провести перевірку придатності вибраної методики.

Якщо мета проведення випробування пов'язана із статтями 5.1.3 або 5.1.4, треба використовувати метод глибинного або поверхневого висівання на чашки Петрі або метод мембранної фільтрації.

### Підготовка зразка

*Порядок відбору проб.* Відбір проб лікарського засобу треба проводити в суворо визначеному порядку. Порядок відбору проб залежить від розмірів серії, ступеня небезпеки для здоров'я, пов'язаної з мікробним забрудненням лікарського засобу вище допустимого рівня, характеристиками лікарського засобу й очікуваним рівнем мікробного забруднення. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для випробування використовують зразки по 10 г або 10 мл субстанції або готового лікарського засобу, відібрані з дотриманням застережних заходів, як зазначено вище. Зразки відбирають у випадковому порядку з упаковок in bulk або з контейнерів з готовим лікарським засобом. Якщо необхідно, при відборі однієї проби змішують вміст кількох контейнерів, для того щоб одержати зразок необхідної маси або об'єму (залежно від природи випробовуваної субстанції або готового лікарського засобу).

Прикладом плану відбору проб є трирівневий порядок пробовідбору, використовуваний для лікарських засобів, у яких велика ймовірність нерівномірного розподілу мікроорганізмів. У цьому випадку від кожної серії відбирають п'ять зразків, кожний з яких випробовують окремо. При цьому припускають, що в результаті випробування можуть бути виявлені зразки, що характеризуються трьома рівнями мікробного забруднення: (i) — підхожі зразки, тобто зразки, що містять менш як  $m$  колонієутворюючих одиниць (КУО) у грамі або мілілітрі, де  $m$  — гранично допустима кількість мікроорганізмів, встановлена відповідною окремою статтею; (ii) — граничні зразки, тобто зразки, що містять у грамі або мілілітрі більше  $m$ , але менш як  $10m$  КУО; (iii) — браковані зразки, тобто зразки, що містять більше  $10m$  КУО у грамі або мілілітрі.

*Лікарські засоби, розчинні у воді.* 10 г або 10 мл випробовуваного лікарського засобу розчиняють або розбавляють буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або іншою підходящою рідиною. Як правило, використовують розведення 1:10. Якщо необхідно, допускається використання інших розведень відповідно до властивостей лікарського засобу або до вимог щодо чутливості методики. Якщо відомо, що лікарський засіб виявляє антимікробну активність, до розчинника може бути доданий інактиватор. Якщо

необхідно, доводять рН розчину приблизно до 7 і готують подальші десятикратні серійні розведення, використовуючи той самий розчинник.

*Нерозчинні у воді лікарські засоби, що не містять жирів.* 10 г або 10 мл випробовуваного лікарського засобу суспендують у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або в іншій підходящій рідині. Як правило, готують суспензію у розведенні 1:10. Якщо необхідно, допускається збільшення об'єму розчинника відповідно до властивостей лікарського засобу. Для суспендування погано змочуваних субстанцій до буферного розчину може бути додана підхожа поверхнево-активна речовина, наприклад, полісорбат-80 у концентрації 1 г/л буферного розчину. У тому випадку, коли відомо, що лікарський засіб виявляє антимікробну активність, до розчинника може бути доданий інактиватор. Якщо необхідно, доводять рН розчину приблизно до 7 і готують подальші десятикратні серійні розведення, використовуючи той самий розчинник.

*Лікарські засоби, що містять жири.* 10 г або 10 мл випробовуваного лікарського засобу гомогенізують із стерильним полісорбатом-80 або іншою підходящою стерильною поверхнево-активною речовиною в кількості, що не перевищує половину маси випробовуваного зразка. Якщо необхідно, допускається попереднє підігрівання поверхнево-активної речовини до температури не більше 40 °С. У виняткових випадках допускається нагрівання до температури не більше 45 °С. Ретельно перемішують, якщо необхідно, підтримуючи температуру за допомогою водяної бані або термостата. Додають буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, попередньо підігрітий до відповідної температури, у кількості, необхідній для одержання розведення вихідного зразка 1:10. Ретельно перемішують, підтримуючи температуру протягом мінімального часу, необхідного для утворення емульсії, але у будь-якому разі не більше 30 хв. Подальші серійні десятикратні розведення готують, використовуючи буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, що містить підхожу концентрацію стерильного полісорбату-80 або іншої стерильної поверхнево-активної речовини.

*Трансдермальні пластирі.* Десять пластирів звільняють від захисного покриття (знімних прокладок) за допомогою стерильного пінцета й поміщають у стерильні пластмасові або скляні лотки клейкою поверхнею догори. Якщо необхідно, клейку поверхню покривають стерильною марлею (або сіткою з полімерного моноволокна типу тканинного фільтра) і переносять десять пластирів у посудину, що містить не менше 500 мл буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 і підхожі інактиватори, наприклад, полісорбат-80 і/або лецитин. Енергійно струшують не менше 30 хв (зразок А). Іншу групу з десяти пластирів готують, як описано вище, поміщають у посудину, що містить не менше 500 мл рідкого живильного середовища D, і енергійно струшують не менше 30 хв (зразок В).

### Випробування зразка

**Метод мембранної фільтрації.** Використовують мембранні фільтри з розміром пор не більше 0,45 мкм, здатні ефективно затримувати мікроорганізми. Матеріал мембранного фільтра треба вибирати таким чином, щоб компоненти випробовуваного лікарського засобу не впливали на його ефективність. Целюлозні нитратні фільтри, наприклад, можуть бути використані для водних, розведених спиртових розчинів і розчинів в оліях, а целюлозно-ацетатні фільтри — для концентрованих спиртових розчинів. Конструкція фільтраційної установки має дозволяти проводити перенесення мембранного фільтра на живильне середовище.

Підхожу кількість зразка, підготовану, як описано у розділі "Підготовка зразка" (відповідну 1 г випробовуваного лікарського засобу або меншій його кількості, якщо очікується високий ступінь мікробної забрудненості), переносять на кожний із двох мембранних фільтрів і негайно фільтрують. Кожний мембранний фільтр відмивають трьома порціями, близько 100 мл кожна, піджої рідини, наприклад, буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0. До промивної рідини можуть бути додані поверхнево-активні речовини, наприклад, полісорбат-80 або інактиватори. Допускається використовувати для відмивання мембранних фільтрів менше трьох порцій промивної рідини за умови перевірки придатності методики. Мембранний фільтр, призначений переважно для підрахунку бактерій, поміщають на поверхню відповідного густого живильного середовища, наприклад, середовища В, а інший, призначений переважно для підрахунку грибів, — на поверхню відповідного густого живильного середовища, наприклад, середовища С. Чашки з середовищем В інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С, чашки з середовищем С — від 20 °С до 25 °С протягом п'яти діб, якщо вірогідні результати випробування не будуть одержані за більш короткий час. Відбирають чашки, кількість колоній на яких не перевищує 100, і визначають число колонієутворюючих одиниць у грамі або мілілітрі лікарського засобу.

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка А пропускають крізь кожний із двох стерильних мембранних фільтрів. Один мембранний фільтр поміщають на поверхню густого живильного середовища В для визначення загального числа бактерій, інший мембранний фільтр — на поверхню густого живильного середовища С для визначення загального числа грибів.

### Метод висівання на чашки

*а. Метод глибинного висівання.* У кожну чашку Петрі діаметром 9 см вносять 1 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано вище у розділі "Підготовка зразка", і від 15 мл до 20 мл розплавленого густого живильного середовища для вирощування бактерій (наприклад, середовище В) або від 15 мл до 20 мл розплавленого густого живильного середовища для вирощування грибів (наприклад, середовище С). Температура живильного середовища має становити не більше 45 °С. При використанні чашок Петрі більшого діаме-

тра відповідно збільшують кількість живильного середовища. Для кожного розведення використовують не менше двох чашок Петрі з кожним живильним середовищем. Посіви інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С (від 20 °С до 25 °С для грибів) протягом п'яти діб, якщо вірогідні результати випробування не будуть одержані за коротший час. Відбирають чашки, відповідні одному розведенню, для якого кількість колоній на одній чашці Петрі не перевищує 300 (100 колоній для грибів). Обчислюють середнє арифметичне значення числа колоній і визначають число колонієутворюючих одиниць у грамі або мілілітрі.

*б. Метод поверхневого висівання.* У чашки Петрі діаметром 9 см вносять від 15 мл до 20 мл розплавленого густого живильного середовища для вирощування бактерій (наприклад, середовище В) або розплавленого густого живильного середовища для вирощування грибів (наприклад, середовище С) із температурою близько 45 °С і дають середовищу застигнути. При використанні чашок Петрі більшого діаметра відповідно збільшують об'єм живильного середовища. Підсушують чашки, наприклад, у ламінарному струмені стерильного повітря або у термостаті. Точно відміряний об'єм зразка (не менше 0,1 мл), підготованого, як описано в розділі "Підготовка зразка", розподіляють по поверхні живильного середовища. Для кожного розведення використовують не менше двох чашок Петрі з кожним живильним середовищем. Інкубацію посівів і визначення числа колонієутворюючих одиниць у лікарському засобі проводять, як описано вище для методу глибинного висівання.

**Метод найбільш імовірного числа.** Метод найбільш ймовірного числа (НІЧ) поступається щодо точності методам мембранної фільтрації і висівання на чашки Петрі. Результати визначення числа грибів, одержані даним методом, як правило, невірогідні. У зв'язку з цим використання методу НІЧ допускається лише для визначення загального числа бактерій у тих випадках, коли неможливо застосувати інші методи. Якщо в окремій статті передбачено застосування методу НІЧ, визначення проводять, як описано нижче.

Готують серію не менш як трьох послідовних десятикратних розведень випробовуваного лікарського засобу, як описано в розділі "Підготовка зразка". Від кожного розведення відбирають три проби по 1 г або 1 мл, які вносять у три пробірки, що містять від 9 мл до 10 мл піджої рідкого живильного середовища (наприклад, живильного середовища А). Якщо необхідно, в живильне середовище може бути додана піджої поверхнево-активна речовина, наприклад, полісорбат-80 або інактиватор. Таким чином, для трьох розведень використовують дев'ять пробірок. Усі пробірки інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С протягом п'яти діб. Для кожного розведення позначають кількість пробірок, у яких спостерігається ріст мікроорганізмів. У тому разі, якщо у зв'язку з природою лікарського засобу візуальний облік результатів утруднений або сумнівний, проводять пересівання на те саме рідке живильне середовище або на піджої густе живильне середовище (наприклад, середовище В), інкубують від 18 год до 24 год при тій самій темпера-

## 2.6. Біологічні випробування

турі й враховують одержані результати. Визначають найбільш імовірну кількість бактерій у грамі або мілілітрі випробовуваного лікарського засобу за Табл. 2.6.12.-1.

### Ростові властивості живильних середовищ і перевірка придатності методик випробування

Тест-штами бактерій вирощують кожний окремо на підходящому рідкому живильному середовищі (наприклад, середовищі А) при температурі від 30 °С до 35 °С від 18 год до 24 год. Тест-штами грибів вирощують кожний окремо на підходящому густому живильному середовищі (наприклад, середовищі С без додавання антибіотика). *Candida albicans* інкубують при температурі від 20 °С до 25 °С протягом 48 год, *Aspergillus niger* — при температурі від 20 °С до 25 °С протягом семи діб.

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538 (NCIMB 9518, CIP 4.83)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126)
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633 (NCIMB 8054, CIP 52.62)
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231 (NCPF 3179, IP 48.72)
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404 (IMI 149007, IP 1431.83)

У буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 готують робочі суспензії тест-мікроорганізмів, які містять близько 100 колонієутворюючих одиниць у мілілітрі. Суспензію кожного мікроорганізму окремо в

присутності й у відсутності випробовуваного зразка використовують для перевірки придатності методики визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів. При використанні методу мембранної фільтрації і методу висівання на чашки результати, одержані при підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності й у відсутності випробовуваного зразка, мають відрізнятися не більш як у 5 разів. При використанні методу найбільш імовірного числа результат, одержаний при підрахунку КУО тест-мікроорганізму, має знаходитися всередині 95 % довірчого інтервалу результату, одержаного в присутності випробовуваного зразка. Для перевірки стерильності живильного середовища і розчинника, а також дотримання асептичних умов випробування проводять, використовуючи стерильний буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 замість випробовуваного зразка. При цьому не має спостерігатися ріст мікроорганізмів.

### Інтерпретація результатів

Загальне число бактерій визначають, виходячи із середнього значення числа колонієутворюючих одиниць, які виростили на густому живильному середовищі В. Загальне число грибів визначають, виходячи із середнього значення числа колонієутворюючих одиниць, вирощених на густому живильному середовищі С. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів знаходять як суму загального числа бактерій і загального числа грибів, визначених, як описано вище. Якщо встановлено, що на живильному сере-

Таблиця 2.6.12.-1

### Найбільш ймовірне число бактерій

Три пробірки для кожного розведення							
Кількість пробірок, в яких спостерігається ріст мікроорганізмів			НІЧ в 1 г	Категорія*		95 % довірчі інтервали	
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			-	-

\* Категорія 1: результати, одержувані в 95 % випадків. Категорія 2: менш імовірні результати, одержувані лише у 4 % випадків. Ці результати не треба використовувати при прийнятті важливих рішень. Результати, менш імовірні, ніж категорія 2, не наведені, бо завжди невірні.

довищі для вирощування бактерій і живильному середовищі для вирощування грибів спостерігається ріст одних і тих самих мікроорганізмів, необхідно внести відповідні поправки. При використанні методу найбільш імовірного числа визначають загальне число бактерій.

Якщо допустимі межі вмісту мікроорганізмів визначені в окремій статті, результати інтерпретують так:

$10^2$  мікроорганізмів — максимально допустима межа:  $5 \times 10^2$ ;

$10^3$  мікроорганізмів — максимально допустима межа:  $5 \times 10^3$  і т.д.

При використанні, наприклад, трирівневого плану відбору проб чинять так.

Визначають загальне число мікроорганізмів окремо для кожного з п'яти зразків. Вважають, що субстанція або готовий лікарський засіб задовольняє вимоги щодо мікробіологічної чистоти, якщо виконуються такі умови: (i) — загальне число мікроорганізмів, визначене для кожного випробовуваного зразка, не перевищує допустимі межі більш як у 10 разів (відсутні браковані зразки), та (ii) — не більш як для двох випробовуваних зразків загальне число мікроорганізмів, визначене в результаті випробування, знаходиться в інтервалі між допустимою межею і її десятикратним значенням (тобто не більше двох граничних зразків). Застосування трирівневого плану відбору проб має бути передбачено в окремій статті.

Рекомендовані розчини і живильні середовища наведені в статті 2.6.13.

N

При випробуванні ефективності антимікробних консервантів (5.1.3) може бути також використаний метод двошарового висівання на чашки Петрі.

При визначенні якості лікарських засобів відповідно до рекомендацій, викладених у статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4), може бути також використаний метод двошарового висівання на чашки Петрі при наявності відповідних зазначень в окремій статті.

Для визначення мікробіологічної чистоти допускається використання автоматизованих методів за умови, що в результаті перевірки придатності було доведено, що вони дають еквівалентні результати порівняно з методами, описаними вище.

#### Підготовка зразка

**Порядок відбору проб.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, від кожної серії лікарського засобу відбирають середню пробу, яка складається з рівних разових проб, взятих не менш як із 10 різних контейнерів.

#### Випробування зразка

**Метод мембранної фільтрації.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, після закінчення фільтрації мембранні фільтри промивають 1-5 порціями підходящої промивної рідини.

► При випробуванні лікарського засобу, нерозчинного у воді (таблетки, порошки тощо) можуть, якщо необхідно, застосовуватися відповідні методи попереднього відділення нерозчинних часток за умови, що розроблена методика контролю мікробіологічної чистоти відповідає вимогам розділу "Ростові властивості живильних середовищ і перевірка придатності методик випробування".▲

#### Метод висівання на чашки

*с. Метод двошарового висівання.* У чашки Петрі діаметром 9 см вносять від 15 мл до 20 мл розплавленого густого живильного середовища для вирощування бактерій (наприклад, середовища № 1) або розплавленого густого живильного середовища для вирощування грибів (наприклад, середовища № 2) із температурою від 45 °С до 50 °С і дають середовищу застигнути. При використанні чашок Петрі більшого діаметра відповідно збільшують об'єм живильного середовища. 1 мл зразка, підготованого, як описано в розділі "Підготовка зразка", вносять у пробірку, що містить близько 4 мл розплавленого і охолодженого до температури не більше 45 °С густого живильного середовища № 1 або густого живильного середовища № 2. Швидко перемішують вміст пробірки і переносять у чашку Петрі, підготовану, як описано вище, що містить густе живильне середовище № 1 або № 2, відповідно. Швидким погойдуванням чашки Петрі рівномірно розподіляють верхній шар живильного середовища. Для кожного розведення використовують не менше двох чашок Петрі з кожним живильним середовищем. Після застигання середовища чашки перевертають й інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С (від 20 °С до 25 °С для грибів) протягом п'яти діб, якщо вірогідні результати випробування не будуть одержані за коротший час. Відбирають чашки, відповідні одному розведенню, для якого кількість колоній на одній чашці Петрі не перевищує 300 (100 колоній для грибів). Обчислюють середнє арифметичне значення числа колоній і визначають число колонієутворюючих одиниць у грамі або мілілітрі.

#### Ростові властивості живильних середовищ і перевірка придатності методик випробування

При перевірці придатності методик випробування і для контролю ростових властивостей живильних середовищ можуть бути також використані такі штами тест-мікроорганізмів.

Замість тест-мікроорганізму *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126) може бути використаний тест-мікроорганізм *Escherichia coli* ATCC 25922.

Замість тест-мікроорганізму *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (NCIMB 8054, CIP 52.62) може бути використаний тест-мікроорганізм *Bacillus cereus* ATCC 10702 (NCTC 8035).

Замість тест-мікроорганізму *Candida albicans* ATCC 10231 (NCPF 3179, IP 48.72) може бути використаний тест-мікроорганізм *Candida albicans* NCTC 885-653.

## 2.6. Біологічні випробування

Допускається використання інших штамів мікроорганізмів за погодженням з компетентним уповноваженим органом.

Для вирощування тест-штамів бактерій може бути використане рідке живильне середовище № 1, для вирощування тест-штамів грибів може бути використане густе живильне середовище № 2.

Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів може бути використаний розчин 9 г/л натрію хлориду.

**Ростові властивості.** Невелику кількість (близько 100 КУО) суспензії кожного мікроорганізму окремо вносять у відповідні живильні середовища (наприклад, тест-штами бактерій вносять у живильне середовище № 1, тест-штами грибів — у живильне середовище № 2). Посіви інкубують за умов, зазначених вище, протягом 48 год (середовище № 1) і 72 год (середовище № 2). Середовище вважають підходящим, якщо після закінчення періоду інкубації спостерігається ріст мікроорганізмів.

### Інтерпретація результатів

Якщо при випробуванні зразка методом мембранної фільтрації при розведенні лікарського засобу 1:10 не виявлений ріст мікроорганізмів на мембранних фільтрах, результати позначають таким чином: "В 1 г (мл) лікарського засобу бактерії (гриби) не виявлені".

У тому випадку, коли при випробуванні зразка методом висівання на чашки при розведенні лікарського засобу 1:10 не виявлений ріст мікроорганізмів на чашках Петрі, результати позначають таким чином: "В 1 г (мл) лікарського засобу менше 10 бактерій (грибів)".

Якщо виробництво лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП; GMP), встановлених в Європейському Співтоваристві, і допустимі межі вмісту мікроорганізмів визначені в окремій статті, результати інтерпретують таким чином:

$10^2$  мікроорганізмів — максимально допустима межа:  $1 \times 10^2$ ;

$10^3$  мікроорганізмів — максимально допустима межа:  $1 \times 10^3$  і т.п.

### 2.6.13. ВИПРОБУВАННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ВИПРОБУВАННЯ НА ОКРЕМІ ВИДИ МІКРООРГАНІЗМІВ)

Методики, викладені в загальній статті, допускають використання селективних живильних середовищ, що не дозволяють виділяти мікроорганізми зі сублетальними ушкодженнями. Якщо для забезпечення якості лікарського засобу потрібно виявляти мікроорганізми зі сублетальними ушкодженнями, треба передбачити процедуру відновлення їхньої життєздатності перед використанням селективних живильних середовищ.

Якщо випробовуваний лікарський засіб виявляє антимікробну активність, вона має бути підходящим способом нейтралізована.

### Ентеробактерії і деякі інші грамнегативні бактерії

Випробування призначене для виявлення бактерій роду *Enterobacteriaceae*, однак дозволяє також виявити інші мікроорганізми (наприклад, *Aeromonas*, *Pseudomonas*).

**Виявлення бактерій.** Готують випробовуваний зразок, як описано у статті 2.6.12, використовуючи рідке живильне середовище D замість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С протягом часу, достатнього для відновлення життєздатності мікроорганізмів, але не достатнього для збільшення їхньої кількості (як правило, 2 год, але не більше 5 год). Струшують посудину і переносять її вміст (гомогенізатор А) в об'ємі, відповідному 1 г або 1 мл лікарського засобу в 100 мл нагромаджувального середовища E. Посіви інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на чашки з густим живильним середовищем F. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Лікарський засіб витримує випробування, якщо ріст колоній грамнегативних бактерій не виявляється.

**Кількісна оцінка.** Гомогенізатор А і/або його розведення, що містять відповідно 0.1 г, 0.01 г і 0.001 г (або 0.1 мл, 0.01 мл і 0.001 мл) випробовуваного лікарського засобу, вносять у відповідні об'єми рідкого нагромаджувального середовища E. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації з кожної посудини роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем F так, щоб одержати ріст ізольованих колоній. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Наявність росту добре розвинутих червоних або червонястих колоній грамнегативних бактерій означає позитивний результат випробування. Позначають найменшу кількість лікарського засобу, що дає позитивний результат, і найбільшу кількість лікарського засобу, що дає негативний результат. Визначають імовірне число бактерій за Табл. 2.6.13.-1.

Таблиця 2.6.13.-1

Результат, одержаний для кожної кількості лікарського засобу			
0.1 г або 0.1 мл	0.01 г або 0.01 мл	0.001 г або 0.001 мл	Імовірне число бактерій уграмі або мілілітрі лікарського засобу
+	+	+	більше $10^3$
+	+	-	менше $10^3$ , але більше $10^2$
+	-	-	менше $10^2$ , але більше 10
-	-	-	менше 10

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка В пропускають крізь стерильний мембранний



фільтр, як описано у статті 2.6.12, помішають мембранний фільтр у 100 мл рідкого нагромаджувального середовища Е й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на поверхню густого живильного середовища F для виявлення ентеробактерій та інших грамнегативних мікроорганізмів.

### *Escherichia coli*

10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано в статті 2.6.12, або його кількість, відповідну 1 г або 1 мл лікарського засобу, вносять у 100 мл рідкого живильного середовища А, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації струшують посудину, переносять 1 мл її вмісту в 100 мл рідкого живильного середовища G й інкубують при температурі від 43 °С до 45 °С від 18 год до 24 год. Роблять пересівання на чашки з густим живильним середовищем Н й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 72 год. Ріст червоних не слизових колоній грамнегативних паличок указує на можливість забруднення лікарського засобу *E. coli*. У цьому випадку проводять підхожі додаткові біохімічні тести, наприклад, тест на індол. Лікарський засіб витримує випробування, якщо на густому живильному середовищі Н не виявлений ріст описаних вище колоній або додаткові біохімічні тести дали негативний результат.

### *Salmonella*

Готують випробовуваний зразок, як описано в статті 2.6.12, використовуючи рідке живильне середовище А замість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. 1 мл одержаної нагромаджувальної культури вносять у 10 мл рідкого живильного середовища І й інкубують при температурі від 41 °С до 43 °С від 18 год до 24 год. Роблять пересівання не менш як на два з трьох живильних середовищ: густе живильне середовище J, густе живильне середовище K і густе живильне середовище L. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 72 год. Наявність на живильних середовищах характерного росту, описаного нижче, указує на можливість забруднення лікарського засобу *Salmonella*:

- густе живильне середовище J: добре розвинуті безбарвні колонії;
- густе живильне середовище K: добре розвинуті червоні або червоні з чорним центром колонії;
- густе живильне середовище L: дрібні прозорі безбарвні, рожеві або каламутно-білі колонії, як правило, оточені рожевою або червоною зоною.

Декілька підозрілих колоній, кожну окремо, пересівають на поверхню і вглиб густого живильного середовища М у пробірках. Роблять попередній висновок про забруднення лікарського засобу *Salmonella*, якщо після закінчення періоду інкубації спостерігається зміна кольору живильного середовища М із червоного на жовтий (у глибині агару, але не на його поверхні), що супроводжується, як правило, газоутворенням.

При цьому може спостерігатися утворення сірководню в глибині агару. Остаточний висновок роблять після проведення відповідних біохімічних або серологічних тестів. Лікарський засіб витримує випробування, якщо на густих живильних середовищах не виявлений ріст описаних вище колоній або додаткові біохімічні та серологічні тести дали негативний результат.

### *Pseudomonas aeruginosa*

10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано у статті 2.6.12, або його кількість, що відповідає 1 г або 1 мл лікарського засобу, вносять у 100 мл рідкого живильного середовища А, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем N й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 72 год. Лікарський засіб витримує випробування, якщо ріст мікроорганізмів на живильному середовищі не виявляється. Якщо виявлений ріст грамнегативних паличок, роблять пересівання різних за морфологічними ознаками ізольованих колоній на рідке живильне середовище А й інкубують при температурі від 41 °С до 43 °С від 18 год до 24 год. Лікарський засіб витримує випробування, якщо при температурі від 41 °С до 43 °С не спостерігається ріст мікроорганізмів.

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка А пропускають крізь стерильний мембранний фільтр, як описано у статті 2.6.12, помішають мембранний фільтр у 100 мл рідкого живильного середовища А й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на поверхню густого живильного середовища N.

### *Staphylococcus aureus*

10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано у статті 2.6.12, або його кількість, що відповідає 1 г або 1 мл лікарського засобу, вносять у 100 мл рідкого живильного середовища А, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем O й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 72 год. Ріст чорних колоній грамположитивних коків, оточених прозорою зоною, указує на наявність *S. aureus*, що може бути підтверджено відповідними біохімічними тестами, наприклад, тестами на коагулазу і дезоксирибонуклеазу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо на густому живильному середовищі O не виявлений ріст описаних вище колоній або додаткові біохімічні тести дали негативний результат.

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка А пропускають крізь стерильний мембранний фільтр, як описано у статті 2.6.12, помішають мембранний фільтр у 100 мл рідкого живильного середовища А й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації

## 2.6. Біологічні випробування

роблять пересівання на поверхню густого живильного середовища О.

### Ростові й селективні властивості живильних середовищ і перевірка придатності методик випробування

Випробування, описані нижче, треба проводити щонайменше для кожної партії сухого живильного середовища.

Тест-мікроорганізми, наведені нижче, вирощують кожний окремо у пробірках з підходящим живильним середовищем, наприклад, зазначеним нижче, при температурі від 30 °С до 35 °С від 18 год до 24 год:

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538 (NCIMB 9518, CIP 4.83): рідке живильне середовище А,
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027 (NCIMB 8626, CIP 82.118): рідке живильне середовище А,
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126): рідке живильне середовище А,
<i>Salmonella typhimurium</i>	рекомендований номер штаму не наводиться (може бути використаний штам не патогенний для людини, наприклад, <i>Salmonella abony</i> NCTC 6017, CIP 80.39): рідке живильне середовище А.

Готують робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму, що містить близько 1000 життєздатних клітин у 1 мл, використовуючи буферний розчин з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0. Змішують рівні об'єми кожної суспензії. 0.4 мл одержаної суміші (близько 100 мікроорганізмів кожного виду) вносять у живильне середовище і проводять випробування на наявність *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* і *Salmonellae* у присутності й відсутності випробовуваного зразка. Для кожного тест-мікроорганізму має бути одержаний позитивний результат випробування.

### *Clostridia*

Випробування, описані нижче, проводять в особливих випадках. Перший метод призначений для випробування на відсутність патогенних кластридій у тих випадках, коли їхня наявність у лікарському засобі не допускається. Такі лікарські засоби, як правило, містять низьке загальне число мікроорганізмів. Другий метод являє собою напівкількісне випробування на *Clostridium perfringens* і призначений для лікарських засобів, у яких кількість мікроорганізмів даного виду є критерієм якості.

**1. Випробування на *Clostridia*.** Готують випробовуваний зразок, як описано у статті 2.6.12. Відбирають дві рівні порції, відповідні 1 г або 1 мл випробовуваного лікарського засобу. Одну порцію прогривають при температурі 80 °С протягом 10 хв і швидко охолоджують. Іншу порцію не прогривають. 10 мл кожної з гомогенізованих порцій переносять у дві посудини

(38 × 200 мм) або інші підхожі посудини, що містять 100 мл живильного середовища Р. Інкують за анаеробних умов при температурі від 35 °С до 37 °С протягом 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання з кожної посудини в живильне середовище Q з гентаміцином й інкують за анаеробних умов при температурі від 35 °С до 37 °С протягом 48 год. Лікарський засіб витримує випробування, якщо після закінчення періоду інкубації не спостерігається ріст мікроорганізмів.

При наявності росту мікроорганізмів роблять пересівання кожної окремої колонії на живильне середовище Q без гентаміцину й інкують як за аеробних, так і за анаеробних умов. Наявність лише за анаеробних умов росту грампозитивних паличок (з ендоспорами або без них), що дають негативну реакцію на каталазу, свідчить про наявність *Clostridium spp.* Якщо необхідно, порівнюють культуральні ознаки мікроорганізмів, що виростили на двох чашках, і проводять тест на каталазу, щоб виключити аеробні й факультативно анаеробні мікроорганізми *Bacillus spp.*, що дають позитивну реакцію на каталазу. Тест на каталазу проводять шляхом додавання краплі розчину водню пероксиду розведеного Р безпосередньо до окремої колонії, що виростила на густому живильному середовищі, або до мікробної маси на предметному склі. Утворення бульбашок газу свідчить про позитивну реакцію на каталазу.

**2. Підрахунок *Clostridium perfringens*.** Готують випробовуваний зразок, як описано у статті 2.6.12, і розводять у співвідношенні 1:100 і 1:1000 буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0. Визначають найбільш імовірне число бактерій, як описано вище в статті 2.6.12, використовуючи живильне середовище R у пробірках або інших підхожих посудинах із маленькими трубками Дюрама. Змішують при мінімальному струшуванні й інкують при температурі від 45.5 °С до 46.5 °С від 24 год до 48 год. Наявність чорного забарвлення в посудинах внаслідок утворення заліза сульфідом і сильне газоутворення в трубках Дюрама (не менше 1/10 об'єму трубки) свідчить про наявність *C. perfringens*. Визначають найбільш імовірне число *C. perfringens* за Табл. 2.6.12.-1.

**Контроль.** Використовують такі тест-штами:

Для методу 1: *Clostridium sporogenes*, наприклад, ATCC 19404 (NCTC 532) або CIP 79.3.

Для методу 2: *Clostridium perfringens*, наприклад, ATCC 13124 (NCIMB 6125, NCTC 8237, CIP 103 409). Якщо необхідно, використовують разом з *C. sporogenes* для контролю селективності живильних середовищ і анаеробних умов.

*Розділ, наведений нижче, носить довідковий і рекомендаційний характер і не є обов'язковою частиною Фармакопеї.*

### РЕКОМЕНДОВАНІ РОЗЧИНИ І ЖИВИЛЬНІ СЕРЕДОВИЩА

Наведені нижче розчини і живильні середовища дають задовільні результати при визначенні мікро-

біологічної чистоти відповідно до Фармакопеї. Допускається використання інших живильних середовищ, що не відрізняються за ростовими і селективними властивостями щодо тих мікроорганізмів, для виділення яких вони призначені.

**Буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0**

Калію дигідрофосфат	3.6 г	еквівалент 0.067 М
Динатрію гідрофосфат дигідрат	7.2 г	еквівалент 0.067 М
Натрію хлорид	4.3 г	
Пептон (м'ясний або казеїновий)	1.0 г	
Вода очищена	1 000 мл	

До розчину можуть бути додані поверхнево-активні речовини або інактиватори, наприклад, полісорбат-80: від 1 г/л до 10 г/л.

Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Рідке живильне середовище А (соєво-казеїновий бульйон)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	17.0 г
Папаїновий гідролізат соєвих бобів	3.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Дикалію гідрофосфат	2.5 г
Глюкози моногідрат	2.5 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.3±0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Густе живильне середовище В (соєво-казеїновий агар)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	15.0 г
Папаїновий гідролізат соєвих бобів	5.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.3±0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Густе живильне середовище С (агар Сабуро із глюкозою й антибіотиками)**

Пептони (м'ясний або казеїновий)	10.0 г
Глюкози моногідрат	40.0 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 5.6±0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Безпосередньо перед вико-

ристанням до живильного середовища додають стерильні розчини антибіотиків з розрахунку 0.10 г бензилпеніциліну натрію і 0.10 г тетрацикліну на літр середовища або перед стерилізацією додають хлорамфенікол із розрахунку 50 мг на літр живильного середовища.

**Рідке живильне середовище D (лактозний бульйон)**

Яловичний екстракт	3.0 г
Панкреатичний гідролізат желатину	5.0 г
Лактози моногідрат	5.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 6.9±0.2. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв і охолоджують негайно після стерилізації.

**Рідке нагромаджувальне середовище E (нагромаджувальний бульйон Мозеля для бактерій род. *Enterobacteriaceae*)**

Панкреатичний гідролізат желатину	10.0 г
Глюкози моногідрат	5.0 г
Бичача жовч зневоднена	20.0 г
Калію дигідрофосфат	2.0 г
Динатрію гідрофосфат дигідрат	8.0 г
Брильянтовий зелений	15 мг
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після прогрівання його значення становило 7.2±0.2. Прогрівають при температурі 100 °С протягом 30 хв і негайно охолоджують.

**Густе живильне середовище F (агар з жовцю, глюкозою, кристалічним фіолетовим і нейтральним червоним)**

Дріжджовий екстракт	3.0 г
Панкреатичний гідролізат желатину	7.0 г
Солі жовчних кислот	1.5 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Глюкози моногідрат	10.0 г
Агар	15.0 г
Нейтральний червоний	30 мг
Кристалічний фіолетовий	2 мг
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після нагрівання його значення становило 7.4±0.2. Нагрівають до кипіння. Нагрівання в паровому стерилізаторі не допускається.

**Рідке живильне середовище G (бульйон Мак-Конкі)**

Панкреатичний гідролізат желатину	20.0 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Бичача жовч зневоднена	5.0 г
Бромкрезоловий пурпуровий	10 мг
Вода очищена	1 000 мл

## 2.6. Біологічні випробування

Встановлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі  $121^\circ\text{C}$  протягом 15 хв.

### Густе живильне середовище Н (агар Мак-Конкі)

Панкреатичний гідролізат желатину	17.0 г
Пептони (м'ясний і казеїновий)	3.0 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Солі жовчних кислот	1.5 г
Агар	13.5 г
Нейтральний червоний	30.0 мг
Кристалічний фіолетовий	1 мг
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.1 \pm 0.2$ . Кип'ятять протягом 1 хв при постійному струшуванні, потім стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі  $121^\circ\text{C}$  протягом 15 хв.

### Рідке живильне середовище І (тетратіонатно-жовчний бульйон з брильянтовим зеленим)

Пептон	8.6 г
Бичача жовч зневоднена	8.0 г
Натрію хлорид	6.4 г
Кальцію карбонат	20.0 г
Калію тетратіонат	20.0 г
Брильянтовий зелений	70 мг
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.0 \pm 0.2$ . Нагрівають до моменту закипання. Повторне нагрівання не допускається.

### Густе живильне середовище J (дезоксихолатний цитратний агар)

Яловичий екстракт	10.0 г
М'ясний пептон	10.0 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Натрію цитрат	20.0 г
Заліза(III) цитрат	1.0 г
Натрію дезоксихолат	5.0 г
Агар	13.5 г
Нейтральний червоний	20 мг
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після нагрівання його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ . Повільно нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом 1 хв. Охолоджують до температури  $50^\circ\text{C}$  і розливають у чашки Петрі. Нагрівання в паровому стерилізаторі не допускається.

### Густе живильне середовище К (дезоксихолатний агар з ксилозою і лізином)

Ксилоза	3.5 г
L-Лізин	5.0 г

Лактози моногідрат	7.5 г
Сахароза	7.5 г
Натрію хлорид	5.0 г
Дріжджовий екстракт	3.0 г
Феноловий червоний	80 мг
Агар	13.5 г
Натрію дезоксихолат	2.5 г
Натрію тіосульфат	6.8 г
Заліза(III) амонію цитрат	0.8 г
Вода очищена	1 000 мл

Встановлюють рН середовища таким чином, щоб після нагрівання його значення становило  $7.4 \pm 0.2$ . Нагрівають до моменту закипання. Охолоджують до температури  $50^\circ\text{C}$  і розливають у чашки Петрі. Нагрівання в паровому стерилізаторі не допускається.

### Густе живильне середовище L (агар із сахарозою, лактозою, брильянтовим зеленим і феноловим червоним)

Пептони (м'ясний і казеїновий)	10.0 г
Дріжджовий екстракт	3.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Агар	20.0 г
Феноловий червоний	80 мг
Брильянтовий зелений	12.5 мг
Вода очищена	1 000 мл

Нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом 1 хв. Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $6.9 \pm 0.2$ . Стерилізують безпосередньо перед використанням у паровому стерилізаторі при температурі  $121^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. Охолоджують до температури  $50^\circ\text{C}$  і розливають у чашки Петрі.

### Густе живильне середовище M (трицукровий агар із залізом)

Яловичий екстракт	3.0 г
Дріжджовий екстракт	3.0 г
Пептони (казеїновий і яловичий)	20.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Глюкози моногідрат	1.0 г
Заліза(III) амонію цитрат	0.3 г
Натрію тіосульфат	0.3 г
Феноловий червоний	25 мг
Агар	12.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом 1 хв при струшуванні. Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.4 \pm 0.2$ . Розливають середовище в пробірки так, щоб заповнити одну третину пробірки за висотою, стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі  $121^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. Дають середовищу застигнути таким чином, щоб одержати в одній пробірці стовпчик живильного середовища і скошену поверхню.

**Густе живильне середовище N (цетримідний агар)**

Панкреатичний гідролізат желатину	20.0 г
Магнію хлорид	1.4 г
Калію сульфат	10.0 г
Цетримід	0.3 г
Агар	13.6 г
Вода очищена	1 000 мл
Гліцерин	10.0 мл

Нагрівають до кипіння і кип'яють протягом 1 хв при струшуванні. Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.2 \pm 0.2$ . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Густе живильне середовище O (агар Байєрд-Паркера)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	10.0 г
Яловичний екстракт	5.0 г
Дріжджовий екстракт	1.0 г
Літію хлорид	5.0 г
Агар	20.0 г
Гліцин	12.0 г
Натрію піруват	10.0 г
Вода очищена	950 мл

Нагрівають до кипіння і кип'яють протягом 1 хв при струшуванні. Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $6.8 \pm 0.2$ . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Охолоджують до температури від 45 °С до 50 °С і додають 10 мл стерильного розчину 10 г/л калію телуриду і 50 мл емульсії ячного жовтка.

**Живильне середовище P (збагачене середовище для клостридій)**

Яловичний екстракт	10.0 г
Пептон	10.0 г
Дріжджовий екстракт	3.0 г
Розчинний крохмаль	1.0 г
Глюкози моногідрат	5.0 г
Цистеїну гідрохлорид	0.5 г
Натрію хлорид	5.0 г
Натрію ацетат	3.0 г
Агар	0.5 г
Вода очищена	1 000 мл

Замочують агар і розчиняють його, нагріваючи до кипіння при безперервному перемішуванні. Якщо необхідно, установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило близько 6.8. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Живильне середовище Q (колумбійський агар)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	10.0 г
Пептичний гідролізат м'яса	5.0 г
Панкреатичний гідролізат серця	3.0 г
Дріжджовий екстракт	5.0 г
Кукурудзяний крохмаль	1.0 г
Натрію хлорид	5.0 г

Агар (у відповідності до гелеутворюючих властивостей)	від 10.0 г до 15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Замочують агар і розчиняють його, нагріваючи до кипіння при безперервному перемішуванні. Якщо необхідно, установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Дають охолонути до температури від 45 °С до 50 °С, додають, якщо необхідно, 20 мг гентаміцину сульфату, в перерахунку на гентаміцина основу, і розливають у чашки Петрі.

**Живильне середовище R (лактозно-сульфітне середовище)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	5.0 г
Дріжджовий екстракт	2.5 г
Натрію хлорид	2.5 г
Лактози моногідрат	10.0 г
Цистеїну гідрохлорид	0.3 г
Вода очищена	1 000 мл

Розчиняють інгредієнти складу, установлюють рН  $7.1 \pm 0.1$ , розливають по 8 мл у пробірки розміром 16 мм на 160 мм з маленькими трубками Дюрама. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв і зберігають при температурі 4 °С.

Перед використанням середовище прогрівають на водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. Додають у кожну пробірку 0.5 мл розчину 12 г/л *натрію метабісульфіту P* і 0.5 мл розчину 10 г/л заліза(III) амонію цитрату. Обидва розчини треба попередньо пропустити крізь мембранні фільтри (розмір пор: 0.45 мкм). Розчини готують безпосередньо перед використанням.

**Густе живильне середовище S(R2A)**

Дріжджовий екстракт	0.5 г
Протеозопептон	0.5 г
Гідролізат казеїну	0.5 г
Глюкоза	0.5 г
Крохмаль	0.5 г
Дикалію гідрофосфат	0.3 г
Магнію сульфат безводний	0.024 г
Натрію піруват	0.3 г
Агар	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.2 \pm 0.2$ . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. ▀

**НЕЙТРАЛІЗАТОРИ**

Нейтралізатори використовують для нейтралізації антимікробної активності лікарських засобів. Нейтралізатори можуть бути доданими до буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, краще перед стерилізацією. При використанні нейтралізаторів

## 2.6. Біологічні випробування

має бути доведена їх нейтралізуюча ефективність і нешкідливість для мікроорганізмів.

Типова нейтралізуюча рідина має такий склад:

Полісорбат-80	30 г
Лецитин (яєчний)	3 г
Гістидину гідрохлорид	1 г
Пептон (м'ясний або казеїновий)	1 г
Натрію хлорид	4.3 г
Калію дигідрофосфат	3.6 г
Динатрію гідрофосфат дигідрат	7.2 г
Вода очищена	1 000 мл

Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

Якщо розчин не має достатньої нейтралізуючої здатності, збільшують концентрацію полісорбату-80 або лецитину або використовують нейтралізатори, наведені у Табл. 2.6.13.-2.

N

Якщо виробництво лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП; GMP), установлених в Європейському Співтоваристві, можуть бути також використані методики, описані нижче.

### Ентеробактерії і деякі інші грамнегативні бактерії

Випробування використовують для виявлення бактерій, що належать до род. *Enterobacteriaceae*, а також деяких інших грамнегативних бактерій. Випробування проводять методом прямого висівання або методом мембранної фільтрації.

#### Виявлення бактерій

**Метод прямого висівання.** ▽ 10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано в статті 2.6.12, або його кількість, відповідну 1 г або 1 мл лікарського засобу, ▲ вносять у 100 мл живильного середовища № 3, гомогенізують і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до ▽ 48 год. ▲ Після закінчен-

ня періоду інкубації роблять пересівання на чашки Петрі з густими живильними середовищами № 4 і № 5. Посіви інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. Наявність на живильних середовищах характерного росту грамнегативних паличок, описаного нижче, вказує на забруднення лікарського засобу бактеріями род. *Enterobacteriaceae* та деякими іншими грамнегативними бактеріями:

- густе живильне середовище № 4: круглі малинові з металевим блиском або без нього колонії; рожеві, безбарвні, блискучі опуклі колонії діаметром від 2 мм до 4 мм;
- густе живильне середовище № 5: чорні з металевим блиском колонії, ділянки середовища під якими забарвлені в чорний колір; зеленувато-бурі, ясно-зелені, бурі колонії.

Для ідентифікації бактерій род. *Enterobacteriaceae* підозрілі колонії, кожен окремо, пересівають на середовище № 1, скошене в пробірках, і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Після закінчення періоду інкубації підтверджують чистоту кожної культури і проводять тест на наявність цитохромоксидази. Культури, що дали негативну реакцію на цитохромоксидазу, пересівають, кожен окремо, у дві пробірки з рідким живильним середовищем № 6 і одну пробірку з рідким живильним середовищем № 7. Після висівання в одну із двох пробірок із середовищем № 6 вносять близько 0.5 мл стерильного вазелінового масла.

Усі посіви інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. У випадку зміни кольору середовища № 6 із червоного на жовтий і, як правило, наявності газоутворення в пробірках з вазеліновим маслом і без нього роблять висновок про ферментацію глюкози. Про наявність нітритів на середовищі № 7 судять із появи червоного забарвлення при внесенні у середовище реактиву Грісса. Лікарський засіб витримує випробування, якщо на живильних середовищах не виявлений ріст грамнегативних неспоруючих паличок, що дають негативну оксидазну реакцію, ферментують глюкозу з утворенням кислоти (або кислоти і газу) і відновлюють нітрати у нітрити.

**Метод мембранної фільтрації.** 10 мл зразка, підготованого, як описано у статті 2.6.12, переносять на мембранний фільтр і негайно фільтрують. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, кожний мембран-

Таблиця 2.6.13.-2

Антимікробні інактиватори, що додаються до буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0

Тип антимікробного агента	Інактиватор	Концентрація	Примітки
Феноли	Натрію лаурилсульфат	4 г/л	Додають після стерилізації буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0
	Полісорбат-80 і лецитин	30 г/л і 3 г/л	
	Яєчний жовток	від 5 мл/л до 50 мл/л	
Ртутно-органічні сполуки	Натрію тіогліколят	від 0.5 г/л до 5 г/л	
Галогени	Натрію тіосульфат	5 г/л	
Четвертинні амонієві сполуки	Яєчний жовток	від 5 мл/л до 50 мл/л	Додають після стерилізації буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0

ний фільтр відмивають 1-5 порціями по 100 мл підходящої промивної рідини. Мембранний фільтр поміщають у 100 мл рідкого живильного середовища № 3. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

При випробуванні трансдермальних пластирів десять пластирів підготовляють, як описано у статті 2.6.12, поміщають у посудину, що містить не менше 500 мл рідкого живильного середовища № 11, і енергійно струшують не менше 30 хв. 50 мл підготованого зразка пропускають крізь стерильний мембранний фільтр, як описано у статті 2.6.12, і поміщають мембранний фільтр у 100 мл рідкого живильного середовища № 3. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

**Тест на наявність цитохромоксидази.** Смужку фільтрувального паперу змочують реактивом на цитохромоксидазу і наносять скляною паличкою чисту добову культуру випробовуваних бактерій, що виростили на середовищі № 1. Синє забарвлення, що з'являється через 2-5 хв, свідчить про позитивну реакцію на цитохромоксидазу.

#### Кількісна оцінка

**Метод прямого висівання.** Готують випробовуваний зразок, як описано у статті 2.6.12, використовуючи рідке живильне середовище № 11 замість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, гомогенізують і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С протягом часу, достатнього для відновлення життєздатності мікроорганізмів, але не достатнього для збільшення їх кількості (як правило, 2 год, але не більше 5 год). Струшують посудину і переносять її вміст (гомогенізатор А) і/або його розведення, що містять відповідно 0.1 г, 0.01 г і 0.001 г (або 0.1 мл, 0.01 мл і 0.001 мл) випробовуваного лікарського засобу, у відповідні об'єми рідкого живильного середовища № 3. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації з кожної посудини роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем № 4 так, щоб одержати ріст ізольованих колоній. Інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Позитивний результат випробування встановлюють при наявності на середовищі № 4 росту типових колоній грамнегативних паличок, приналежність яких до род. *Enterobacteriaceae* підтверджують біохімічними тестами, описаними у розділі "Ентеробактерії і деякі грамнегативні бактерії. Виявлення бактерій". Позначають найменшу кількість лікарського засобу, що дає позитивний результат, і найбільшу кількість лікарського засобу, що дає негативний результат. Визначають імовірне число бактерій за Табл. 2.6.13.-1.

**Метод мембранної фільтрації.** Підготовку зразка і процедуру фільтрації проводять, як описано у розділі "Ентеробактерії і деякі грамнегативні бактерії. Виявлення бактерій. Метод мембранної фільтрації". Після закінчення фільтрації мембранний фільтр поміщають на поверхню густого живильного середовища № 4 у чашці Петрі і інкубують при температурі від 35 °С

до 37 °С від 24 год до 48 год. Посіви переглядають через 24 год і остаточно через 48 год. При наявності на мембранних фільтрах росту типових колоній грамнегативних паличок, приналежність яких до род. *Enterobacteriaceae* підтверджують біохімічними тестами, описаними вище, підраховують їх число і таким чином визначають число бактерій род. *Enterobacteriaceae* в 1 г лікарського засобу.

#### *Escherichia coli*

*Випробування проводять методом прямого висівання або методом мембранної фільтрації.*

#### Виявлення бактерій

**Метод прямого висівання.** 10 мл зразка, підготованого, як описано в розділі "Ентеробактерії і деякі грамнегативні бактерії. Кількісна оцінка. Метод прямого висівання", вносять у 100 мл рідкого живильного середовища № 3 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення інкубації роблять пересівання на густе живильне середовище № 4 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Ріст характерних малинових колоній з металевим блиском або без нього або рожевих колоній діаметром від 2 мм до 4 мм указує на можливість забруднення лікарського засобу *E. coli*. У цьому випадку роблять пересівання підозрілих колоній, кожної окремо, на середовище № 1 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Колонії, що виростили на середовищі № 1, мікроскопують і при виявленні в мазках лише грамнегативних паличок проводять тест на цитохромоксидазу. У випадку негативної реакції проводять додаткові біохімічні тести на утилізацію цитрату і на індол.

Для біохімічної ідентифікації мікроорганізмів можуть бути використані готові тест-системи.

Якщо на живильних середовищах виявлений ріст грамнегативних неспорутворюючих паличок, що не мають ферменту цитохромоксидази, не утилізують цитрат і утворюють індол, вважають, що лікарський засіб забруднений *E. coli*.

**Метод мембранної фільтрації.** Підготовку і фільтрацію зразка проводять, як описано у розділі "Ентеробактерії. Виявлення бактерій. Метод мембранної фільтрації". Після закінчення інкубації роблять пересівання з середовища № 3 на середовище № 4. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

**Тест на утилізацію цитрату.** Роблять пересівання на густе живильне середовище № 14 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. При наявності бактеріального росту утилізацію цитрату встановлюють за зміною кольору середовища із зеленого на синій.

**Тест на індол.** Роблять пересівання на рідке живильне середовище № 15. Посіви інкубують при температурі

## 2.6. Біологічні випробування

від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. При наявності бактеріального росту наявність індолу встановлюють за появою червоного забарвлення при внесенні у середовище реактиву Ковача або Ерліха.

### Кількісна оцінка

Випробування проводять методом прямого висівання або методом мембранної фільтрації, як описано вище в розділі "Ентеробактерії. Кількісна оцінка". Ріст *E. coli* на середовищі № 4 підтверджують, використовуючи методики, наведені вище у розділі "*Escherichia coli*. Виявлення бактерій".

### *Salmonella*

Готують випробовуваний зразок, як описано в статті 2.6.12, використовуючи рідке живильне середовище № 1 замість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, гомогенізують й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. 1 мл одержаної нагромаджувальної культури вносять у 10 мл рідкого живильного середовища № 12 й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 16 год до 18 год. Після закінчення періоду інкубації пересівають на поверхню густого живильного середовища № 5 у чашках Петрі і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. Ріст чорних колоній із характерним металевим блиском, під якими ділянка середовища забарвлюється у чорний колір, або світлих зеленуватих колоній указує на можливість забруднення лікарського засобу *Salmonella*. У цьому разі пересівають підозрілі колонії, кожен окремо, у пробірки зі скошеним густим живильним середовищем № 1 й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Колонії, що виростили на середовищі № 1, мікроскопують і при виявленні у мазках лише грамнегативних паличок проводять тест на цитохромоксидазу. У разі негативної реакції пересівають на густе живильне середовище № 13, наносячи невелику кількість культури петлею спочатку на скошену частину живильного середовища, а потім уколом у стовпчик, й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Попередній висновок про забруднення лікарського засобу *Salmonella* роблять, якщо після закінчення періоду інкубації спостерігається перехід забарвлення середовища № 13 від червоного до жовтого (у глибині агару, але не на його поверхні). При цьому може спостерігатися утворення сірководню у глибині агару (наявність чорного забарвлення). Остаточний висновок роблять після проведення відповідних біохімічних або серологічних тестів. Лікарський засіб витримує випробування, якщо на густих живильних середовищах не виявлений ріст описаних вище колоній або додаткові біохімічні та серологічні тести дали негативний результат.

Для біохімічної ідентифікації мікроорганізмів можуть бути використані тест-системи.▲

### *Staphylococcus aureus*

Випробування проводять методом прямого висівання або методом мембранної фільтрації.

**Метод прямого висівання.** ▽10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано в статті 2.6.12, або його кількість, відповідну 1 г або 1 мл лікарського засобу,▲ вносять у 100 мл живильного середовища № 8, гомогенізують і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год.▲ Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем № 10 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до 48 год. Ріст золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зонами (що свідчить про ферментацію маніту), указує на можливість забруднення лікарського засобу *S. aureus*. У цьому випадку роблять пересівання підозрілих колоній, кожної окремо, у пробірки зі скошеним густим живильним середовищем № 1 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Колонії, що виростили на середовищі № 1, мікроскопують і при виявленні у мазках тільки грампозитивних коків, розташованих гронами, проводять тест на плазмокоагулазу.

Для біохімічної ідентифікації мікроорганізмів можуть бути використані готові тест-системи.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо на живильних середовищах не виявлений ріст грампозитивних коків, що ферментують маніт і дають позитивну реакцію плазмокоагуляції.

**Метод мембранної фільтрації.** 10 мл зразка, підготованого, як описано у статті 2.6.12, переносять на мембранний фільтр і негайно фільтрують. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, кожний мембранний фільтр відмивають 1-5 порціями по 100 мл підхожої промивної рідини. Мембранний фільтр поміщають у 100 мл рідкого живильного середовища № 8. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка А пропускають крізь стерильний мембранний фільтр, як описано у статті 2.6.12, поміщають мембранний фільтр у 100 мл рідкого живильного середовища № 8 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на поверхню густого живильного середовища № 10. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

**Тест на плазмокоагулазу (реакція плазмокоагуляції).** Кров, узятую стерильним шприцом із серця кролика, поміщають у 5 % стерильний розчин натрію цитрату, відбирають плазму, розводять у співвідношенні 1:5 стерильним розчином 9 г/л натрію хлориду і розливають по 0.5 мл у стерильні пробірки. У кожен пробірку поміщають 1 петлю чистої добової культури стафілокока, що виростила на середовищі № 1, і інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С від 4 год до 6 год. Якщо протягом цього часу не спостерігається згортання плазми, реакцію плазмокоагуляції вважають негативною. Одночасно з випробуванням проводять два контрольних досліди: 1) контроль розчину плазми, 2) контроль культури стафілокока, що дає позитивну реакцію на плазмокоагулазу.



Допускається використовувати суху кролячу цитратну плазму промислового виробництва, яку готують згідно з інструкцією щодо застосування.

### *Pseudomonas aeruginosa*

*Випробування проводять методом прямого висівання або методом мембранної фільтрації.*

**Метод прямого висівання.** ▽10 мл випробовуваного зразка, підготованого, як описано в статті 2.6.12, або його кількість, відповідну 1 г або 1 мл лікарського засобу, ▲ вносять у 100 мл живильного середовища № 8, гомогенізують і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на чашку з густим живильним середовищем № 9 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 24 год до ▽48 год. ▲ Ріст зеленуватих, як правило, флуоресціюючих колоній, блакитних в ультрафіолетовому світлі (що свідчить про наявність пігменту піоціаніну), указує на можливість забруднення лікарського засобу *P. aeruginosa*. У цьому випадку роблять пересівання підозрілих колоній, кожної окремо, в пробірки із скошеним густим живильним середовищем № 1 й інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 24 год. Колонії, що вирости на середовищі № 1, мікроскопують і при виявленні у мазках тільки грамнегативних паличок проводять тест на цитохромоксидазу.

Для біохімічної ідентифікації мікроорганізмів можуть бути використані готові тест-системи.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо на живильних середовищах не виявлений ріст грамнегативних паличок, що утворюють синьо-зелений пігмент піоціанін і дають позитивну реакцію на цитохромоксидазу.

**Метод мембранної фільтрації.** 10 мл зразка, підготованого, як описано у статті 2.6.12, переносять на мембранний фільтр і негайно фільтрують. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, кожний мембранний фільтр відмивають 1-5 порціями по 100 мл підходящої промивної рідини. Мембранний фільтр поміщають у 100 мл рідкого живильного середовища № 8. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

При випробуванні трансдермальних пластирів 50 мл зразка А пропускають крізь стерильний мембранний фільтр, як описано у статті 2.6.12, поміщають мембранний фільтр у 100 мл рідкого живильного середовища № 8 і інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С від 18 год до 48 год. Після закінчення періоду інкубації роблять пересівання на поверхню густого живильного середовища № 9. Далі випробування проводять, як описано для методу прямого висівання.

### **Ростові властивості живильних середовищ і перевірка придатності методик випробування**

При перевірці придатності методик випробування і для контролю ростових властивостей живильних сере-

довищ замість тест-мікроорганізму *Escherichia coli* ATCC 8739 (NCIMB 8545, CIP 53.126) може бути використаний тест-мікроорганізм *Escherichia coli* ATCC 25922.

Для вирощування тест-мікроорганізмів допускається використовувати рідке живильне середовище № 1.

Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів допускається використовувати розчин 9 г/л натрію хлориду.

Допускається проводити процедуру перевірки придатності методик випробування одночасно з випробуванням лікарського засобу на мікробіологічну чистоту. При цьому облік результатів випробування проводять у тому випадку, якщо підтверджена придатність використуваної методики.

### **РЕКОМЕНДОВАНІ РОЗЧИНИ І ЖИВИЛЬНІ СЕРЕДОВИЩА**

Нижче наведені склади розчинів і живильних середовищ, рекомендованих для проведення випробування на мікробіологічну чистоту.

Допускається використання сухих живильних середовищ того самого або аналогічного складу, які випускаються промисловістю.

#### **Густе живильне середовище № 1 (м'ясо-пептонний агар)**

*Допускається використання густого живильного середовища № 1 замість густого живильного середовища В.*

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Глюкоза	1.0 г
Агар мікробіологічний	13.0 г
М'ясна вода (1:2)	1 000 мл

До м'ясної води додають пептон і натрію хлорид, розчиняють при нагріванні, вносять глюкозу, установлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ , кип'ятять протягом 1 хв, додають замочений заздалегідь агар, нагрівають до повного його розплавлення і фільтрують крізь ватно-марлевий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

#### **Рідке живильне середовище № 1**

*Допускається використання рідкого живильного середовища № 1 замість рідкого живильного середовища А.*

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Глюкоза	1.0 г
М'ясна вода	1 000 мл

До м'ясної води додають пептон і натрію хлорид, розчиняють при нагріванні, вносять глюкозу, установлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ , кип'ятять протягом 1 хв. Фільтрують крізь паперовий фільтр. Стерилізують у

## 2.6. Біологічні випробування

паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

### Густе живильне середовище № 2 (агар Сабуро)

Допускається використання густого живильного середовища № 2 замість густого живильного середовища С.

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Глюкоза	40.0 г
Агар мікробіологічний	13.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Інгредієнти складу розчиняють у воді, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $5.6 \pm 0.2$ , додають замочений заздалегідь агар, нагрівають до повного його розплавлення і фільтрують крізь ватно-марлевий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Після стерилізації додають 0.10 г бензилпеніциліну і 0.10 г тетрацикліну на 1 л середовища або перед стерилізацією додають хлорамфенікол із розрахунку 50 мг на 1 л живильного середовища.

### Рідке живильне середовище № 3 (середовище збагачення для бактерій род. *Enterobacteriaceae*)

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Динатрію гідрофосфат	7.5 г
Калію дигідрофосфат	2.5 г
Глюкоза	10.0 г
Феноловий червоний	0.08 г
Малахітовий зелений	0.015 г
М'ясна вода	1 000 мл

Інгредієнти складу, крім глюкози та індикаторів розчиняють у м'ясній воді при нагріванні, потім вносять глюкозу, додають 8 мл 1 % розчину фенолового червоного і 3 мл 0.5 % розчину малахітового зеленого, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ , кип'ятять 1 хв, фільтрують крізь паперовий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

### Густе живильне середовище № 4 (агар Ендо)

Живильний агар сухий	26.5 г
ЕКДА	1.22 г
Динатрію гідрофосфат	0.48 г
Натрію сульфат безводний	0.83 г
Натрію карбонат	0.03 г
Лактоза	10.7 г
Фуксин основний	0.23 г
Вода очищена	1 000 мл

Встановлюють рН таким чином, щоб після нагрівання його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ . Нагрівають до повного розплавлення агару і кип'ятять від 2 хв до 3 хв. Фільтрують крізь ватно-марлевий фільтр, потім нагрівають до моменту закипання. Охолоджують до температури від 45 °С до 50 °С і розливають у чашки Петрі.

### Густе живильне середовище № 5 (вісмутсульфіт агар)

Панкреатичний гідролізат м'яса	10.1 г
Динатрію гідрофосфат безводний	3.68 г
Натрію хлорид	2.6 г
Натрію карбонат	0.65 г
Вісмуту цитрат	2.38 г
Заліза(II) амонію сульфат	0.97 г
D-глюкоза	3.9 г
Агар мікробіологічний	15.0 г
Брильянтовий зелений	0.028 г
Вода очищена	1 000 мл

Встановлюють рН таким чином, щоб після нагрівання його значення становило  $7.6 \pm 0.2$ . Нагрівають до повного розплавлення агару і кип'ятять від 3 хв до 5 хв. Охолоджують до температури від 45 °С до 50 °С і розливають у чашки Петрі.

### Рідке живильне середовище № 6 (для визначення ферментації глюкози)

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Глюкоза	40.0 г
Феноловий червоний	0.08 г
М'ясна вода	1 000 мл

Пептон і натрію хлорид розчиняють у м'ясній воді при нагріванні, вносять глюкозу, додають 8 мл 1 % розчину фенолового червоного, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.2 \pm 0.2$ , кип'ятять 1 хв, фільтрують крізь паперовий фільтр і розливають по 4-5 мл у пробірки з поплавцями. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Після закінчення стерилізації середовище швидко охолоджують.

### Рідке живильне середовище № 7 (для визначення відновлення нітратів у нітрити)

Пептон ферментативний сухий	5.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Калію нітрат	1.5 г
Вода очищена	1 000 мл

Інгредієнти складу розчиняють у воді при нагріванні, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.2 \pm 0.2$ , кип'ятять 1 хв, фільтрують крізь паперовий фільтр, розливають у пробірки по 4-5 мл. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

### Рідке живильне середовище № 8 (для вирощування *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*)

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Дикалію гідрофосфат	2.5 г
Глюкоза	2.5 г
Вода очищена	1 000 мл

Інгредієнти складу, крім глюкози розчиняють у воді при нагріванні, вносять глюкозу, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило  $7.3 \pm 0.2$ , кип'ятять 1 хв, фільтрують крізь папе-

ровий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Густе живильне середовище № 9 (для виявлення пігменту піоціаніну)**

Пептон ферментативний сухий	20.0 г
Магнію хлорид безводний	1.4 г
Калію сульфат безводний	10.0 г
Гліцерин	10.0 г
Агар мікробіологічний	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Інгредієнти складу, крім гліцерину, розчиняють у воді і залишають на 15 хв. Потім вносять гліцерин, ретельно перемішують, розчиняють при нагріванні, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2±0.2, кип'ятять 1 хв, додають замочений заздалегідь агар, нагрівають до повного його розплавлення, фільтрують крізь ватно-марлевий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Густе живильне середовище № 10 (для ідентифікації *Staphylococcus aureus*)**

Пептон ферментативний сухий	10.0 г
Натрію хлорид	75.0 г
Маніт	10.0 г
Феноловий червоний	0.025 г
Агар мікробіологічний	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Інгредієнти складу розчиняють у воді, вносять 2.5 мл 1 % розчину фенолового червоного, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.4±0.2, кип'ятять 1 хв, додають замочений заздалегідь агар, нагрівають до повного його розплавлення, фільтрують крізь ватно-марлевий фільтр. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Рідке живильне середовище № 11 (лактозний бульйон для попереднього збагачення бактерій род. *Enterobacteriaceae*)**

Пептон ферментативний сухий	8.0 г
Лактоза	5.0 г
Вода очищена	1000 мл

Установлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 6.9±0.1. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв.

**Рідке живильне середовище № 12 (селенітове середовище сухе для виділення *Salmonella*)**

Панкреатичний гідролізат казеїну	5.5 г
Лактоза	4.2 г
Динатрію фосфат	6.3 г
Натрію гідроселеніт (без телуру)	4.2 г
Вода очищена	1000 мл

Інгредієнти складу вносять у воду очищену, встановлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.5±0.2. Нагрівають до моменту закипання і розливають у стерильні пробірки.

**Густе живильне середовище № 13 (трицукровий агар із залізом для ідентифікації *Salmonella*)**

М'ясний екстракт	3.0 г
Дріжджовий екстракт	3.0 г
Пептон ферментативний сухий	15.0 г
Протеозопептон	5.0 г
Лактоза	10.0 г
Сахароза	10.0 г
Глюкоза	1.0 г
Заліза(III) сульфат	0.2 г
Натрію хлорид	5.0 г
Натрію тіосульфат	0.3 г
Феноловий червоний	0.024 г
Агар мікробіологічний	15.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Установлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2±0.1. Розливають у пробірки по 5-7 мл. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Охолоджують так, щоб одержати стовпчик середовища висотою від 2 см до 2.5 см і скошену поверхню.

**Густе живильне середовище № 14 (для виявлення ферментації цитрату)**

Натрію хлорид	5.0 г
Магнію сульфат	0.2 г
Амонію дигідрофосфат	1.0 г
Дикалію гідрофосфат	1.0 г
Натрію цитрат	3.0 г
Бромтимоловий синій	0.08 г
Агар мікробіологічний	20.0 г
Вода очищена	1 000 мл

Усі інгредієнти складу, крім агару і бромтимолового синього, поміщають у посудину місткістю 1500 мл, розчиняють у 500 мл свіжоприготованої очищеної води, додають агар, доводять до 1000 мл свіжоприготованою водою очищеною і нагрівають до розплавлення агару. Установлюють рН таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2±0.1, додають 40 мл 0.2 % водного розчину бромтимолового синього, перемішують і розливають у пробірки по 5-7 мл. Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Охолоджують так, щоб одержати скошену поверхню.

**Рідке живильне середовище № 15 (бульйон Хотгінгера для визначення індолу)**

Використовують готове живильне середовище.

**Реактив Ковача**

Спирт аміловий або ізоаміловий	75 мл
п-Диметиламінобензальдегід	5 г
Кислота хлористоводнева концентрована	25 мл

## 2.6. Біологічні випробування

Наважку п-диметиламінобензальдегіду розчиняють у спирті аміловому або ізоаміловому при нагріванні на водяній бані при температурі від 50 °С до 55 °С, охолоджують і повільно додають кислоту хлористоводневу концентровану. Розчин зберігають у захищеному від світла місці. Реактив має бути жовтого кольору.

### Реактив Ерліха

96 % спирт	95 мл
п-Диметиламінобензальдегід	1 г
Кислота хлористоводнева концентрована	20 мл

Наважку п-диметиламінобензальдегіду розчиняють у 96 % спирті й повільно додають кислоту хлористоводневу концентровану. Розчин зберігають у захищеному від світла місці.

### Феноловий червоний - 1 % розчин

Феноловий червоний	1.0 г
0.1 М розчин натрію гідроксиду	28.2 мл
Вода очищена	до 100 мл

Наважку фенолового червоного розтирають у ступці, додаючи невеликими порціями 0.1 М розчин натрію гідроксиду. Одержаний розчин переносять у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину до позначки водою очищеною. Зберігають у флаконі нейтрального світлозахисного скла при температурі від 4 °С до 10 °С.

### Малахітовий зелений - 0.5 % розчин

Малахітовий зелений	0.5 г
Вода очищена	до 100 мл

Наважку малахітового зеленого переносять у скляний флакон, додають гарячу стерильну воду очищену, поміщають на добу в термостат при температурі від 35 °С до 37 °С, періодично струшуючи.

### Реактив Грісса

*Розчин № 1:* 0.5 г кислоти сульфанілової розчиняють у 30 мл кислоти оцтової льодяної, додають 100 мл води очищеної. Розчин придатний протягом місяця.

*Розчин № 2:* 0.1 г 1-нафтіламіну розчиняють у 100 мл киплячої води очищеної, охолоджують і додають 30 мл кислоти оцтової льодяної. Розчин придатний протягом семи діб.

Перед використанням змішують рівні об'єми розчинів № 1 і № 2.

### Реактив на цитохромоксидазу

*Розчин № 1:* 1 % спиртовий розчин  $\alpha$ -нафтолу.

*Розчин № 2:* 1 % водний розчин N,N-диметил-п-фенілендіаміну дигідрохлориду.

Розчини придатні протягом 14 діб при зберіганні при температурі від 4 °С до 10 °С у флаконах нейтрального світлозахисного скла.

Перед використанням змішують розчини № 1 і № 2 у співвідношенні 2:3.

## 2.7. БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

### 2.7.1. ІМУНОХІМІЧНІ МЕТОДИ

Імунохімічні методи засновані на вибірковому, оборотному та нековалентному зв'язуванні антигенів антитілами. Ці методи використовуються для виявлення антигенів або антитіл або для визначення їх кількості. Утворення комплексу антиген-антитіло може бути виявлене і кількість утвореного комплексу може бути виміряна різними методами. Наведені основні положення застосовні до імунохімічних методів із використанням, якщо необхідно, мічених або немічених реактивів.

Результати імунохімічних методів залежать від експериментальних умов, природи й якості використовуваних реактивів. Важливим є проведення стандартизації компонентів імунологічного аналізу та використання, де це можливо, міжнародних стандартних препаратів для імунологічного аналізу.

Як реактиви, необхідні для більшості імунохімічних методів, використовують комерційні набори. Вони являють собою комплект, що включає реактиви (окремо антиген або антитіло) і матеріали, призначені для оцінки *in vitro* зазначеної речовини, а також інструкції щодо їх належного використання. Набори використовуються відповідно до інструкцій виробника; важливо впевнитися, що набори придатні для аналізу випробуваної речовини, особливо це стосується специфічності та чутливості. У Серії 658 Технічної доповіді (1981) Всесвітньої організації охорони здоров'я представлено настанову з використання комплектів для імунологічного аналізу.

#### МЕТОДИ, В ЯКИХ ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ МІЧЕНИЙ АНТИГЕН АБО МІЧЕНЕ АНТИТІЛО

В методах, у яких використовуються мічені речовини, можуть застосовуватися відповідні мітки, такі як ферменти, флуорофори, люмінофори та радіоізотопи. Якщо як мітка використовується радіоізотоп, метод називають "радіоімунологічним". Рекомендації щодо виміру радіоактивності, наведені в статті "Радіофармацевтичні препарати" (0125), застосовні для імунологічних випробувань із використанням радіоізотопів. Усі роботи з радіоактивними матеріалами мають виконуватися відповідно до національного законодавства та прийнятих міжнародних угод щодо захисту від радіоактивної небезпеки.

#### МЕТОДИ, В ЯКИХ ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ НЕМІЧЕНИЙ АНТИГЕН АБО НЕМІЧЕНЕ АНТИТІЛО

##### Методи імунопреципітації

Методи імунопреципітації включають реакції флокуляції та преципітації. При змішуванні розчину антиге-

на з відповідним антитілом у відповідних умовах реагенти утворюють флокуляційні або преципітаційні агрегати. Співвідношення реагентів, що призводить до найкоротшого часу флокуляції або найбільш вираженої преципітації, називається оптимальним співвідношенням і, як правило, утворюється еквівалентними кількостями антигена й антитіла. Імунопреципітація може бути оцінена візуально або з використанням методів світлорозсіювання (нефелометричне або турбометричне визначення). Збільшення чутливості може бути досягнуто при використанні як реагентів часток, наприклад, латексу, з адсорбованим антигеном або антитілом.

У методах флокуляції звичайно використовують послідовні розведення одного з реагентів, тоді як у методах імунодифузії (ІД) розведення одержують в результаті дифузії реагентів у середовище гелю. Концентраційні градієнти одного або обох реактивів, одержувані при цьому, призводять до утворення зон у середовищі гелю, у якому співвідношення реагентів сприяє преципітації. Якщо методи флокуляції виконуються у пробірках, методи імунодифузії можуть бути виконані з використанням різних пристроїв, таких як пробірки, пластини, предметні стекла, комірочки або камери.

Якщо імунопреципітаційна система складається з одного антигена в комбінації з відповідним антитілом, система є *простою*; якщо вона включає споріднені, але не серологічно ідентичні реагенти, система є *складною*; у разі наявності декількох серологічно різних реагентів система є *комплексною*.

У методах *простої імунодифузії* концентраційний градієнт встановлюється лише для одного з реагентів, дифундуючого від зовнішнього джерела в середовище гелю, яке містить відповідний реагент у порівняно низькій концентрації.

*Проста радіальна імунодифузія (ПРІД)* — простий кількісний імунодифузійний метод. При встановленні рівноваги між зовнішнім і внутрішнім реагентами кругова область преципітації, що виникає від місця локалізації зовнішнього реагента, прямо пропорційна кількості застосовуваного антигена і обернено пропорційна концентрації антитіла в гелі.

У методах *подвійної імунодифузії* концентраційні градієнти встановлюються для обох реагентів. Як антиген, так і антитіло дифундують із різних місць у первісно імунологічно нейтральний гелі.

*Методи порівняльної подвійної імунодифузії* використовують для якісного порівняння різних антигенів відносно відповідного антитіла або навпаки. Порівняння базується на наявності або відсутності взаємодії між преципітаційними зразками. Розрізняють реакції ідентичності, неідентичності та часткової ідентичності антигенів і антитіл.

##### Імуноелектрофоретичні методи

Імуноелектрофорез (ІЕ) — якісний метод, що поєднує два методи: гелі-електрофорез та подальшу імунодифузій.

*Перехресний імуоелектрофорез* — модифікація методу імуоелектрофорезу. Ця модифікація методу придатна для якісного та кількісного аналізу. Перша частина методики — звичайний гель-електрофорез, після чого вирізають подовжно вузьку смужку гелю, що містить розділені випробовувані фракції, і переносять на іншу пластину. Електрофорез у другому напрямку виконують перпендикулярно до виконаного раніше електрофоретичного розділення в гелі, що містить відносно низькі концентрації антитіл до відповідних антигенів. Для даної концентрації антитіла і товщини гелю відношення між площею відповідних піків преципітації та кількістю відповідного антигена є лінійним.

*Електроімуноаналіз* звичайно розглядається як *ракетний імуоелектрофорез* — швидкий кількісний метод для визначення антигенів із зарядом, що відрізняється від заряду антитіл або навпаки. Електрофорез досліджуваних антигенів здійснюють в гелі, який містить порівняно низькі концентрації відповідного антитіла. Випробовуваний зразок і розведення стандарту антигена, який використовують для калібрування, вносять у різні комірки в гелі. Під час електрофорезу відбувається переміщення зон преципітації, що починається від комірки, у формі піків. Фронт преципітату зупиняється, коли антиген більше не знаходиться в надлишку. Для даної концентрації антитіла відношення між відстанню, яку пройшов преципітат, і кількістю нанесеного антигена є лінійним.

*Протиструминний електрофорез* — швидкий кількісний метод, що дозволяє встановити концентраційні градієнти зовнішніх антитіл в електричному полі в залежності від різниці зарядів. Розведення стандарту для калібрування і розведення випробовуваного зразка вносять в ряд комірок у гелі, у протилежний ряд комірок вносять певну кількість відповідного реагента. Титр випробовуваного зразка може бути визначений як найбільше розведення, що утворює лінію преципітації.

Існує низка модифікацій методів перехресного імуоелектрофорезу і електроімуноаналізу.

Інші методи поєднують розділення антигенів за розміром молекул і серологічними властивостями.

### Візуалізація та характеристика ліній імуопреципітації

Ця методика може виконуватися за допомогою специфічних або неспецифічних барвників, флюоресценції, ферментних або ізотопних міток або іншими адекватними методами. Специфічні методи забарвлення звичайно використовують для характеристики небілкових речовин у преципітатах.

У прозорих гелях, таких як агар або агароза, лінія преципітації стає чітко видимою в гелі за умови, що концентрація кожного з реагентів є оптимальною.

## ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ

### Критерії валідації

Результати, одержані при кількісному визначенні імунохімічним методом, вважають вірогідними, якщо:

- 1) Відмінності між антитілом або антигеном у випробовуваному зразку і стандартному зразку незначні. При використанні методу міченого реагента відмінності міченого і неміченого компонента відповідного реагента незначні.
- 2) На визначення не впливає матриця (основний склад) зразка, тобто будь-який компонент випробовуваного зразка або допоміжні речовини, що входять до його складу, можуть бути різними в різних зразках. Зразки можуть включати у високій концентрації інші білки, солі, консерванти або речовини, що знижують протеолітичну активність.
- 3) Межа кількісного виявлення нижча за встановлений критерій, зазначений в окремій статті.
- 4) Точність кількісного визначення така, що розкид між результатами відповідає вимогам, зазначеним в окремих статтях.
- 5) Послідовність, у якій виконують кількісне визначення, не призводить до збільшення систематичних помилок.

### Методи валідації

Для перевірки зазначених критеріїв схема валідації включає такі умови:

- 1) Кількісне визначення виконують не менше як у трьох повторностях.
- 2) Кількісне визначення включає не менше трьох різних розведень стандартного зразка і не менше трьох розведень випробовуваних зразків із передбачуваною активністю, близькою до активності стандартного зразка.
- 3) Схема кількісного визначення рандомізована.
- 4) Якщо випробовуваний зразок знаходиться у сироватці або в суміші з іншими компонентами, стандартний зразок готують аналогічним способом.
- 5) Випробування включає вимір неспецифічного зв'язування міченого реагента.
- 6) Для конкурентного імунологічного аналізу:
  - а) визначається максимальне зв'язування (нульова конкуренція);
  - б) розведення цілком охоплюють область відклику, починаючи від величин, близьких до неспецифічного зв'язування, до максимального зв'язування, використання таких розведень бажане як для стандартного, так і для випробовуваного зразка.

## СТАТИСТИЧНІ РОЗРАХУНКИ

Аналіз результатів може бути проведений шляхом аналізу кривих відклику для випробовуваного і стандартного зразків методами, зазначеними у статті 5.3. "Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень".

Істотна непаралельність означає, що між антитілом або антигеном у випробовуваному і стандартному зразках є відмінності, і результати є недійсними.

У конкурентних імунологічних кількісних визначеннях не має бути істотних розходжень між значеннями неспецифічного зв'язування і максимальної конкуренції при високій концентрації випробовуваного зразка і стандарту. Розходження можуть бути обумовлені основним складом зразка, інгібуванням зв'язування або розкладанням мітки (індикатора).

## N

## МЕТОДИ, В ЯКИХ ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ МІЧЕНИЙ АНТИГЕН АБО МІЧЕНЕ АНТИТІЛО

*Імунофлюоресценція* — метод, заснований на використанні специфічності імунологічної реакції та чутливості флюоресцентної мікроскопії. Один із компонентів імунної реакції, як правило, антитіло, мітять флуоресціюючим барвником. Після збудження флуоресціюючого агента положення антигена стає доступним для безпосереднього спостереження внаслідок розвитку флюоресценції.

Характерною рисою *радіоімунологічних* методів є поєднання специфічності, що властива реакціям антиген-антитіло, із простою і високою чутливістю визначення, що обумовлена застосуванням радіоактивних ізотопів, введених до складу антигена або ан-

титіла. Принцип методу полягає в порівнянні інгібування зв'язування міченого антигена з неміченим антитілом зразка (або навпаки) з відомим стандартом, визначаючи у такий спосіб кількість випробовуваного білка. Можливість проводити радіоімунологічний аналіз у рідкій і твердій фазі обумовлює існування великої кількості різних методик. Зв'язаний з твердою фазою комплекс антиген-антитіло легко відокремлюється від біологічного матеріалу, що не зв'язався, крім того, він має високу стабільність. Мічений антиген, необоротно зв'язуючись з фіксованим на матриці антитілом, дозволяє проводити високочутливий аналіз біологічного матеріалу. У разі сендвіч-методу радіоімунологічного аналізу використовуються два види антитіл. Перше антитіло немічене і спрямоване проти випробовуваного білка. Друге антитіло радіоактивно мічене і спрямоване проти білка або першого антитіла. Комплекс антиген-антитіло виділяється і визначається його радіоактивність, яка відповідає кількості білка.

У *імуоферментному аналізі* антиген або антитіло, що використовується для виявлення специфічного імунного комплексу, мітять ферментом. Кількість утворених продуктів ферментативного перетворення субстрату пропорційна кількості компонента, що вступив до реакції взаємодії антиген-антитіло. Подібно до радіоімунологічного аналізу в імуоферментному аналізі існує сендвіч-метод, в якому використовують два види антитіл. Перше антитіло — немічене, друге антитіло мічене ферментом (пероксидаза хрому, лужна фосфатаза й ін.). Фіксовані на твердій фазі антитіла (перші) інкубують зі стандартом або аналізованим антигеном. Після відмивання додають надлишок мічених антитіл (другі), антитіла, що не зв'язалися, відмивають. Додають відповідний субстрат для розвитку забарвлення, яке аналізують спектрофотометрично. Продукт ферментативної реакції утворюється в кількостях, пропорційних кількості зв'язаного антигена.

## 2.8. МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ

### 2.8.2. СТОРОННІ ДОМІШКИ В ЛІКАРСЬКІЙ РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ

Лікарська рослинна сировина не має містити цвілі, комах та інших домішок тваринного походження.

Кількість сторонніх домішок не має перевищувати 2 % (м/м), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Під сторонніми мають на увазі такі домішки:

- 1) *Сторонні органи рослини*: вони хоча і є органами цільової рослини, але не вважаються лікарськими.
- 2) *Сторонні частки*: домішки рослинного або мінерального походження, що не мають відношення до цільової рослини.

### ВИЗНАЧЕННЯ СТОРОННІХ ДОМІШОК

Від 100 г до 500 г або мінімальну кількість випробовуваного зразка, зазначену в окремій статті, зважують і розподіляють по поверхні тонким шаром. Неозброєним оком або з використанням лінзи зі збільшенням  $\times 6$  виявляють сторонні домішки, потім їх відокремлюють, зважують і обчислюють відсотковий вміст.

*N*

До *сторонніх органів рослини* можуть належати органи або частини органів рослини, що втратили нормальне забарвлення (побурілі, почорнілі та ін.), не відповідні опису зовнішніх ознак рослинної сировини, зазначеному в окремій статті, або органи або частини органів рослини, для яких в окремій статті зазначена межа вмісту.

До *сторонніх часток* можуть належати домішки рослинного походження, що не мають відношення до цільової рослини (крім частин отруйних рослин, що мають бути відсутніми).

Якщо необхідно, із наважки випробовуваного зразка виділяють кілька груп домішок відповідно до вимог розділу "Сторонні домішки" окремої статті на лікарську рослинну сировину. Кожну групу виділених домішок зважують окремо і обчислюють відсотковий вміст кожної з них на всю взятую наважку випробовуваного зразка. Відсотковий вміст сторонніх домішок кожної групи не має перевищувати меж, зазначених в окремій статті.

### 2.8.12. ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Визначення вмісту ефірних олій у лікарських засобах рослинного походження проводять шляхом їх перегонки із водяною парою з використанням спеціального приладу в описаних нижче умовах. Відгін збирають у градуйованій трубці, для поглинання ефірних олій використовують ксилол; водна фаза довільно повертається в колбу для перегонки.

**Прилад.** Прилад складається з таких частин:

- (а) підходящої круглодонної скляної колби з короткою шийкою зі шліфованого скла, що має внутрішній діаметр у широкій частині близько 29 мм;
- (б) конденсуючої частини, яка щільно з'єднується з колбою (див. Рис. 2.8.12.-1), різні частини якої сплавлені одна з одною; використовуване скло повинно мати низький коефіцієнт розширення;

при цьому:

- у пробці *K* є бічний отвір;
- на трубці *K* з широкою частиною зі шліфованого скла і внутрішнім діаметром 10 мм знаходиться жолоб діаметром близько 1 мм, що суміщається з отвором у пробці;
- місткість грушоподібного розширення *J* — 3 мл;
- ціна поділки трубки *JL* — 0.01 мл;
- місткість кулястого розширення *L* — близько 2 мл;
- *M* — триходовий кран;
- з'єднання *B* знаходиться на 20 мм вище за найвищу верхню поділку;
- (с) підходящого нагрівального пристрою, що дозволяє здійснювати точний контроль інтенсивності нагрівання;
- (d) вертикальної опори з горизонтальним кільцем, покритим теплоізоляційним матеріалом.

**Методика.** Використовують ретельно очищений прилад. Визначення проводять відповідно до особливостей випробовуваного зразка. Зазначений об'єм рідини для перегонки поміщають у колбу, додають кілька шматочків пористого фарфору і з'єднують із конденсуючою системою. Додають *воду P* через наливну лійку *N* до рівня *B*. Пробку *K* видаляють і додають зазначену кількість *ксилолу P*, використовуючи піпетку таким чином, щоб її кінчик знаходився в нижній частині трубки *K*. Установлюють пробку *K* і переконуються, що жолоб на трубці суміщається з отвором. Рідину в колбі нагрівають до кипіння і регулюють швидкість перегонки від 2 мл до 3 мл на хвилину, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Для визначення швидкості перегонки, у процесі перегонки, знижують рівень води за допомогою триходового крана до досягнення меніском рівня нижньої позначки (а) (Рис. 2.8.12.-2). Кран закривають і вимірюють час, необхідний для досягнення рідиною верхньої мітки (б). Кран відкривають і продовжують перегонку, змінюючи інтенсивність нагрівання для регулювання швидкості перегонки. Перегонку продовжують 30 хв. Нагрівання припиняють, і не менше як через 10 хв визначають об'єм ксилолу, зібраного в градуйованій трубці.

Зазначену кількість випробовуваного зразка поміщають у колбу і продовжують перегонку, як описано вище, протягом зазначеного часу і при зазначеній швидкості. Нагрівання припиняють, через 10 хв визначають об'єм рідини, зібраної у градуйованій трубці, і віднімають від нього попередньо відзначений об'єм



ксилолу. Одержана різниця являє собою кількість ефірних олій з усієї маси випробовуваного зразка. Розраховують результат у мілілітрах на 1000 г лікарського засобу.

Якщо ефірна олія має бути використана для інших аналітичних цілей, може бути одержана безводна суміш ксилолу й ефірної олії у такий спосіб: пробку *K'* видаляють, додають 0.1 мл розчину натрію флуоресцеїну *P* (1 г/л) і 0.5 мл води *P*. Суміш ксилолу й ефірної олії спускають у кулясте розширення *L* за допомогою триходового крана, залишають для відстоювання протягом 5 хв і повільно спускають суміш до досягнення нею рівня відгалуження *M*. Кран відкривають за годинниковою стрілкою так, щоб вода виходила зі сполучної трубки *BM*. Трубку промивають ацетоном *P* і невеликою кількістю толуолу *P*, доданою через наливну лійку *N*. Суміш ксилолу й ефірної олії збирають у піджошу колбу, повертаючи кран проти годинникової стрілки.

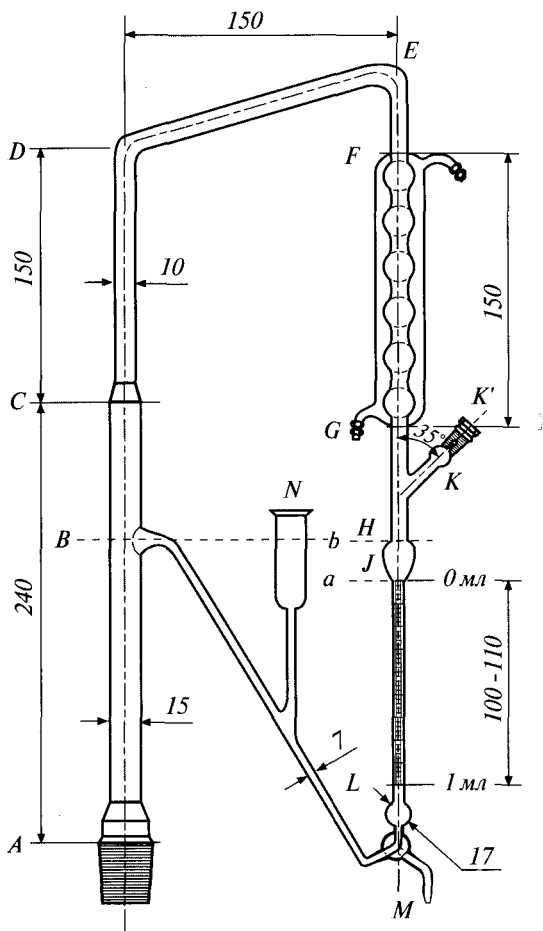


Рисунок 2.8.12.-1. Прилад для визначення вмісту ефірних олій у рослинних лікарських засобах  
Розміри зазначені у міліметрах

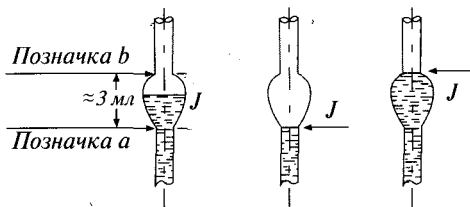


Рисунок 2.8.12.-2.

### 2.8.13. ЗАЛИШКОВІ КІЛЬКОСТІ ПЕСТИЦИДІВ

**Визначення.** У Фармакопеї під поняттям пестицид мається на увазі будь-яка речовина або суміш речовин, призначених для запобігання появи, знищення або контролю чисельності будь-яких шкідників, небажаних видів рослин або тварин, що шкодять або іншим способом заважають виробництву, переробці, транспортуванню, збереженню або збуту лікарських засобів рослинного походження. Поняття включає речовини, призначені для використання як регуляторів росту, дефоліантів або десикантів, і будь-які речовини, застосовувані для обробки продукту перед або після збирання врожаю, для захисту від псування під час зберігання або транспортування.

**Межі.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, лікарський засіб має випробовуватися, як мінімум, на відповідність межим вмісту пестицидів, зазначеним у Табл. 2.8.13.-1. Межі вмісту пестицидів, не наведених у таблиці, і наявність яких у лікарському засобі можна припустити з різних причин, відповідають межим, установленим Директивами Європейського Союзу 76/895 і 90/642, включаючи доповнення до них і наступні зміни. Межі вмісту пестицидів, що не наведені в Табл. 2.8.13.-1, а також у Директивах ЄС, обчислюють за формулою:

$$\frac{ПДС \times M}{МДД \times 100}$$

де:

*ПДС* — припустиме добове споживання пестициду (яке опубліковано Організацією з продовольства і сільського господарства ВООЗ), у міліграмах на кілограм маси тіла;

*M* — маса тіла в кілограмах (60 кг);

*МДД* — добова доза лікарського засобу, у кілограмах.

Якщо лікарський засіб призначений для приготування екстрактів, настоек або інших лікарських форм, у процесі приготування яких змінюється вміст пестициду в кінцевому продукті, межі вмісту пестициду обчислюють за формулою:

$$\frac{ПДС \times M \times E}{МДД \times 100}$$

де:

*E* — коефіцієнт екстракції для методу приготування, визначений експериментально.

У виняткових випадках, якщо рослина вимагає особливого способу вирощування або має місце метаболізм або будова, що призводять до більш високого, ніж звичайний, вмісту пестицидів, можуть бути дозволені більш високі межі.

Компетентні уповноважені органи можуть дозволяти повне або часткове звільнення від перевірки, якщо відома і може бути точно перевірена повна історія обробки партії рослин (природа і кількість випробовуваних пестицидів, дата кожної обробки під час вирощування і після збирання врожаю).

Таблиця 2.8.13.-1

Речовина	Межа вмісту (мг/кг)
Алахлор	0.02
Алдрин і діелдрин (сума)	0.05
Азинфос-метил	1.0
Бромпропілат	3.0
Хлордан (сума <i>цис</i> -, <i>транс</i> - і оксихлордану)	0.05
Хлорфенвінфос	0.5
Хлорпірифос	0.2
Хлорпірифос-метил	0.1
Циперметрин (та ізомери)	1.0
ДДТ (сума <i>p,p'</i> - ДДТ; <i>o,p'</i> -ДДТ; <i>p,p'</i> -ДДЕ і <i>p,p'</i> -ТДЕ)	1.0
Дельтаметрин	0.5
Діазинон	0.5
Дихлорфос	1.0
Дитіокарбамати (у перерахунку на CS <sub>2</sub> )	2.0
Ендосульфан (сума ізомерів та ендосульфан сульфату)	3.0
Ендрин	0.05
Етіон	2.0
Фенітротіон	0.5
Фенвалерат	1.5
Фонофос	0.05
Гептахлор (сума гептахлору і гептахлорепоксида)	0.05
Гексахлорбензол	0.1
Гексахлорциклогексан, ізомери (крім $\gamma$ -ізомерів)	0.3
Ліндан ( $\gamma$ -Гексахлорциклогексан)	0.6
Малатіон	1.0
Метидатіон	0.2
Паратіон	0.5
Паратіон-метил	0.2
Перметрин	1.0
Фозалон	0.1
Піперонілбутоксид	3.0
Піриміфос-метил	4.0
Піретрини (сума)	3.0
Квінтоцен (сума квінтоцену, пентахлораніліну та метилпентахлорфенілсульфіду)	1.0

### Добір проб

**Методика.** Із контейнерів місткістю до 1 кг беруть одну, достатню для випробувань, пробу з усього ретельно перемішаного вмісту. Із контейнерів місткістю від 1 кг до 5 кг беруть три проби рівного об'єму з верхньої, середньої та нижньої частин контейнера, кожна з яких достатня для проведення всіх випробувань. Проби ретельно змішують і беруть із суміші кількість, достатню для проведення випробувань. Із контейнерів місткістю більше 5 кг беруть три проби, кожна з яких не

менше 250 г, з верхньої, середньої та нижньої частин контейнера. Проби ретельно змішують і беруть із суміші кількість, достатню для проведення випробувань.

**Розмір проб.** Якщо число (*n*) контейнерів три і менше, беруть проби з кожного контейнера зазначеним вище методом. Якщо число контейнерів більше трьох, беруть проби зазначеним вище методом з  $\sqrt{n}+1$  контейнерів, округлюючи у разі потреби, це значення до цілого числа.

Проби аналізують відразу для запобігання можливого розкладання залишкових кількостей пестицидів. Якщо це неможливо, проби зберігають у повітронепроникних контейнерах, підходящих для контакту з харчовими продуктами, при температурі нижче 0 °С, у захищеному від світла місці.

**Реактиви.** Усі реактиви і розчинники не мають містити домішок, особливо пестицидів, що можуть заважати випробуванню. Як правило, мають використовуватися розчинники спеціальної якості або, якщо це неможливо, розчинники, свіжоперегнані в апаратах, виготовлених повністю зі скла. У будь-якому випадку мають проводитися необхідні контрольні випробування.

**Обладнання.** Очищають обладнання, особливо скляний посуд, для гарантії повного очищення від пестицидів, наприклад, шляхом вимочування, як мінімум, протягом 16 год у розчині детергенту, що не містить фосфатів, обполіскування великою кількістю *дистильованої води Р* і шляхом промивання ацетоном, гексаном або гептаном.

### Якісний і кількісний аналіз залишкових кількостей пестицидів.

Використовувані аналітичні методики мають бути валідовані відповідно до діючих правил. Зокрема, вони мають задовольняти такі критерії:

- обраний метод, особливо стадії очищення, має бути придатний для сумішей аналізованих комбінацій *пестицид-матриця* і не чутливий до впливу коекстрактивних речовин; межі детектування і кількісного визначення вимірюють для кожної аналізованої комбінації *пестицид-матриця*;
- витяг для кожного пестициду має бути в межах від 70 % до 110 %;
- збіжність методики має бути не менше значень, наведених у Табл. 2.8.13.-2;
- відтворюваність методики має бути не менше значень, наведених у Табл. 2.8.13.-2;
- концентрація випробовуваних і стандартних розчинів і установка параметрів приладу мають бути такими, щоб попадати в діапазон лінійності використуваного детектора.

Таблиця 2.8.13.-2

Концентрація пестициду (мг/кг)	Збіжність (різниця, $\pm$ мг/кг)	Відтворюваність (різниця, $\pm$ мг/кг)
0.010	0.005	0.01
0.100	0.025	0.05
1.000	0.125	0.25

### ВИПРОБУВАННЯ НА ВМІСТ ПЕСТИЦИДІВ

*Розділ має інформаційний характер*

#### Інсектициди: хлорорганічні, фосфорорганічні та піретроїди

Поряд із загальною методикою, наведеною вище, можуть також використовуватися інші методики. У залежності від властивостей випробовуваної речовини можлива модифікація описаної нижче методики. У деяких випадках можливе додаткове використання іншої колонки з нерухомою фазою іншої полярності або інший метод детектування (наприклад, мас-спектрометрія) або інший метод (наприклад, імунохімічний метод) для підтвердження одержаних результатів.

Ця методика придатна лише для випробування проб лікарських засобів рослинного походження, що містять менше 15 % води. Проби з більш високим вмістом води можуть бути висушені, якщо підтверджено, що операція сушіння не справляє значного впливу на вміст пестицидів.

#### 1. Екстракція

До 10 г грубо здрібненого випробовуваного зразка додають 100 мл *ацетону Р* і залишають на 20 хв. Додають 1 мл розчину 1.8 мкг/мл *карбофенотіону Р* в *толуолі Р*. Гомогенізують протягом 3 хв, використовуючи високошвидкісний змішувач. Фільтрують і промивають вміст на фільтрі двома порціями, кожна по 25 мл, *ацетону Р*. Фільтрат і промивний розчинник об'єднують і нагрівають, використовуючи ротаційний випарник при температурі не вище 40 °С, доки розчинник майже повністю не випарується. До залишку додають декілька мілілітрів *толуолу Р* і знову нагрівають, доки ацетон повністю не випарується. Розчиняють залишок у 8 мл *толуолу Р*. Фільтрують крізь мембранний фільтр (45 мкм), обполіскують колбу і фільтр *толуолом Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл (розчин А).

#### 2. Очищення

**2.1. Хлорорганічні, фосфорорганічні та піретроїдні інсектициди.** Використовують метод ексклюзивної хроматографії (2.2.30).

Хроматографування може бути проведене за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.30 м × 7.8 мм, заповнена *сополімером стирол-дивінілбензолу Р* (5 мкм);
- рухома фаза: *толуол Р*;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв.

**Ефективність колонки.** Хроматографують 100 мкл розчину 0.5 г/л *метилового червоного Р* і 0.5 г/л *оранжевого синього 2R Р* у *толуолі Р*. Колонка вважається придатною, якщо забарвлення елюату змінюється від оранжевого до блакитного при об'ємі елюювання 10.3 мл. Якщо необхідно відкалібрувати колонку, використовують розчин підхожої концентрації аналізованого інсектициду з найменшою молекулярною ма-

сою (наприклад, *дихлофос*) і з найбільшою молекулярною масою (наприклад, *дельтаметрин*) у *толуолі Р*. Визначають, яка фракція елюату містить обидва інсектициди.

**Очищення випробовуваного розчину.** Хроматографують підхожий об'єм розчину А (від 100 мкл до 500 мкл). Збирають фракцію, що містить обидва інсектициди, як зазначено вище (розчин В). Фосфорорганічні інсектициди звичайно елююються між 8.8 мл і 10.9 мл. Хлорорганічні і піретроїдні інсектициди звичайно елююються між 8.5 мл і 10.3 мл.

**2.2. Хлорорганічні та піретроїдні інсектициди.** У хроматографічну колонку розміром 0.10 м × 5 мм поміщають тампон знежиреної вати і 0.5 г *силікагелю*, обробленого в такий спосіб: *силікагель для хроматографії Р* нагрівають у сушильній шафі при температурі 150 °С, як мінімум, 4 год. До остиглого *силікагелю* додають краплями кількість води, що становить 1.5 % його маси; енергійно струшують до зникнення агломератів і продовжують струшувати протягом 2 год, використовуючи механічний струшувач. Колонку кондиціонують із використанням 1.5 мл *гексану Р*. Також можуть бути використані готові колонки, що містять близько 0.50 г підхожого *силікагелю* при відповідній валідації.

Розчин В концентрують у струмені *гелію для хроматографії Р* або *азоту, вільного від кисню Р* майже насухо і розбавляють підхожим об'ємом *толуолу Р* (від 200 мкл до 1 мл відповідно до об'єму використаного при приготуванні розчину В). Переносять кількісно на колонку і проводять хроматографування, використовуючи як рухома фаза 1.8 мл *толуолу Р*. Збирають елюат (розчин С).

#### 3. Кількісні випробування

**3.1. Фосфорорганічні інсектициди.** Використовують метод газової хроматографії (2.2.28), використовуючи як внутрішній стандарт *карбофенотіон Р*. Може знадобитися використання другого внутрішнього стандарту для ідентифікації можливих домішок з часом утримання, що відповідає *карбофенотіону*.

**Випробовуваний розчин.** Розчин В концентрують у струмені *гелію для хроматографії Р* майже насухо і доводять *толуолом Р* до об'єму 100 мкл.

**Розчин порівняння.** Готують, як мінімум, три розчини, які містять визначувані інсектициди і *карбофенотіон* у *толуолі Р*, із концентраціями, підхожими для побудови калібрувального графіка.

Хроматографування може бути проведене за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 30 м × 0.32 мм, покрита шаром *полі(диметил)силоксану Р*, завтовшки 0.25 мкм;
- газ-носіє: *водень для хроматографії Р*. Інші носії, такі як *гелій для хроматографії Р* або *азот для хроматографії Р* можуть також бути використані при відповідній валідації;
- фосфорно-азотний полуменево-іонізаційний детектор або атомно-емісійний спектрометричний детектор;

- температуру колонки програмують: 80 °С протягом 1 хв, підвищення температури зі швидкістю 30 °С/хв до 150 °С, при температурі 150 °С витримують протягом 3 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 4 °С/хв до 280 °С, при температурі 280 °С витримують протягом 1 хв;
- температура блока вводу проб 250 °С;
- температура детектора 275 °С.

Хроматографують обрані об'єми кожного розчину. Якщо хроматограми реєструють за описаних умов, відносні часи утримування приблизно відповідають тим, що наведені в Табл. 2.18.13.-3. Розраховують вміст кожного інсектициду із площ піків з урахуванням концентрацій розчинів.

Таблиця 2.8.13.-3

Речовина	Відносні часи утримування
Дихлофос	0.20
Фонофос	0.50
Діазинон	0.52
Паратіон-метил	0.59
Хлорпірифос-метил	0.60
Піриміфос-метил	0.60
Малатіон	0.67
Паратіон	0.69
Хлорпірифос	0.70
Метидатіон	0.78
Етіон	0.96
Карбофенотіон	1.00
Азинфос-метил	1.17
Фозалон	1.18

3.2. *Хлорорганічні піретроїдні інсектициди.* Застосовують метод газової хроматографії (2.2.28), використовуючи як внутрішній стандарт карбофенотіон. Може знадобитися використання другого внутрішнього стандарту для ідентифікації можливих домішок з часом утримування, відповідним карбофенотіону.

*Випробовуваний розчин.* Розчин С концентрують у струмені гелію для хроматографії Р або вільного від кисню азоту Р майже насухо і доводять толуолом Р до об'єму 500 мкл.

*Розчин порівняння.* Готують, як мінімум, три розчини, що містять визначувані інсектициди і карбофенотіон у толуолі Р, з концентраціями, підходящими для побудови калібрувального графіка.

Хроматографування може бути проведене за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 30 м × 0.32 мм, покрита шаром полі(диметил)(дифеніл)силоксану Р, завтовшки 25 мкм;
- газ-носії: водень для хроматографії Р. Інші носії, такі як гелій для хроматографії Р або азот для хроматографії Р, можуть також бути використані при відповідній валідації;
- електронозахоплювальний детектор;
- пристрій для прямого холодного вводу проби в колонку;

- температуру колонки програмують: 80 °С протягом 1 хв, підвищення температури зі швидкістю 30 °С/хв до 150 °С, при температурі 150 °С витримують протягом 3 хв, потім підвищення температури зі швидкістю 4 °С/хв до 280 °С, при температурі 280 °С витримують протягом 1 хв;
- температура блока вводу проб 250 °С;
- температура детектора 275 °С.

Хроматографують обрані об'єми кожного розчину. Якщо хроматограми реєструють за описаних умов, відносні часи утримування приблизно відповідають тим, що наведені в Табл. 2.18.13.-4. Розраховують вміст кожного інсектициду із площ піків з урахуванням концентрацій розчинів.

Таблиця 2.8.13.-4

Речовина	Відносні часи утримування
$\alpha$ -Гексахлорциклогексан	0.44
Гексахлорбензол	0.45
$\beta$ -Гексахлорциклогексан	0.49
Ліндан	0.49
$\delta$ -Гексахлорциклогексан	0.54
$\epsilon$ -Гексахлорциклогексан	0.56
Гептахлор	0.61
Алдрин	0.68
цис-Гептахлорепоксид	0.76
о, n'-ДДЕ	0.81
$\alpha$ -Ендосульфан	0.82
Діелдрин	0.87
n, n'-ДДЕ	0.87
о, n'-ДДД	0.89
Ендрин	0.91
$\beta$ -Ендосульфан	0.92
о, n'-ДДТ	0.95
Карбофенотіон	1.00
n, n'-ДДТ	1.02
цис-Перметрин	1.29
транс-Перметрин	1.31
Циперметрин*	1.40
Фенвалерат*	1.47
	1.49
Дельтаметрин	1.54

\* Речовина дає декілька піків

N

### 3. Кількісні випробування

Допускається використання інших детекторів, зокрема, полуменево-фотометричних.

#### 2.8.16. ВИЗНАЧЕННЯ СУХОГО ЗАЛИШКУ ЕКСТРАКТІВ

2.00 г або 2.00 мл екстракту поміщають у плоскодонну чашку діаметром близько 50 мм і заввишки близько

## 2.8. Методи фармакогнозії

30 мм. Випарюють насухо на водяній бані та сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год. Охолоджують в ексикаторі над *фосфору (V) оксидом Р* і зважують. Результат виражають у вагових відсотках або у грамах на літр.

*N*

Допускається проводити визначення з 5.0 мл рідкого екстракту, який поміщають у зважений бюкс, випарюють на водяній бані, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год, потім охолоджують в ексикаторі протягом 30 хв і зважують.

### 2.8.17. ВИЗНАЧЕННЯ ВТРАТИ В МАСІ ПРИБИ ВИСУШУВАННІ ЕКСТРАКТІВ

0.50 г здрібненого у тонкий порошок екстракту поміщають у плоскостонну чашку діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм і сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год. Охолоджують в ексикаторі над *фосфору (V) оксидом Р* або *силікагелем безводним Р* зважують. Результат виражають у вагових відсотках.

## 2.9. ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

### 2.9.1. РОЗПАДАННЯ ТАБЛЕТОК І КАПСУЛ

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах, зазначених нижче.

Вважають, що зразки розпалися, якщо на сітці:

- немає залишку;
- є залишок, який складається з м'якої маси, що не має відчутно твердого ядра, яке не змочується;
- є лише фрагменти покриття (таблетки), або лише фрагменти оболонки на сітці, або, якщо були використані диски, фрагменти оболонки, які прилипли до нижньої поверхні диска (капсули).

▼ Якщо довжина таблеток та капсул не більше 18 мм, використовують обладнання А, для більших таблеток та капсул використовують обладнання В. ▲

#### ▼ ТЕСТ А — ТАБЛЕТКИ ТА КАПСУЛИ НОРМАЛЬНИХ РОЗМІРІВ ▲

**Обладнання.** Головна частина обладнання (див. Рис. 2.9.1.-1) складається з жорсткого кошика із сітчастим дном-підставкою (кошик), яка підтримує шість циліндричних прозорих трубочок завдовжки  $(77.5 \pm 2.5)$  мм з внутрішнім діаметром 21.5 мм і стінкою завтовшки близько 2 мм. Кожна трубка має циліндричний диск діаметром  $(20.7 \pm 0.15)$  мм і завтовшки  $(9.5 \pm 0.15)$  мм, виготовлений з прозорої пластмаси з відносною густиною від 1.18 до 1.20 ▼ або масою  $(3.0 \pm 0.2)$  г. ▲ У кожному диску просвердлені п'ять отворів діаметром 2 мм, один з них розташований в центрі диска, інші чотири — рівномірно по колу радіусом 6 мм від центра диска. На бічній поверхні диска вирізані чотири рівновіддалені одна від одної виїмки так, що на верхній поверхні диска вони мають ширину 9.5 мм і глибину 2.55 мм, по нижній поверхні мають форму квадрата зі стороною 1.6 мм. Трубки втримуються вертикально зверху і знизу двома накладними жорсткими пластмасовими пластинами діаметром 90 мм, завтовшки 6 мм із шістьма отворами. Отвори рівновіддалені від центра пластини і знаходяться на рівній відстані один від одного. До нижньої поверхні нижньої пластини прикріплено сітку з нержавіючого сталевого дроту діаметром 0.635 мм, з розміром отворів 2.00 мм. Пластини утримуються жорстко на відстані 77.5 мм одна відносно іншої вертикальними металевими стрижнями по колу. Ще один металевий стрижень прикріплений до центра верхньої пластини, що дозволяє прикріпити кошик до механічного пристрою, який може піднімати та опускати його плавно із постійною частотою в межах ▼ 29-32 ▲ цикли за хвилину на відстань від 50 мм до 60 мм.

Кошик поміщають у рідину, зазначену у відповідних загальних та окремих статтях, у підходячій посудині, переважно в скляній місткістю 1 л. Об'єм рідини має бути таким, що коли кошик знаходиться в крайньому

верхньому положенні, сітка має бути як мінімум на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в найнижчому положенні, сітка має бути на 25 мм вище дна посудини, а верхні відкриті кінці скляних трубок — над поверхнею рідини. Температуру рідини від ▼ 35 °С до 39 °С ▲ підтримують за допомогою підходячого пристрою.

Конструкція кошика може змінюватися за умови додержання зазначених вище вимог для трубок та дротяної сітки.

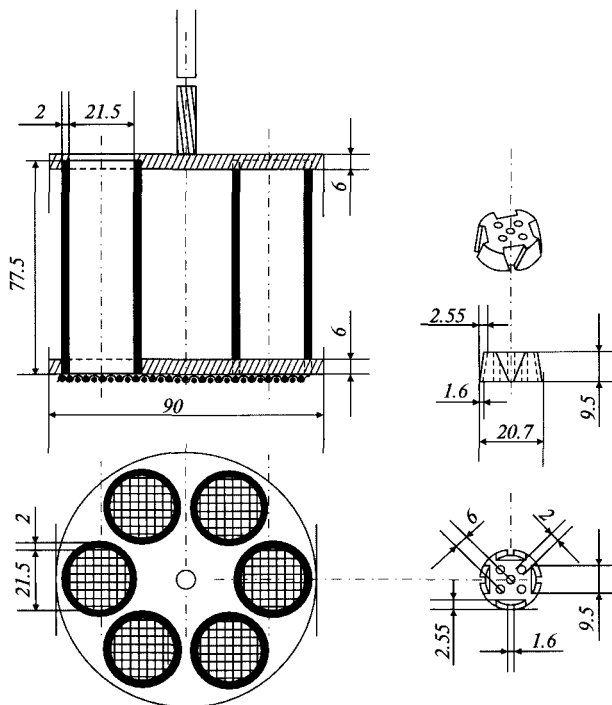


Рисунок 2.9.1.-1. Обладнання А  
Розміри зазначені у міліметрах

**Методика.** У кожну з шести трубок поміщають одну таблетку або капсулу і, якщо зазначено, поміщають диск; опускають кошик у посудину з рідиною, зазначеною в загальних та окремих статтях. Вмикають прилад, по закінченні зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток або капсул.

Лікарський засіб витримав випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися.

#### ▼ ТЕСТ В — ТАБЛЕТКИ ТА КАПСУЛИ ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

**Обладнання.** Головна частина обладнання (див. Рис. 2.2.1.-2) складається з жорсткого кошика із сітчастим дном-підставкою (кошик), яка підтримує три циліндричних прозорих трубочки завдовжки  $(77.5 \pm 2.5)$  мм з внутрішнім діаметром  $(33 \pm 0.5)$  мм і стінкою завтовшки близько  $(2.5 \pm 0.5)$  мм. Кожна трубка має циліндричний диск діаметром  $(31.4 \pm 0.13)$  мм і завтовшки  $(15.3 \pm 0.15)$  мм, виготовлений із прозорої пластмаси з відносною густиною від 1.18 до 1.20 або масою  $(13 \pm 0.2)$  г. У кожному диску просвердлені сім отворів діаметром  $(3.15 \pm 0.1)$  мм, один з них розташований в центрі диска, інші шість — рівномірно по колу радіусом 4.2 мм від центра диска. Трубки втриму-

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

ються вертикально зверху і знизу двома накладними жорсткими пластмасовими пластинами діаметром 97 мм, завтовшки 9 мм з трьома отворами. Отвори рівновіддалені від центра пластини і знаходяться на рівній відстані один від одного. До нижньої поверхні нижньої пластини прикріплено сітку з нержавіючого сталевого дроту діаметром  $(0.63 \pm 0.03)$  мм, з розміром отворів  $(2.0 \pm 0.2)$  мм. Пластини утримуються жорстко на відстані 77.5 мм одна відносно іншої вертикальними металевими стрижнями по колу. Ще один металевий стрижень прикріплений до центра верхньої пластини, що дозволяє прикріпити кошик до механічного пристрою, який може піднімати та опускати його плавно із постійною частотою в межах 29-32 циклу за хвилину на відстань від  $(55 \pm 2)$  мм.

Кошик поміщають у рідину, зазначену у відповідних загальних та окремих статтях, у підходящій посудині, переважно в скляній місткістю 1 л. Об'єм рідини має бути таким, що коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка має бути як мінімум на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в найнижчому положенні, сітка має бути на 25 мм вище дна посудини, а верхні відкриті кінці скляних трубок — над поверхнею рідини. Температуру рідини від  $35^\circ\text{C}$  до  $39^\circ\text{C}$  підтримують за допомогою підходячого пристрою.

Конструкція кошика може змінюватися за умови дотримання зазначених вище вимог для трубок та дротяної сітки.

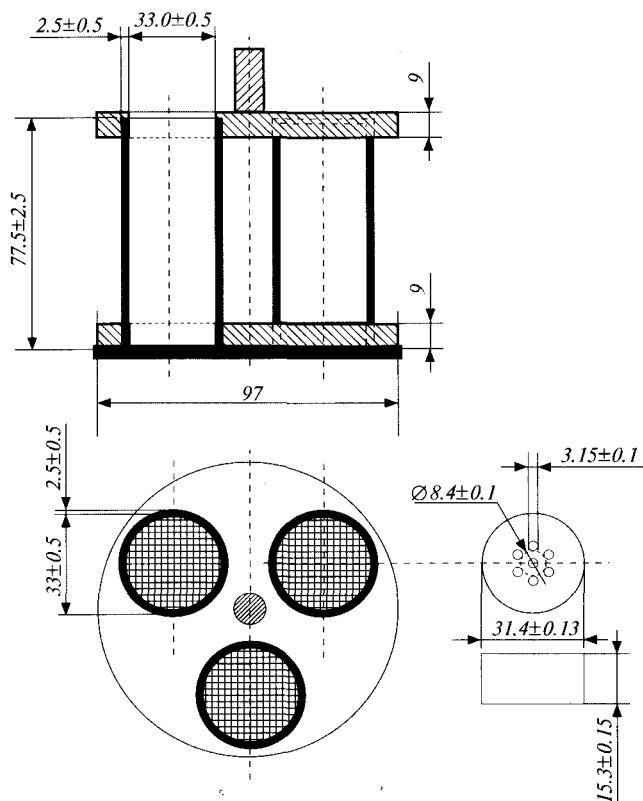


Рисунок 2.9.1.-2. Обладнання В  
Розміри зазначені у міліметрах

**Методика.** Випробовують шість таблеток або капсул, використовуючи два паралельних кошика, або повторною процедурою. У кожен з трьох трубок поміщають одну таблетку або капсулу і, якщо зазначено,

поміщають диск; опускають кошик у посудину з рідиною, зазначеною в загальних та окремих статтях. Вмикають прилад, по закінченні зазначеного часу кошик виймають і досліджують стан таблеток або капсул.

Лікарський засіб витримав випробування, якщо всі шість таблеток або капсул розпалися. ▲

### 2.9.3. ТЕСТ "РОЗЧИНЕННЯ" ДЛЯ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

#### ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Даний тест використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин твердих дозованих форм (наприклад, таблетки, капсули і супозиторії).

Для проведення тесту можливе використання приладу з лопаттю-мішалкою, кошиком або, в спеціальних випадках, із проточною кюветою, якщо немає інших зазначень в окремій статті. У кожному конкретному випадку застосування тесту "Розчинення" має бути зазначене таке:

- використовуваний прилад; у тих випадках, коли застосовується прилад із проточною кюветою, має бути зазначений також тип проточної кювети (див. Рис. 2.9.3.-4/5/6);
- склад, об'єм і температура середовища розчинення;
- швидкість обертання або швидкість протікання середовища розчинення;
- час, метод і об'єм випробовуваного розчину, що відбирається, або умови для неперервного контролю;
- метод аналізу;
- кількість або кількості діючих речовин, які мають розчинитися протягом зазначеного часу.

**Обладнання.** Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик дозованої форми. Усі частини приладу, що можуть вступати в контакт із препаратом або середовищем розчинення, мають бути хімічно інертними, не адсорбувати, не реагувати або якимось іншим чином спотворювати результати тесту. Усі металеві частини приладу, які можуть вступати в контакт із препаратом або середовищем розчинення, мають бути виготовлені з відповідної нержавіючої сталі або вкриті відповідним матеріалом для того, щоб ці частини не взаємодіяли чи якимось іншим чином не спотворювали результати тесту. Прилад має бути сконструйований так, щоб звести до мінімуму будь-які коливання і вібрацію, зумовлені проточною системою або елементом, що плавно обертається.

Багато використовувати прилад, який дозволяє спостерігати за випробовуваним препаратом і мішалкою під час проведення тесту "Розчинення".

**Прилад із лопаттю.** Прилад (див. Рис. 2.9.3.-1) включає:

- циліндричну посудину з боросилікатного скла або

іншого підходячого прозорого матеріалу з напівсферичним дном і номінальним об'ємом 1000 мл; кришку, яка уповільнює випаровування; у кришці має бути центральний отвір для осі мішалки й інші отвори для термометра та пристроїв, які використовують для вибирання рідини;

- мішалку, що складається з вертикального вала, на кінець якого прикріплена лопать у формі частини круга, відрізаного двома паралельними хордами; лопать має проходити крізь діаметр вала таким чином, щоб нижня частина лопаті знаходилася врівень з нижньою частиною вала; вал має розташовуватися так, щоб його вісь була на відстані не більше 2 мм від осі посудини, а нижня частина лопаті була на висоті  $(25 \pm 2)$  мм від внутрішньої поверхні дна посудини; верхня частина вала має приєднуватися до мотора, спорядженого регулятором швидкості; мішалка має обертатися плавно, без помітних коливань;
- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення  $(37.0 \pm 0.5)$  °С.

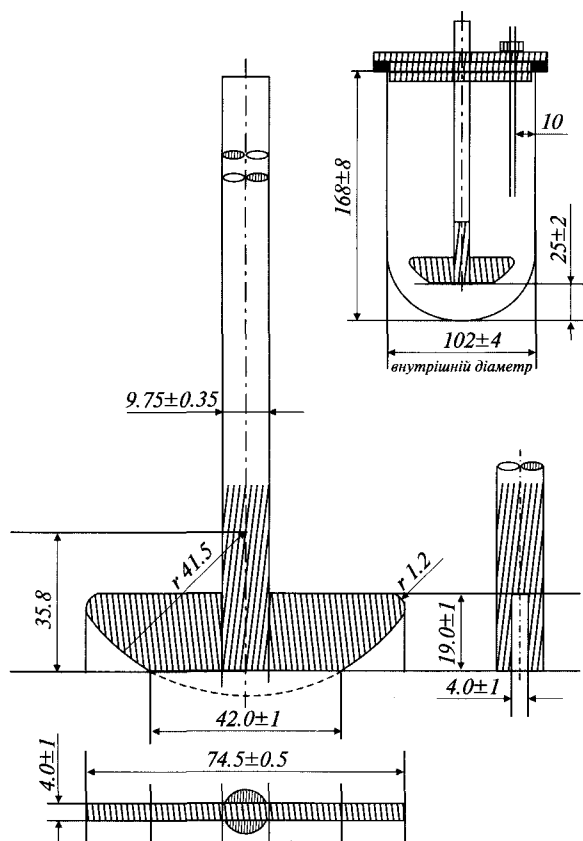


Рисунок 2.9.3.-1. Прилад з лопаттю  
Розміри зазначені у міліметрах

**Прилад із кошиком.** Прилад (див. Рис. 2.9.3.-2) включає:

- посудину, ідентичну описаній вище посудині для приладу з лопаттю;
- мішалку, що складається з вертикального вала, до нижньої частини якого прикріплений циліндричний кошик, що складається з двох частин: верхня

- частина з отвором діаметром 2 мм має бути привареною до вала і спорядженою трьома пружними затискачами або іншим підходящим пристосуванням, що дозволяє видаляти нижню частину кошика для введення випробовуваного препарату і міцно утримувати нижню частину концентрично з віссю посудини під час обертання; нижня частина кошика являє собою зварену у вигляді циліндра оболонку з вузьким обідком листового металу зверху і знизу; якщо немає інших зазначень в окремій статті, сітка складається з дроту діаметром 0.254 мм і квадратними отворами зі стороною 0.381 мм; кошик із золотим покриттям завтовшки 2.5 мкм можна використовувати для проведення випробувань у розведеному кислотному середовищі; дно кошика має бути на висоті  $(25 \pm 2)$  мм від внутрішньої поверхні дна посудини; верхня частина вала має приєднуватися до мотора, спорядженого регулятором швидкості; мішалка має обертатися плавно, без помітних коливань;
- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення  $(37.0 \pm 0.5)$  °С.

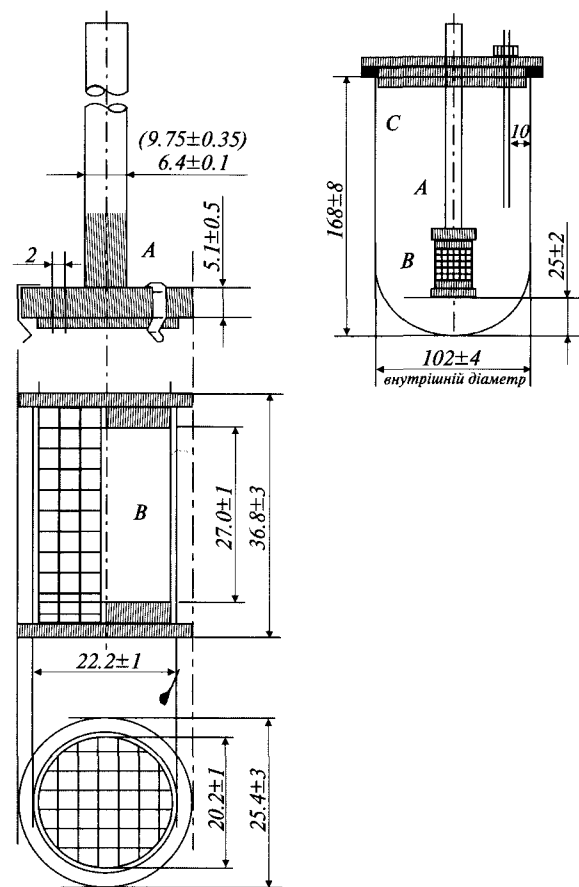


Рисунок 2.9.3.-2. Прилад із кошиком  
Розміри зазначені у міліметрах

**Проточний прилад.** Прилад (див. Рис. 2.9.3.-3) включає:

- резервуар для середовища розчинення;
- насос, який прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету;



## 2.9. Фармако-технологічні випробування

- проточну кювету (див. Рис. 2.9.3.-4/5/6) з прозорого матеріалу, установлену вертикально, із фільтруючою системою, що запобігає втраті часток, які не розчинилися.

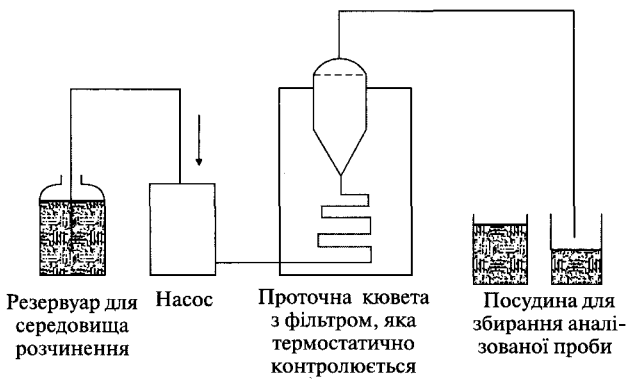


Рисунок 2.9.3.-3. Проточний прилад

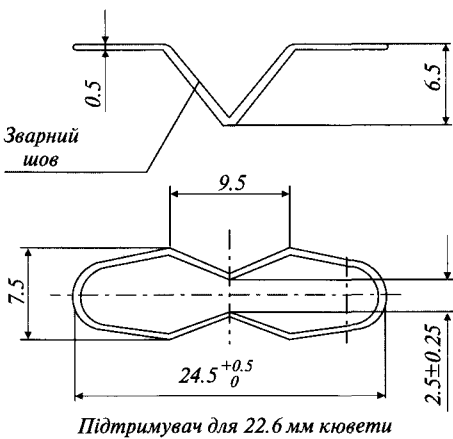
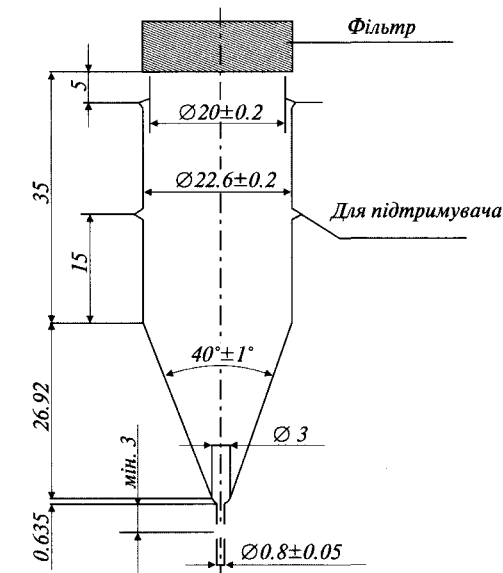
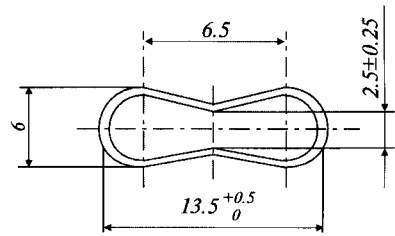
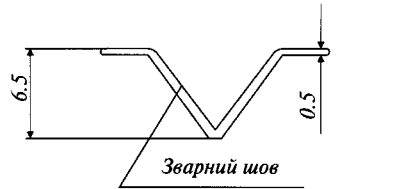
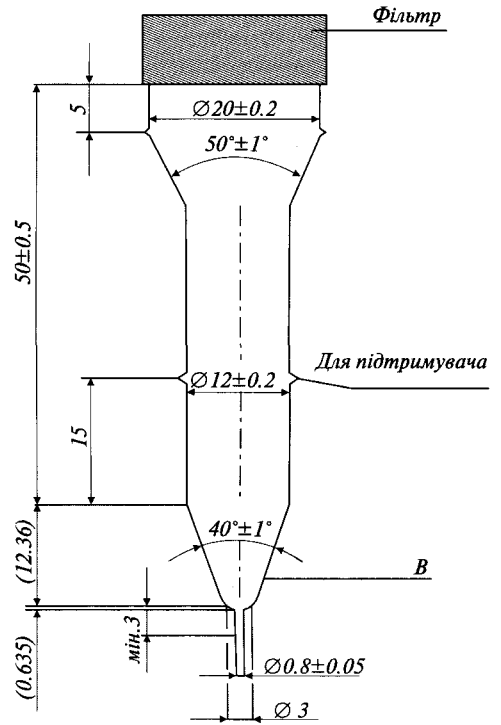


Рисунок 2.9.3.-4. Проточна кювета  
Розміри зазначені у міліметрах

Проточна кювета, показана на Рис. 2.9.3.-6, спеціально призначена для ліпофільних твердих дозованих форм, таких як супозиторії та м'які капсули. Вона



Підтримувач для 12.0 мм кювети

Рисунок 2.9.3.-5. Проточна кювета  
Розміри зазначені у міліметрах

складається з трьох прозорих частин, які вставляються одна в одну. Нижня частина (1) зроблена з двох сполучених камер, приєднаних до пристрою переповнення.

Середовище розчинення проходить камерою А і піднімається вгору. Рух потоку в камері В спрямований вниз, потім до маленької капілярної трубки, що веде вгору до фільтруючого пристрою. Середня частина (2) кювети має порожнину, призначену для збирання ліпофільних допоміжних речовин, які спливають у середовищі розчинення. Металева решітка служить грубим фільтром. У верхній частині (3) є місце, куди поміщається фільтр із паперу, скловолкна або целюлози;

- водяну баню, що підтримує постійну температуру середовища розчинення ( $37.0 \pm 0.5$ ) °С.

**Середовище розчинення.** Якщо середовищем розчинення є буферний розчин, його рН установлюється з точністю до  $\pm 0.05$  від зазначеного значення. Перед проведенням

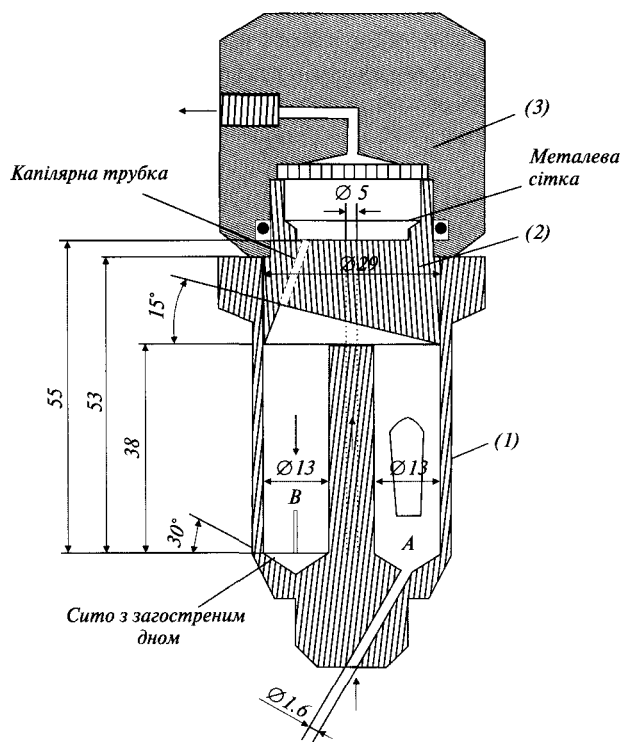


Рисунок 2.9.3.-6. Проточна кювета  
Розміри зазначені у міліметрах

випробування із середовища розчинення виводяться розчинені гази, бо вони можуть викликати утворення бульбашок, які істотно впливають на результати.

## МЕТОДИКА

### Прилади з лопаттю і кошиком

Поміщають зазначений об'єм середовища розчинення у посудину, збирають прилад, нагрівають середовище розчинення до  $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$  і видаляють термометр.

Поміщають одну одиницю випробовуваного препарату в прилад. Для приладу з лопаттю: перед початком обертання лопаті поміщають препарат на дно посудини; тверді дозовані форми, що при цьому можуть спливати, поміщають на дно посудини горизонтально за допомогою підходящого пристрою, наприклад, дроту або скляної спіралі.

Для приладу з кошиком: препарат поміщають у сухий кошик, який опускають у відповідне положення перед початком обертання.

Слід ужити заходів для недопущення наявності бульбашок повітря на поверхні препарату. Обертання лопаті або кошика із зазначеною швидкістю ( $\pm 4\%$ ) починають негайно.

### Проточний прилад

Для кювет, поданих на Рис. 2.9.3.-4/5. Щоб захистити вхід до камери, призначений для рідини, на дно конуса поміщають одну кульку діаметром  $(5 \pm 0.5)$  мм, а далі — скляні кульки необхідного розміру, краще діаметром  $(1 \pm 0.1)$  мм. За допомогою спеціального тримача поміщають одну одиницю випробовуваного пре-

парату до кювети на/або всередині одержаного шару скляних кульок. Збирають фільтруючу голівку.

Нагрівають середовище розчинення до температури  $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ . Використовуючи насос, пропускають із зазначеною швидкістю ( $\pm 5\%$ ) середовище розчинення крізь дно кювети для одержання відповідного неперервного потоку через відкритий або закритий ланцюг.

Для кювети, поданої на Рис. 2.9.3.-6. Поміщають одну одиницю випробовуваного препарату в камеру А. Кювету закривають підготованим фільтруючим пристроєм. На початку випробування в камері А видаляють повітря через маленький отвір, з'єднаний із фільтруючим пристроєм. Нагрівають середовище розчинення до відповідної температури, беручи до уваги температуру плавлення препарату. Використовуючи підходящий насос, пропускають із зазначеною швидкістю ( $\pm 5\%$ ) нагріте середовище розчинення крізь дно кювети, одержуючи неперервний потік через відкритий або закритий ланцюг. Камера В заповнюється середовищем розчинення, коли середовище розчинення почне переливатися через край, повітря почне виходити через капіляр.

Препарат розподіляється у середовищі розчинення відповідно до своїх фізико-хімічних властивостей. В обґрунтованих і дозволених випадках випробуванню можуть піддаватися значущі частини супозиторіїв великого розміру.

## ВІДБІР ПРОБ І ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

У разі використання приладу з лопаттю або кошиком за означений час або із зазначеними інтервалами, або неперервно здійснюють відбір зазначеного об'єму чи об'ємів з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошика або лопаті на відстані не ближче 10 мм від стінки посудини. У разі використання приладу із проточною кюветою відбір проб завжди проводять біля вихідного отвору кювети, незалежно від того, відкритий ланцюг чи закритий.

Слід компенсувати відібраний об'єм рідини додаванням такого самого об'єму середовища розчинення або відповідними змінами у розрахунках, виключаючи ті випадки, коли використовуються неперервні виміри при проведенні випробувань із лопаттю або кошиком (відібрана рідина при цьому повертається назад до посудини), або коли відбирається лише одна порція рідини.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр із відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції діючої речовини з розчину і не містить таких речовин, які екстрагуються середовищем розчинення і могли б впливати на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в окремій статті.

Кількість діючої речовини, що розчинилася протягом зазначеного часу, виражається у відсотках від вмісту, зазначеного у розділі "Склад".

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

### ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, проведення тесту "Розчинення" не є обов'язковим для жувальних таблеток, полівітамінних препаратів та в інших випадках, для яких обгрунтовано неінформативність даного тесту.

Під ступенем розчинення твердої дозованої форми розуміють кількість діючої речовини, у відсотках, від вмісту, зазначеного в розділі "Склад", яка в умовах, описаних в окремій статті, має перейти у розчин.

Як середовище розчинення можуть використовуватися вода Р, 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої, фосфатні буферні розчини з рН від 6.8 до 7.6 та інші водні розчинники. Неводні розчинники у середовищах розчинення використовують у виняткових випадках, і їх застосування вимагає додаткового обгрунтування.

Звичайними середовищами розчинення є вода Р або 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Для кишковорозчинних твердих дозованих форм і форм із заданим ступенем вивільнення умови проведення тесту "Розчинення" зазначають в окремій статті.

Перед проведенням випробування із середовища розчинення видаляють розчинені гази, наприклад, фільтруванням під вакуумом або обробкою ультразвуком.

Звичайний об'єм середовища розчинення — 900-1000 мл, температура середовища розчинення —  $(37.0 \pm 0.5)$  °С.

Під час використання приладу з лопаттю або з кошиком швидкість обертання становить звичайно 50 об/хв для лопаті і 100 об/хв — для кошика.

Звичайно у прилади для проведення тесту "Розчинення" поміщають одну одиницю випробовуваного препарату, однак можливе вміщення і кількох одиниць одночасно. У цьому випадку при проведенні оцінки результатів дана сукупність одиниць розглядається як одна одиниця випробовуваного препарату з відповідними змінами у розрахунках.

**Обладнання.** Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик твердої дозованої форми. Найбільш поширеними є прилади з кошиком і лопаттю. Проточний прилад звичайно доцільно застосовувати в тому випадку, коли діючі речовини досліджуваного препарату погано розчинні у воді й водних середовищах розчинення.

Бажано застосовувати прилад із зазначеними технічними параметрами, однак, якщо необхідно, в них можуть бути внесені обгрунтовані зміни.

### ВІДБІР ПРОБ І ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Якщо регламентується ступінь розчинення лише за один проміжок часу, тест може бути проведений і за коротший час. Якщо ж регламентується ступінь розчинення за два або більше проміжків часу, відбір проб має здійснюватися без припинення роботи приладу за суворо обумовлений час з точністю  $(\pm 2 \%)$ .

Проводять паралельно дослідження розчинення для шести одиниць випробовуваного препарату. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хв у розчин має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від її вмісту, зазначеного в розділі "Склад". Якщо одна з одиниць випробовуваного препарату не відповідає цій вимозі, проводять дослідження розчинення ще шести одиниць випробовуваного препарату. Усі додаткові шість одиниць випробовуваного препарату мають відповідати вищезазначеній вимозі.

У разі використання в тесті "Розчинення" сукупності одиниць, яка вважається однією одиницею випробовуваного препарату, проводять паралельно дослідження розчинення для шести таких одиниць. Одержані результати перераховують на одну одиницю дозованого лікарського засобу. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для кожної одиниці випробовуваного препарату за 45 хв до розчину має перейти не менше 75 % і не більше 115 % діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі "Склад". Додаткові випробування в даному випадку не проводять.

У разі застосування тесту "Розчинення" для твердих дозованих форм із кількома діючими речовинами можлива регламентація ступеня розчинення лише однієї з діючих речовин, ця регламентація відповідає вищезазначеним вимогам, і за умови, що решта діючих речовин має більш високий ступінь розчинення.

### 2.9.5. ОДНОРІДНІСТЬ МАСИ ДЛЯ ОДИНИЦІ ДОЗОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

20 одиниць дозованого лікарського засобу або вміст кожного з 20 контейнерів, у випадку однодозових лікарських засобів в індивідуальних контейнерах, відбирають за статистично обгрунтованою схемою, зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримав випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує значення, зазначене у Табл. 2.9.5.-1. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує значення, зазначене в Табл. 2.9.5.-1.

Для капсул і порошків для приготування парентеральних лікарських засобів випробування проводять, як описано нижче.

### КАПСУЛИ

Зважують нерозпаковану капсулу. Потім розпаковують капсулу в такий спосіб, щоб не була втрачена будь-яка частина оболонки, і видаляють якомога повніше її вміст. Якщо капсули з м'якою оболонкою, промивають оболонку підходящим розчинником і залишають на повітрі до видалення запаху розчинника. Потім зважують оболонку. За різницею зважувань розраховують масу вмісту капсули. Повторюють процедуру з іншими 19 капсулами.

Таблиця 2.9.5.-1

Лікарська форма	Середня маса	Припустиме відхилення, %
Таблетки (без оболонки і вкриті плівковою оболонкою)	80 мг і менше	10
	Більше 80 мг, але менше 250 мг	7.5
	250 мг і більше	5
Капсули, гранули (без оболонки, однодозові) і порошки (однодозові)	Менше 300 мг	10
	300 мг і більше	7.5
Порошки для приготування парентеральних лікарських засобів* (однодозові)	Більше 40 мг	10
Супозиторії і пєсарії	Для всіх випадків	5
Порошки для приготування очних крапель і примочок (однодозові)	Менше 300 мг	10
	300 мг і більше	7.5

\*Якщо середня маса порошку для приготування парентеральних лікарських засобів дорівнює 40 мг і менше, лікарський засіб підлягає випробуванню на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (2.9.6) і не підлягає випробуванню на однорідність маси.

#### ПОРОШКИ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Видаляють паперову етикетку з поверхні контейнера. Контейнер миють і сушать. Потім контейнер розкривають і зразу зважують. Обережним постукуванням звільняють якомога повніше контейнер від вмісту, обполіскують його, якщо необхідно, водою *P* і потім 96 % спиртом *P* і сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 1 год або, якщо природа контейнера не дозволяє використовувати нагрівання при такій температурі, сушать при більш низькій температурі до постійної маси. Після цього охолоджують в ексікаторі і зважують. За різницею зважувань розраховують масу вмісту контейнера. Повторюють процедуру з іншими 19 контейнерами.

N

Випробування "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" не застосовують у тих випадках, коли для всіх діючих речовин дозованого лікарського засобу проводять випробування "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

#### 2.9.6. ОДНОРІДНІСТЬ ВМІСТУ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ В ОДИНИЦІ ДОЗОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу ґрунтується на кількісному визначенні вмісту в індивідуальних однодозових одиницях лікарського засобу з метою з'ясування, чи знаходиться цей вміст у межах, встановлених стосовно середнього вмісту у випробуваному зразку.

Таке випробування не проводиться для полівітамінних лікарських засобів і для лікарських засобів, що містять мікроелементи, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Метод.** Використовуючи підходу аналітичну методику, визначають вміст діючої речовини в кожній з 10 дозованих одиниць лікарського засобу, відібраних за статистично обґрунтованою схемою.

Застосовують критерії тестів А, В або С, як зазначено у статті для випробовуваної дозованої форми.

#### ТЕСТ А

**Таблетки, порошки для приготування парентеральних лікарських засобів, очні вставки, суспензії для ін'єкцій.** Лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст у кожній його однодозовій одиниці перебуває в межах 85—115 % від середнього вмісту. Лікарський засіб не витримує випробування, якщо вміст у більш як одній одиниці виходить за вищезазначені межі або якщо вміст хоча б в одній одиниці виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту.

Якщо вміст в одній одиниці лікарського засобу виходить за межі 85—115 %, але перебуває у межах 75—125 %, визначають вміст у кожній з 20 додаткових однодозових одиниць лікарського засобу, відібраних за статистично обґрунтованою схемою. Лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст не більш як в одній з проаналізованих 30 одиниць виходить за межі 85—115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту.

#### ТЕСТ В

**Капсули, порошки не для парентерального застосування, гранули, супозиторії, пєсарії.** Лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі 85—115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту лікарського засобу. Лікарський засіб не витримує випробування, якщо вміст більш як у трьох одиницях виходить за межі 85—115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту.

Якщо вміст у двох або трьох одиницях лікарського засобу виходить за межі 85—115 %, але знаходиться у межах 75—125 %, визначають вміст у кожній з 20 додаткових однодозових одиниць лікарського засобу,

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

відібраних за статистично обґрунтованою схемою. Лікарський засіб витримує випробування, якщо середній вміст не більш як у трьох з проаналізованих 30 одиниць виходить за межі 85—115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75—125 % від середнього вмісту.

### ТЕСТ С

**Трансдермальні пластирі.** Лікарський засіб витримує випробування, якщо середній вміст у 10 однодозових одиницях знаходиться у межах 90—110 % від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", і якщо вміст у кожній з 10 одиниць знаходиться у межах 75—125 % від середнього вмісту.

N

У тому випадку, коли виробництво дозованого лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП, GMP), встановлених у Європейському Співтоваристві, до даного лікарського засобу ставляться такі вимоги щодо однорідності вмісту<sup>1</sup>.

### ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Однорідність вмісту діючої речовини (ОВДР) в одиниці дозованого лікарського засобу являє собою характеристику розподілу вмісту діючої речовини (речовин) за одиницями даного лікарського засобу (таблетки, капсули, супозиторії, ліофілізовані лікарські засоби і стерильні розсіпки лікарських засобів у однодозових контейнерах, гранули і порошки в однодозових контейнерах і т. д.).

Вимоги даної статті поширюються на дозовані лікарські засоби, що містять одну і більше діючих речовин, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Вимоги даної статті не поширюються на дозовані полівітамінні лікарські засоби і на лікарські засоби, які містять мікроелементи, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Для дозуючих аерозолей вимоги ОВДР мають бути наведені в окремій статті.

Для визначення ОВДР слід застосовувати один з двох методів:

- 1) метод прямого визначення;
- 2) розрахунково-ваговий метод.

Визначення ОВДР методом прямого визначення допускається для всіх дозованих лікарських засобів, які підлягають випробуванню. Використання даного методу обов'язкове у таких випадках:

- для таблеток, вкритих оболонкою, за винятком плівкової оболонки;
- для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, твердих і м'яких капсул, що містять діючу речовину в кількості 50 мг і менше;▲
- для супозиторіїв і песаріїв;
- для дозованих трансдермальних пластирів;

- для суспензій ▽ і емульсій▲ в однодозових контейнерах або м'яких капсулах;
- ▽ для гранул, порошоків і стерильних розсіпок лікарських засобів в однодозових контейнерах, які містять інші діючі й допоміжні речовини.▲

Визначення ОВДР розрахунково-ваговим методом допускається у таких випадках:

- для м'яких капсул з рідким вмістом;
- ▽ для гранул, порошоків і стерильних розсіпок лікарських засобів в однодозових контейнерах, які не містять інших діючих або допоміжних речовин (наприклад, стерильні розсіпки антибіотиків);▲
- для ліофілізованих лікарських засобів в однодозових контейнерах як таких, що містять, так і таких, що не містять інших діючих і допоміжних речовин (наприклад, для ліофілізованих ін'єкційних лікарських засобів).

### МЕТОД ПРЯМОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Від серії дозованого лікарського засобу, що підлягає випробуванню, відбирають за статистично обґрунтованою схемою пробу в кількості 30 одиниць. З них у довільному порядку відбирають 10 одиниць.

У кожній з 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини за методикою, зазначеною в окремій статті.

### РОЗРАХУНКОВО-ВАГОВИЙ МЕТОД

Від серії дозованого лікарського засобу, що підлягає випробуванню, відбирають за статистично обґрунтованою схемою пробу в кількості 30 одиниць, які досліджуються за нижченаведеними методиками з точністю зважування 0.0002 г.

**М'які капсули.** Зважують точно кожну з 10 відібраних неушкоджених капсул, ретельно стежачи за їхньою цілісністю. Розрізають капсули за допомогою підходячого сухого і чистого різального інструмента, наприклад, ножиць або скальпеля, і вимивають вміст підходящим розчинником, який добре розчиняє вміст, але не розчиняє оболонку капсули. Дають можливість розчиннику випаритися при кімнатній температурі з верхні оболонки. Зважують точно кожну з оболонки і розраховують масу вмісту. За результатами кількісного визначення, проведеного відповідно до окремої статті, розраховують вміст діючої речовини в кожній з капсул, вважаючи розподіл діючої речовини за масою вмісту капсул однорідним.

**Гранули в однодозових контейнерах.** Зважують точно кожен з 10 відібраних однодозових контейнерів. Розкривають, ретельно видаляють вміст кожного контейнера, зважують точно кожний порожній контейнер і розраховують масу вмісту. За результатами кількісного визначення, проведеного відповідно до окремої статті, розраховують вміст діючої речовини в кожному з контейнерів, вважаючи розподіл діючої речовини за масою гранул однорідним.

<sup>1</sup> У даних вимогах використані матеріали Фармакопеї США — з дозволу Фармакопеї США.

**Ліофілізовані та стерильні розсіпки лікарських засобів у однодозових контейнерах.** Тест проводиться так само, як зазначено вище в розділі "Гранули в однодозових контейнерах".

**РОЗРАХУНОК ВІДНОСНОГО СТАНДАРТНОГО ВІДХИЛЕННЯ**

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n X_i$$

$$RSD = \frac{100}{\bar{X}} \cdot \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

- де:
- RSD** — відносне стандартне відхилення (стандартне відхилення, виражене у відсотках до середнього результату);
  - $\bar{X}$  — середній результат одиничного визначення;
  - n** — число випробовуваних дозованих одиниць лікарського засобу;
  - $x_1, x_2 \dots x_n$  — індивідуальні значення, одержані для випробовуваних дозованих одиниць.

**КРИТЕРІЇ**

Якщо спеціально не зазначено в окремій статті, застосовують такі критерії:

**(А) Для симетричних меж вмісту діючої речовини або якщо півсума верхньої та нижньої меж вмісту діючої речовини менша за зазначену в розділі "Склад".**

**Пресовані таблетки (вкриті оболонкою і без), супозиторії, пєсарії, суспензії і емульсії в однодозових контейнерах, гранули, порошки, ліофілізовані та стерильні розсіпки лікарських засобів у однодозових контейнерах.** Якщо інші критерії не зазначені в окремій статті, вимоги ОВДР вважаються виконаними за умови, що вміст діючої речовини у кожній з 10 одиниць, визначений за *Розрахунково-ваговим методом* або *Методом прямого визначення*, знаходиться в межах 85.0—115.0 % від зазначеного в розділі "Склад", а *Відносне стандартне відхилення* не перевищує 6.0 %.

Якщо хоча б в одній одиниці дозованого лікарського засобу вміст діючої речовини виходить за межі 85.0—115.0 %, але при цьому в усіх одиницях знаходиться в межах 75.0—125.0 % від зазначеного у розділі "Склад", або якщо *Відносне стандартне відхилення* перевищує 6.0 %, або порушені одночасно обидві умови, слід піддати аналізу додаткові 20 одиниць дозованого лікарського засобу. Вимоги ОВДР вважаються виконаними, якщо не більш як в одній одиниці з 30 вміст діючої речовини виходить за межі 85.0—115.0 % і при цьому в усіх одиницях знаходиться у межах 75.0—125.0 %, а *Відносне стандартне відхилення* для 30 одиниць не перевищує 7.8 %.

**Капсули, трансдермальні пластри і формовані (зокрема, тригураційні) таблетки.** Якщо інші критерії не зазначені

в окремій статті, вимоги ОВДР вважаються виконаними за умови, що не менш як у дев'яти з 10 одиниць дозованого лікарського засобу вміст діючої речовини знаходиться в межах 85.0—115.0 % від зазначеного в розділі "Склад" і при цьому в жодній з одиниць не виходить за межі 75.0—125.0 %, а *Відносне стандартне відхилення* для 10 одиниць не перевищує 6.0 %.

Якщо в двох або трьох одиницях вміст діючої речовини виходить за межі 85.0—115.0 %, але не виходить за межі 75.0—125.0 %, або якщо *Відносне стандартне відхилення* перевищує 6.0 %, або якщо одночасно порушуються обидві умови, слід піддати аналізу додаткові 20 одиниць дозованого лікарського засобу. Вимоги ОВДР вважаються виконаними, якщо не більш як у трьох одиницях з 30 вміст діючої речовини виходить за межі 85.0—115.0 % від зазначеного у розділі "Склад" і при цьому жодна з одиниць не виходить за межі 75.0—125.0 %, а *Відносне стандартне відхилення* для 30 одиниць не перевищує 7.8 %.

**(Б) Якщо півсума верхньої і нижньої меж кількісного вмісту діючої речовини більша за зазначену в розділі "Склад".**

(1) Якщо фактично знайдене середнє значення кількісного вмісту діючої речовини для випробовуваних одиниць дозованого лікарського засобу менше або дорівнює зазначеному в розділі "Склад", вимоги такі самі, як у випадку (А).

(2) Якщо фактично знайдене середнє значення кількісного вмісту діючої речовини для випробовуваних одиниць дозованого лікарського засобу більше або дорівнює півсумі верхньої і нижньої меж кількісного вмісту діючої речовини, вимоги ОВДР такі самі, як у випадку (А), за тим винятком, що слова "зазначене в розділі "Склад" замінюються словами "півсума верхньої і нижньої меж кількісного вмісту діючої речовини".

(3) Якщо фактично знайдене середнє значення кількісного вмісту діючої речовини для випробовуваних одиниць дозованого лікарського засобу лежить в інтервалі між зазначеним у розділі "Склад" і півсумою верхньої і нижньої меж кількісного вмісту діючої речовини, вимоги ОВДР такі самі, як у випадку (А), за тим винятком, що слова "зазначене в розділі "Склад" замінюються словами "середнє значення для випробовуваних одиниць дозованого лікарського засобу".

У всіх інших випадках, не описаних у розділах А і Б, додаткові визначення не проводяться, і лікарський засіб вважається таким, що не витримав випробування.

**2.9.7. СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОНКИ**

Випробування дозволяє визначити стираність таблеток без оболонки за певних умов, тобто ушкодження поверхні таблеток під дією механічного удару або стирання.

**Обладнання.** Використовують барабан із внутрішнім діаметром від 283 мм до 291 мм і завглибшки від 36 мм до 40 мм, виготовлений із прозорого синтетич-

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

ного полімеру; внутрішні поверхні барабана мають бути відполіровані й не мають електризуватись (див. Рис. 2.9.7.-1). Одна сторона барабана знімна. При кожному оберті барабана таблетки приводяться в рух за допомогою зігнутої лопати з внутрішнім діаметром від 75.5 мм до 85.5 мм, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Барабан прикріплюється до горизонтальної осі пристрою, що забезпечує швидкість обертання близько  $(25 \pm 1)$  об/хв. Отже, при кожному оберті барабана таблетки падають, перевертаючись або ковзаючи на стінку барабана або одна на одну.

**Методика.** При масі однієї таблетки менше 0.65 г для випробування беруть 20 таблеток; при масі однієї таблетки більше 0.65 г — 10 таблеток. Таблетки поміщають на сито номер 1000 і ретельно видаляють пил за допомогою стисненого повітря або м'якого пензлика. Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають у барабан. Після 100 обертів барабана таблетки виймають і знов ретельно видаляють пил. Якщо на жодній з таблеток немає ознак сколювання або тріщин, таблетки зважують з точністю до міліграма.

Звичайно випробування проводять один раз. Якщо одержані результати викликають сумнів або втрата в масі перевищує 1 %, випробування повторюють ще двічі й обчислюють середнє з трьох вимірів. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, втрата в масі має бути не більше 1 % від сумарної маси випробовуваних таблеток.

При випробуванні таблеток з діаметром 13 мм і більше для одержання відтворюваних результатів може виникнути потреба відрегулювати барабан таким чином, щоб таблетки, що лежать поруч, не упиралися одна в одну і мали можливість падати вільно. Звичайно достатньо установити вісь під кутом  $10^\circ$  до основи.

**Подання результатів.** Стираність виражають втратою в масі, обчисленою у відсотках від вихідної маси випробовуваних таблеток.

Необхідно зазначати число таблеток, взятих для випробування.

### 2.9.9. ВИМІРЮВАННЯ КОНСИСТЕНЦІЇ МЕТОДОМ ПЕНЕТРОМЕТРІЇ

Випробування дозволяє виміряти за певних і валідованих умов проникнення об'єкта у випробовуваний зразок у контейнері певної форми і розміру.

**Обладнання.** Прилад складається із пенетрометра, що являє собою штатив і проникний об'єкт. Відповідний прилад показаний на Рис. 2.9.9.-1.

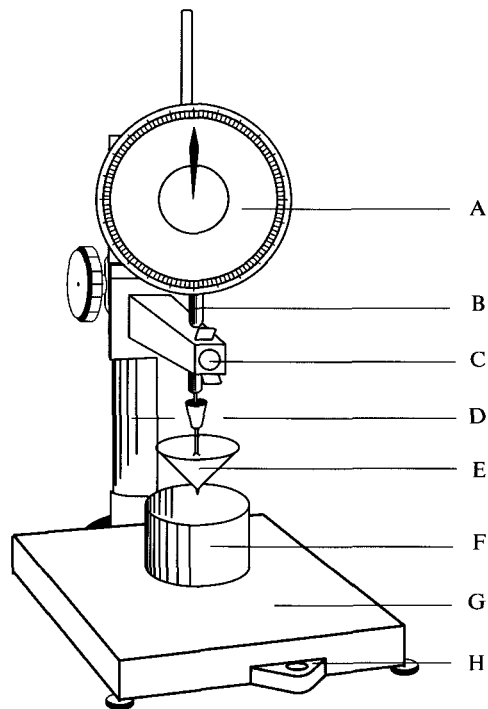


Рисунок 2.9.9.-1. Пенетрометр

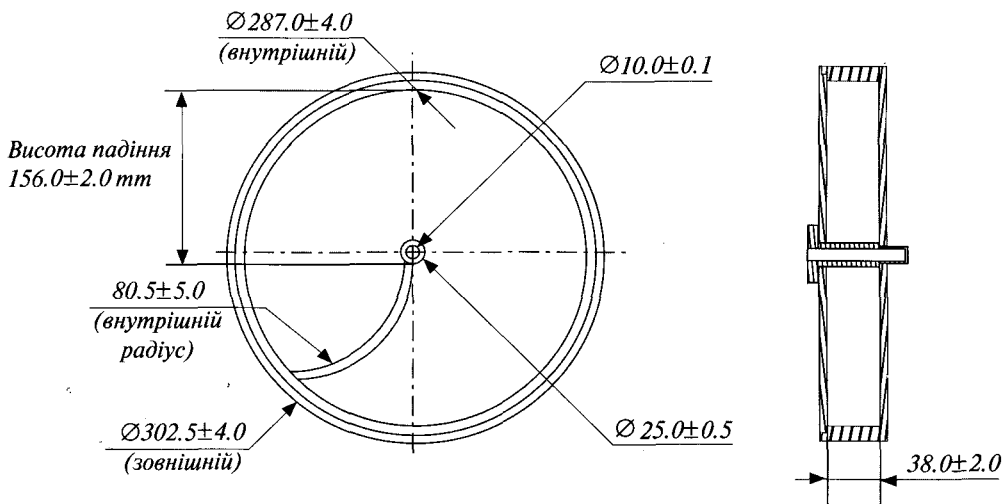


Рисунок 2.9.7.-1. Прилад для визначення стираності таблеток  
Розміри зазначені у міліметрах

- A. Шкала, що показує глибину проникнення, проградуйована у десятих частках міліметра.
- B. Вертикальний стрижень, що підтримує і спрямовує об'єкт проникнення.
- C. Пристрій для автоматичного вводу і витягання об'єкта проникнення протягом сталого часу.
- D. Пристрій, що забезпечує вертикальне положення об'єкта проникнення і горизонтальне положення основи.
- E. Об'єкт проникнення (Рис. 2.9.2-2 і 3).
- F. Контейнер.
- G. Горизонтальна основа.
- H. Контроль горизонтального положення основи.

Штатив складається з:

- вертикального стрижня, що підтримує і спрямовує об'єкт проникнення;
- горизонтальної основи;
- пристрою, що забезпечує вертикальне положення об'єкта проникнення;
- пристрою, що перевіряє горизонтальне положення основи;
- пристрою для вводу і витягання об'єкта проникнення;
- шкали, проградуйованої у десятих частках міліметра, що показує глибину проникнення.

Об'єкт проникнення виготовлений з підходящого матеріалу, має гладку поверхню і характеризується формою, розміром і масою.

Підхожі об'єкти проникнення показані на Рис. 2.9.9.-2 і 2.9.9.-3.

**Методика.** Випробовувані зразки готують за однією з нижченаведених методик:

- A. Обережно і до самого верху наповнюють три контейнери, виключаючи утворення повітряних бульбашок. Якщо необхідно, розгладжують поверхню і зберігають зразки при температурі  $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  протягом 24 год, якщо немає інших зазначень.
- B. Три випробовуваних зразка зберігають при температурі  $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  протягом 24 год. Протягом 5 хв підходящим способом нарізують зразки і обережно до самого верху наповнюють три контейнери, виключаючи утворення повітряних бульбашок. Якщо необхідно, розгладжують поверхню.
- C. Розплавляють три випробовуваних зразка і обережно до самого верху наповнюють три контейнери, виключаючи утворення повітряних бульбашок. Зразки зберігають при температурі  $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  протягом 24 год, якщо немає інших зазначень.

**Визначення проникнення.** На основу пенетрометра поміщають випробовуваний зразок. Перевіряють, щоб поверхня зразка була розташована перпендикулярно до вертикальної осі об'єкта проникнення. Доводять температуру об'єкта проникнення до  $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  і устанавлюють у такому положенні, щоб його наконечник злегка доторкався поверхні зразка. Об'єкт проникнення розблоковують і тримають у вільному стані протягом 5 с. Потім об'єкт проникнення фіксують і

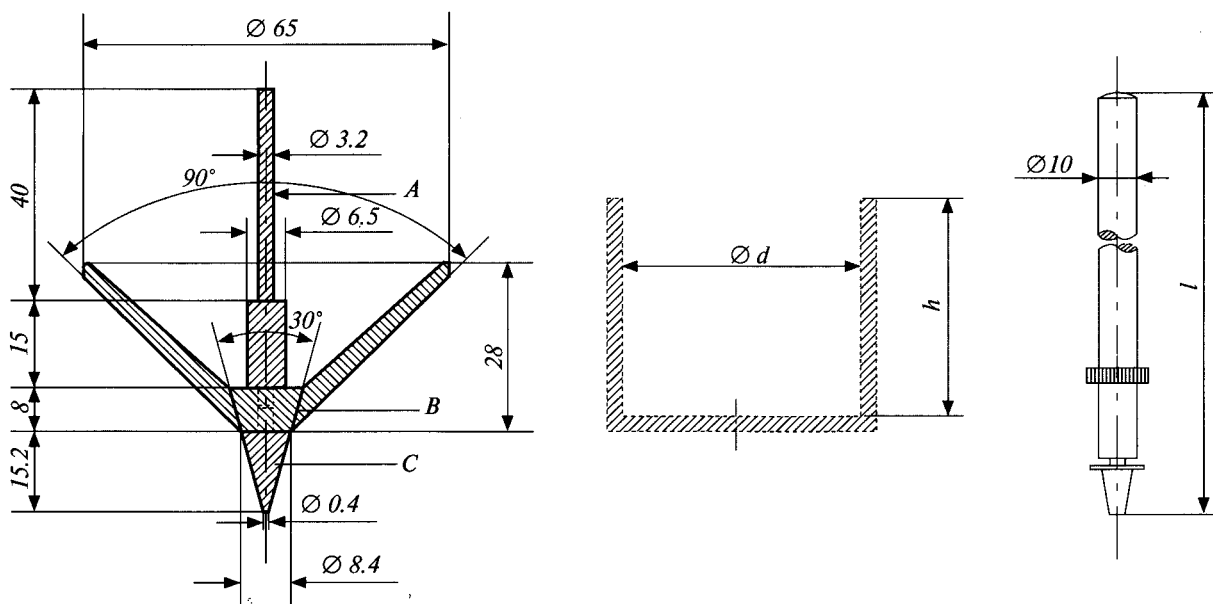


Рисунок 2.9.9.-2. Конус ( $m=102.5$  г), підходящий контейнер ( $d=102$  мм або  $75$  мм,  $h \geq 62$  мм) і стрижень ( $l=162$  мм;  $m=47.5$  г). Розміри зазначені в міліметрах



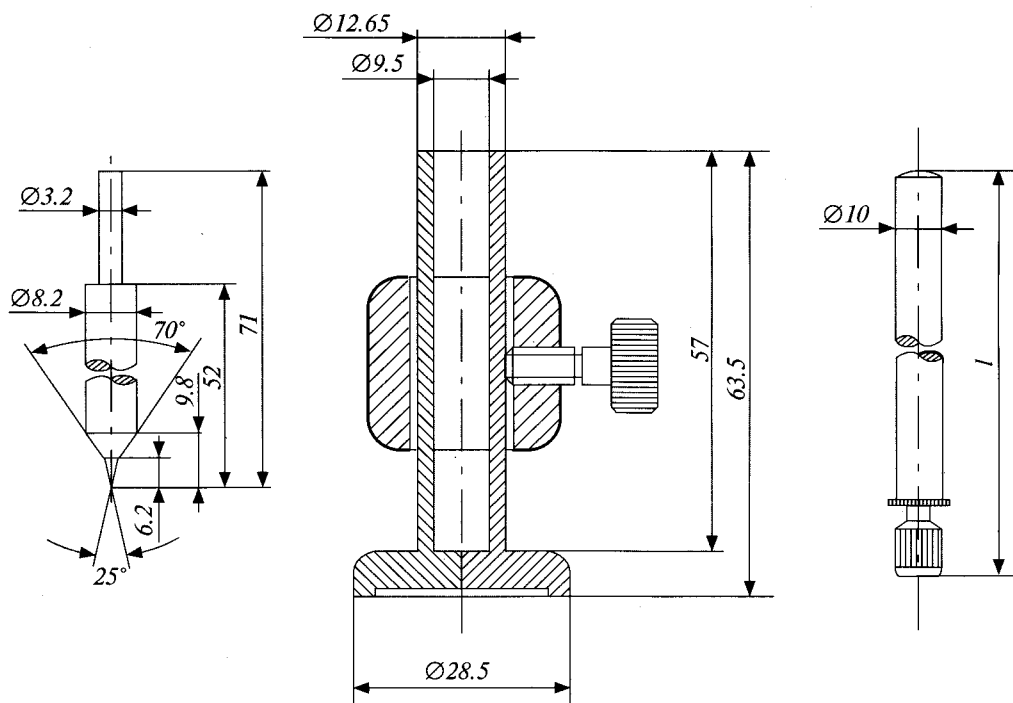


Рисунок 2.9.9.-3. Мікроконус ( $m=7.0$  г), підхожий контейнер і стрижень ( $l=116$  мм;  $m=16.8$  г)  
Розміри зазначені в міліметрах

вимірюють глибину проникнення. Випробування повторюють для двох контейнерів, що залишилися.

**Подання результатів.** Проникнення виражається у десятих частках міліметра як середнє арифметичне трьох вимірів. Якщо один з індивідуальних результатів відрізняється від середнього значення більше як на 3 %, випробування повторюють і обчислюють середнє значення і відносне стандартне відхилення з шести вимірів.

### 2.9.10. ВМІСТ ЕТАНОЛУ Й АЛКОГОЛЕМЕТРИЧНІ ТАБЛИЦІ

Випробування призначене лише для дослідження рідких лікарських засобів, що містять етанол. Вони можуть містити також інші розчинені речовини, які мають бути відділені від визначуваного етанолу шляхом перегонки. Якщо у процесі перегонки, крім етанолу і води, можуть відганятися інші леткі речовини, відповідні зазначення мають бути наведені в окремій статті.

Вміст етанолу в рідких лікарських засобах виражають як кількість об'ємів етанолу в 100 об'ємах рідини. Об'єми вимірюють при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ . Ця характеристика називається "відсотковий вміст етанолу за об'ємом" (% об/об). Вміст етанолу може бути також виражений у грамах у 100 г рідини. Така характеристика називається "відсотковий вміст етанолу за масою" (% м/м).

Співвідношення між густиною при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ , відносною густиною (з поправкою на вакуум) і вмістом етанолу в сумішах етанолу з водою наводиться в таблицях Міжнародної організації офіційної метрології (Organisation for Legal Metrology) (1972), Міжнародна рекомендація № 22.

**Обладнання.** Прилад (див. Рис. 2.9.10.-1) складається із круглодонної колби (А), спорядженої перехідником (В) із пасткою пари і приєднаного вертикального холодильника (С). Холодильник у нижній своїй частині споряджений трубкою (D), якою дистилат надходить у нижню частину мірної колби місткістю 100 мл або 250 мл. Під час перегонки мірну колбу занурюють у посудину із сумішшю води з льодом (Е). Для запобігання обвуглюванню розчинених речовин, під колбою (А) розміщують диск, що має круглий отвір діаметром 6 см.

### МЕТОДИКА

**Пікнометричний метод.** 25.0 мл випробовуваного препарату, відібраного при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ , поміщають у перегінну колбу і додають від 100 мл до 150 мл води дистильованої Р. У колбу поміщають декілька шматочків пемзи, приєднують перехідник і холодильник. Переганяють і в мірну колбу місткістю 100 мл збирають не менше 90 мл відгону. Установлюють температуру відгону  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$  і доводять об'єм розчину водою дистильованою Р до 100.0 мл при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ . Відносну густину відгону визначають пікнометром при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ .

За Табл. 2.9.10.-1, колонка 3, знаходять відповідний вміст етанолу у відгоні й обчислюють відсотковий вміст етанолу у препараті за об'ємом (об/об) шляхом множення знайденого табличного значення на 4. Результат округляють до десяткового розряду.

Таблиця 2.9.10.-1

Співвідношення між густиною, відносною густиною та вмістом етанолу

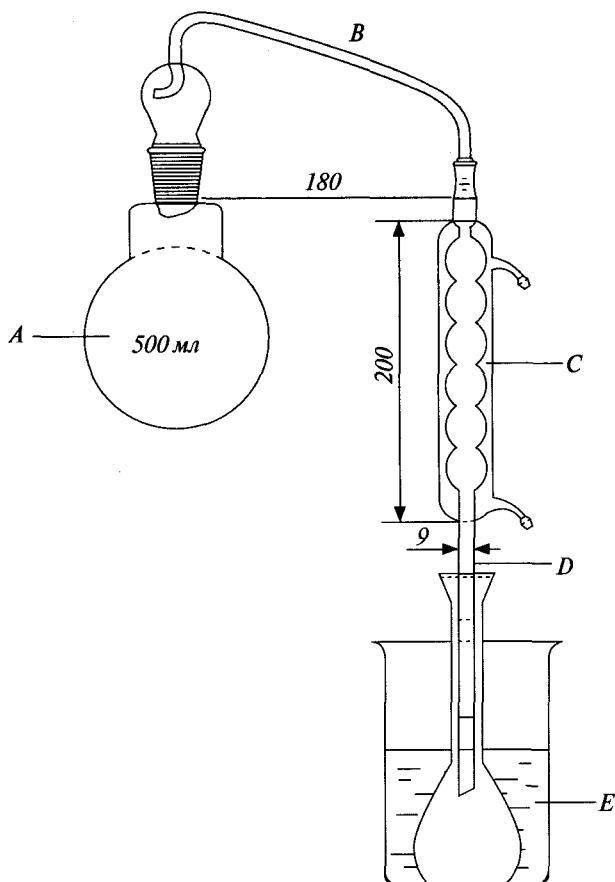


Рисунок 2.9.10.-1. Прилад для визначення вмісту етанолу  
Розміри зазначені у міліметрах

**Гідрометричний метод.** 50.0 мл випробовуваного препарату, відібраного при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ , поміщають у перегінну колбу, додають від 200 мл до 300 мл води дистильованої Р, переганяють, як описано вище, і збирають у мірну колбу місткістю 250 мл не менше 180 мл відгону. Установлюють температуру відгону  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$  і доводять об'єм розчину водою дистильованою Р до 250.0 мл при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ .

Відгін переносять у циліндр діаметром не менше як на 6 мм ширше, ніж колба гідрометра. Якщо об'єм одержаного розчину недостатній, збільшують об'єм початкового зразка випробовуваного препарату у два рази і доводять об'єм відгону водою дистильованою Р до 500.0 мл при температурі  $(20 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ .

Вносять поправку на розведення шляхом множення знайденого значення на 5. За Табл. 2.9.10.-1 обчислюють відсотковий вміст етанолу в препараті за об'ємом (об/об) і округляють результат до десяткового розряду.

$\rho_{20}$ (кг·м <sup>-3</sup> )	Відносна густина відгону, виміряна на повітрі $d_{20}^{20}$	Вміст етанолу в % (об/об) при температурі 20 °С
968.0	0.9697	25.09
968.5	0.9702	24.64
969.0	0.9707	24.19
969.5	0.9712	23.74
970.0	0.9717	23.29
970.5	0.9722	22.83
971.0	0.9727	22.37
971.5	0.9733	21.91
972.0	0.9738	21.45
972.5	0.9743	20.98
973.0	0.9748	20.52
973.5	0.9753	20.05
974.0	0.9758	19.59
974.5	0.9763	19.12
975.0	0.9768	18.66
975.5	0.9773	18.19
976.0	0.9778	17.73
976.5	0.9783	17.25
977.0	0.9788	16.80
977.5	0.9793	16.34
978.0	0.9798	15.88
978.5	0.9803	15.43
979.0	0.9808	14.97
979.5	0.9813	14.52
980.0	0.9818	14.07
980.5	0.9823	13.63
981.0	0.9828	13.18
981.5	0.9833	12.74
982.0	0.9838	12.31
982.5	0.9843	11.87
983.0	0.9848	11.44
983.5	0.9853	11.02
984.0	0.9858	10.60
984.5	0.9863	10.18
985.0	0.9868	9.76
985.5	0.9873	9.35
986.0	0.9878	8.94
986.5	0.9883	8.53
987.0	0.9888	8.13
987.5	0.9893	7.73
988.0	0.9898	7.34
988.5	0.9903	6.95
989.0	0.9908	6.56
989.5	0.9913	6.17
990.0	0.9918	5.79
990.5	0.9923	5.42
991.0	0.9928	5.04
991.5	0.9933	4.67
992.0	0.9938	4.30
992.5	0.9943	3.94
993.0	0.9948	3.58
993.5	0.9953	3.22
994.0	0.9958	2.86
994.5	0.9963	2.51
995.0	0.9968	2.16
995.5	0.9973	1.82
996.0	0.9978	1.47
996.5	0.9983	1.13
997.0	0.9988	0.80
997.5	0.9993	0.46
998.0	0.9998	0.13

### ПІКНОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД

**Загальні положення.** Якщо випробовуваний препарат містить леткі речовини — ефір, ефірні олії, хлороформ, камфору, леткі кислоти або основи, вільний йод та ін., його заздалегідь обробляють.

Якщо випробовуваний препарат містить ефір, ефірні олії, хлороформ, камфору, до нього в ділильній лійці додають рівний об'єм розчину натрію хлориду насиченого *P* і такий самий об'єм петролейного ефіру *P*. Суміш збовтують протягом 3 хв. Після розділення шарів водно-спиртовий шар зливають в іншу ділильну лійку і обробляють таким самим чином половинною кількістю петролейного ефіру *P*. Водно-спиртовий шар зливають у перегінну колбу. Ефірні витяги об'єднують і збовтують із половинною кількістю розчину натрію хлориду насиченого *P*. Після розділення шарів водно-спиртовий шар приєднують до рідини, що знаходиться у перегінній колбі.

Якщо випробовуваний препарат містить менше 30 % етанолу, висоловання проводять не розчином натрію хлориду насиченим *P*, а 10 г сухого натрію хлориду *P*.

Якщо випробовуваний препарат містить леткі кислоти, їх нейтралізують розчином лугу, якщо леткі основи — кислотою фосфорною або сірчаною.

Якщо випробовуваний препарат містить вільний йод, перед перегонкою його обробляють порошком цинку *P* або розрахованою кількістю сухого натрію тіосульфату *P* до знебарвлення розчину. Для зв'язування летких сірчистих сполук додають декілька крапель розчину натрію гідроксиду розведеного *P*.

**Методика.** У круглодонну колбу місткістю 200–250 мл відбирають точну кількість випробовуваного препарату. Якщо випробовуваний препарат містить менше 20 % (об/об) етанолу, для визначення відбирають 75 мл зразка, від 20 % до 50 % (об/об) — 50 мл, від 50 % (об/об) і більше — 25 мл. Перед перегонкою доводять об'єм зразка водою *P* до 75 мл.

Для рівномірного кипіння у колбу поміщають декілька капілярів, шматочки пемзи або прожареного фарфору. Якщо при перегонці випробовуваний зразок дуже піниться, додають кислоту фосфорну *P* або кислоту сірчану *P* (2–3 мл), кальцію хлорид *P*.

Переганяють і в мірну колбу місткістю 50 мл збирають близько 48 мл відгону. Установлюють температуру відгону ( $20 \pm 0.1$ ) °С і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 50.0 мл при температурі ( $20 \pm 0.1$ ) °С. Відгін має бути прозорим або злегка каламутним.

Густину відгону визначають пікнометром і за алколеметричними таблицями знаходять відповідний вміст етанолу у відсотках за об'ємом.

Вміст етанолу в препараті (*X*), у відсотках за об'ємом, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{50 \cdot a}{b},$$

де:

- 50 — об'єм відгону, у мілілітрах;
- a* — вміст етанолу, у відсотках за об'ємом;
- b* — об'єм випробовуваного препарату, відібраний для відгону, у мілілітрах.

### ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕТАНОЛУ ЗА ТЕМПЕРАТУРОЮ КИПІННЯ

**Обладнання.** Прилад (див. Рис. 2.9.10-2) складається із круглодонної колби (1), трубки (2) з бічним відростком, холодильника (3) і ртутного термометра (4) з ціною поділки 0.1 °С і межею шкали від 50 °С до 100 °С.

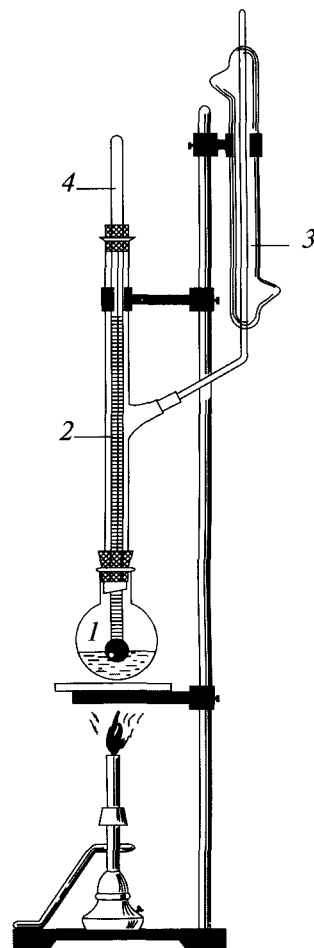


Рисунок 2.9.10-2.

Прилад для визначення вмісту етанолу за температурою кипіння

**Методика.** 40 мл випробовуваного препарату поміщають у круглодонну колбу і для рівномірного кипіння поміщають декілька капілярів, шматочки пемзи або прожареного фарфору. Термометр поміщають у приладі таким чином, щоб ртутна кулька виступала над рівнем рідини на 2–3 мм.

Нагрівають на сітці за допомогою електроплитки потужністю 200 Вт або газового пальника. Коли рідина в

колбі почне закипати, за допомогою реостата у два рази зменшують напругу, що подається на плитку.

Через 5 хв після початку кипіння, коли температура стає постійною або її відхилення не перевищує ( $\pm 0.1$ ) °С, знімають показання термометра. Одержаний результат приводять до нормального тиску. Якщо показання барометра відрізняються від 1011 гПа (760 мм рт. ст.), вносять поправку на різницю між спостережуваним і нормальним тиском  $0.04$  °С на  $1.3$  гПа (1 мм рт. ст.). Якщо тиск нижче 1011 гПа, поправку додають до установленої температури, якщо тиск вище 1011 гПа, поправку віднімають.

Вміст етанолу в препараті визначають за допомогою Табл. 2.9.10-2.

*Приклад.* Температура кипіння настійки кропиви собачої  $80.9$  °С, атмосферний тиск  $1000$  гПа (752 мм рт. ст.), різниця тиску  $1011-1000=11$  гПа ( $760 - 752 = 8$  мм рт. ст.). Поправка становить  $0.04$  °С  $\cdot 8 = 0.32$  °С. До знайденої температури кипіння додають поправку:  $(80.9 \pm 0.32)$  °С. За таблицею цій температурі кипіння відповідає 66 % етанолу.

**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ЕТАНОЛУ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Розчин внутрішнього стандарту.* Готують розчин, що містить 5.0 % (об/об) етанолу Р і 5.0 % (об/об) пропанолу Р.

*Випробовуваний розчин.* Випробовуваний препарат розводять водою Р до вмісту етанолу від 4.0 % до 6.0 % (об/об).

*Розчин порівняння.* Готують аналогічно до випробовуваного розчину, додаючи таку кількість пропанолу Р, щоб одержати розчин, що містить 5.0 % (об/об) пропанолу.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 1.5 м х 4 мм, заповнена сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу Р із розміром часток від 125 мкм до 150 мкм;

Таблиця 2.9.10.-2

Визначення вмісту етанолу у водно-спиртових сумішах за температурою кипіння при тискові 1011 гПа (760 мм рт. ст.)

Температура кипіння, °С	Вміст етанолу % (об/об)	Температура кипіння, °С	Вміст етанолу % (об/об)	Температура кипіння, °С	Вміст етанолу % (об/об)
99.3	1	85.4	32	81.5	63
98.3	2	85.2	33	81.4	64
97.4	3	85.0	34	81.3	65
96.6	4	84.9	35	81.2	66
96.0	5	84.6	36	81.1	67
95.1	6	84.4	37	81.0	68
94.3	7	84.3	38	80.9	69
93.7	8	84.2	39	80.8	70
93.0	9	84.1	40	80.7	71
92.5	10	83.9	41	80.6	72
92.0	11	83.8	42	80.5	73
91.5	12	83.7	43	80.4	74
91.1	13	83.5	44	80.3	75
90.7	14	83.3	45	80.2	76
90.5	15	83.2	46	80.1	77
90.0	16	83.1	47	80.0	78
89.5	17	83.0	48	79.9	79
89.1	18	82.9	49	79.8	80
88.8	19	82.8	50	79.7	81
88.5	20	82.7	51	79.6	82
88.1	21	82.6	52	79.5	83
87.8	22	82.5	53	79.45	84
87.5	23	82.4	54	79.4	85
87.2	24	82.3	55	79.3	86
87.1	25	82.2	56	79.2	87
86.8	26	82.1	57	79.1	88
86.6	27	82.0	58	79.0	89
86.4	28	81.9	59	78.85	90
86.1	29	81.8	60	78.8	91
85.9	30	81.7	61	78.7	92
85.6	31	81.6	62		

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

- температура колонки 150 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 170 °С.

Попеременно хроматографують по 1 мкл кожного розчину.

Обчислюють вміст етанолу, у відсотках за об'ємом, із площ піка етанолу на хроматограмах розчину внутрішнього стандарту і розчину порівняння.

Таблиця 2.9.10.-3

*Кількості (у мілілітрах при температурі 20 °С) води та спирту різної концентрації, які необхідно змішати, щоб одержати 1 л спирту з відповідним відсотковим вмістом етанолу за об'ємом*

% (об/об) вміст спирту, що розво- дять	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	316	707	368	658	421	607	474	556	526	504	579	451
90	333	687	389	634	444	581	500	526	556	470	611	414
85	353	665	412	609	471	551	529	493	588	434	647	374
80	375	641	438	581	500	519	562	457	625	394	688	330
75	400	614	467	549	533	483	600	417	667	349	733	280
70	429	584	500	514	571	443	643	371	714	298	786	225
65	462	549	538	473	615	396	692	319	769	240	846	161
60	500	509	583	426	667	343	750	258	833	173	916	87
55	545	462	636	371	727	279	818	187	909	94		
50	600	405	700	305	800	204	900	103				
45	667	336	778	225	889	113						
40	750	252	875	126								
35	857	143										

% (об/об) вміст спирту, що розво- дять	60 %		65 %		70 %		75 %		80 %		85 %		90 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	632	397	684	343	737	288	789	233	842	176	895	119	947	61
90	667	357	722	299	778	240	833	182	889	122	944	62		
85	706	313	765	252	824	190	882	127	941	64				
80	750	265	812	200	875	134	938	67						
75	800	211	867	141	933	71								
70	857	150	929	76										
65	923	81												
60														
55														
50														
45														
40														
35														

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

Таблиця 2.9.10.-4

*Кількості (у мілілітрах при температурі 20 °С) води та спирту різної концентрації, які необхідно змішати, щоб одержати 1 л спирту з відповідним відсотковим вмістом етанолу за об'ємом*

% (об/об) вміст спирту, що розво- дять	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96.5	310.9	713.1	362.7	664.7	414.5	615.3	466.3	565.0	518.1	513.8	569.9	461.8	621.8	409.1
96.4	311.2	712.7	363.1	664.2	414.9	614.8	466.8	564.4	518.7	513.1	570.5	461.1	622.4	408.3
96.3	311.5	712.3	363.4	663.8	415.4	614.3	467.3	563.8	519.2	512.5	571.1	460.4	623.1	407.6
96.2	311.9	712.0	363.8	663.3	415.8	613.7	467.8	563.2	519.8	511.8	571.7	459.7	623.7	406.8
96.1	312.2	711.6	364.2	662.9	416.2	613.2	468.2	562.6	520.3	511.2	572.3	458.9	624.3	406.0
96.0	312.5	711.2	364.6	662.4	416.7	612.7	468.8	562.0	520.8	510.5	572.9	458.2	625.0	405.2
95.9	312.8	710.8	365.0	662.0	417.1	612.2	469.2	561.5	521.4	509.9	573.5	457.5	625.7	404.4
95.8	313.2	710.4	365.3	661.5	417.5	611.7	469.7	560.9	521.9	509.2	574.1	456.8	626.3	403.7
95.7	313.5	710.0	365.7	661.1	418.0	611.1	470.2	560.3	522.5	508.6	574.7	456.1	627.0	402.9
95.6	313.8	709.6	366.1	660.6	418.4	610.6	470.7	559.7	523.0	507.9	575.3	455.4	627.6	402.1
95.5	314.1	709.2	366.5	660.1	418.8	610.1	471.2	559.1	523.6	507.3	575.9	454.7	628.3	401.3
95.4	314.5	708.8	366.9	659.7	419.3	609.6	471.7	558.5	524.1	506.6	576.5	453.9	628.9	400.5
95.3	314.8	708.4	367.3	659.2	419.7	609.1	472.2	558.0	524.7	506.0	577.1	453.2	629.6	399.7
95.2	315.1	708.0	367.6	658.8	420.2	608.5	472.7	557.4	525.2	505.3	577.7	452.5	630.3	399.0
95.1	315.5	707.6	368.0	658.3	420.6	608.0	473.2	556.8	525.8	504.7	578.3	451.8	630.9	398.2

% (об/об) вміст спирту, що розво- дять	65 %		70 %		75 %		80 %		85 %		90 %		95 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96.5	673.6	355.8	725.4	301.8	777.2	247.2	829.0	192.0	880.8	135.8	932.6	78.2	984.5	18.6
96.4	674.3	354.9	726.1	300.9	778.0	246.3	829.9	190.9	881.7	134.7	933.6	77.1	985.5	17.3
96.3	675.0	354.1	726.9	300.0	778.8	245.3	830.7	189.9	882.7	133.6	934.6	75.9	986.5	16.1
96.2	675.7	353.2	727.7	299.1	779.6	244.3	831.6	188.8	883.6	132.4	935.6	74.7	987.5	14.9
96.1	676.4	352.4	728.4	298.2	780.4	243.3	832.5	187.8	884.5	131.3	936.5	73.6	988.6	13.6
96.0	677.1	351.5	729.2	297.2	781.3	242.4	833.3	186.8	885.4	130.2	937.5	72.4	989.6	12.4
95.9	677.8	350.7	729.9	296.3	782.1	241.4	834.2	185.7	886.3	129.1	938.5	71.2	990.6	11.2
95.8	678.5	349.8	730.7	295.4	782.9	240.4	835.1	184.7	887.3	128.0	939.5	70.0	991.6	9.9
95.7	679.2	349.0	731.5	294.5	783.7	239.4	835.9	183.6	888.2	126.9	940.4	68.9	992.7	8.7
95.6	679.9	348.2	732.2	293.6	784.5	238.5	836.8	182.6	889.1	125.8	941.4	67.7	993.7	7.5
95.5	680.6	347.3	733.0	292.7	785.3	237.5	837.7	181.6	890.1	124.7	942.4	66.5	994.8	6.2
95.4	681.3	346.5	733.7	291.8	786.2	236.5	838.6	180.5	891.0	123.6	943.4	65.4	995.8	5.0
95.3	682.1	345.6	734.5	290.9	787.0	235.5	839.5	179.5	891.9	122.5	944.4	64.2	996.8	3.7
95.2	682.8	344.8	735.3	290.0	787.8	234.5	840.3	178.4	892.9	121.4	945.4	63.0	997.9	2.5
95.1	683.5	343.9	736.1	289.0	788.6	233.6	841.2	177.4	893.8	120.3	946.4	61.8	998.9	1.3

Кількість води (в мілілітрах при температурі 20 °С), необхідна для розведення 1 л спирту зазначеної концентрації при температурі 20 °С до бажаної концентрації

%	Бажана концентрація спирту												
	30 %	35 %	40 %	45 %	50 %	55 %	60 %	65 %	70 %	75 %	80 %	85 %	90 %
35	167												
40	335	144											
45	505	290	127										
50	674	436	255	114									
55	845	583	384	229	103								
60	1017	730	514	344	207	95							
65	1189	878	644	460	311	190	88						
70	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Примітка. Цифра на місці перетину горизонтального і вертикального ряду вказує об'єм води при температурі 20 °С, який потрібно додати до 1000 об'ємів спирту із зазначеним відсотковим вмістом при температурі 20 °С, для розведення до бажаної концентрації. Приклад: для одержання 50 % спирту з 80 % спирту до 1000 об'ємів останній потрібно змішати з 630 об'ємами води.

### 2.9.11. ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ МЕТАНОЛУ І 2-ПРОПАНОЛУ

Випробування проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Розчин внутрішнього стандарту.* Готують розчин, що містить 2.5 % (об/об) пропанолу Р.

*Випробовуваний розчин.* До певної кількості дистиляту додають 2.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Вміст етанолу (2.9.10) в одержаному розчині доводять до 10.0 % (об/об) або розведенням водою Р до об'єму 50 мл, або додаванням етанолу Р1 (90 % об/об).

*Розчин порівняння.* Готують 50 мл розчину, що містить 2.0 мл розчину внутрішнього стандарту, 10 % (об/об) етанолу Р1, 0.05 % (об/об) 2-пропанолу Р і таку кількість метанолу безводного Р, щоб його концентрація в розчині становила 0.05 % (об/об) із урахуванням вмісту метанолу в етанолі Р1.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 2 м x 2 мм, заповнена сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу Р із розміром часток від 125 мкм до 150 мкм;
- газ-носіє азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки 130 °С;
- температура блока вводу проб 200 °С;
- температура детектора 220 °С.

Попеременно хроматографують по 1 мкл кожного розчину.

Вміст метанолу і 2-пропанолу розраховують у перерахунку на вихідний зразок.

Даний метод дозволяє визначати метанол і 2-пропанол у концентрації менше 0.025 % (об/об).

N

Допускається проведення випробування таким чином:

Крім розчину внутрішнього стандарту, розчину порівняння і випробовуваного розчину (випробовуваний розчин (а)), готують випробовуваний розчин (б).

*Випробовуваний розчин (б).* Вміст етанолу в певній кількості дистиляту (2.9.10) доводять до 10.0 % (об/об) або розведенням водою Р до об'єму 50 мл, або додаванням етанолу Р1 (90 % об/об).

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна капілярна розміром 30 м x 0.53 мм, із шаром полі(ціанопропіл)(7)(феніл)(7)(метил)(86)силоксану Р з товщиною шару 3 мкм або іншою підходящою капілярною колонкою, що задовольняє вимоги щодо придатності хроматографічної системи;
- газ-носіє гелій для хроматографії Р;
- лінійна швидкість газу-носія 55 см/с;
- поділ потоку 1:6.

Використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0-5	35
	5-15	35 – 85
Блок вводу проб		250
Детектор		250

Хроматографують 0.3 мкл випробовуваного розчину (b). Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- на хроматограмах не виявляється пік пропанолу;
- співвідношення  $H_p/H_v$  становить не менше 15, де  $H_p$  — висота піка 2-пропанолу над базовою лінією;  $H_v$  — висота над базовою лінією найбільш низької точки кривої, що розділяє пік 2-пропанолу від піка етанолу.

Поперемінно хроматографують по 0.3 мкл кожного розчину.

Вміст метанолу і 2-пропанолу розраховують у перерахунку на вихідний зразок.

Даний метод дозволяє визначати метанол і 2-пропанол у концентрації менше 0.0025 % (об/об).

### 2.9.22. ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСУ РОЗМ'ЯКШЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Випробування дозволяє визначити час, за певних умов необхідний для розм'якшення супозиторія, поміщеного у воду, до стану, за якого препарат не чинить опору певній вазі, що прикладається.

#### ПРИЛАД А

Прилад (див. Рис. 2.9.22.-1) складається зі скляної трубки з внутрішнім діаметром 15.5 мм, із плоским дном і завдовжки близько 140 мм. Трубка закривається змінною пластмасовою кришкою з отвором діаметром 5.2 мм. Прилад також містить стрижень діаметром 5.0 мм, що розширюється донизу до діаметра 12 мм. До нижньої плоскої частини стрижня прикріплена металева голка завдовжки 2 мм і діаметром 1 мм.

Стрижень складається із двох частин: нижньої частини, виготовленої із пластмаси, і верхньої частини, виготовленої із пластмаси або металу, із диском певної маси. Нижня і верхня частини сполучені одна з одною (ручний варіант) або окремі (автоматичний варіант). Увесь стрижень має вагу  $(30 \pm 0.4)$  г. На верхній частині стрижня є розсувна кільцева позначка. Коли стрижень уведений у скляну трубку до дотикання з дном, кільцева позначка збігається з верхнім рівнем пластмасової кришки.

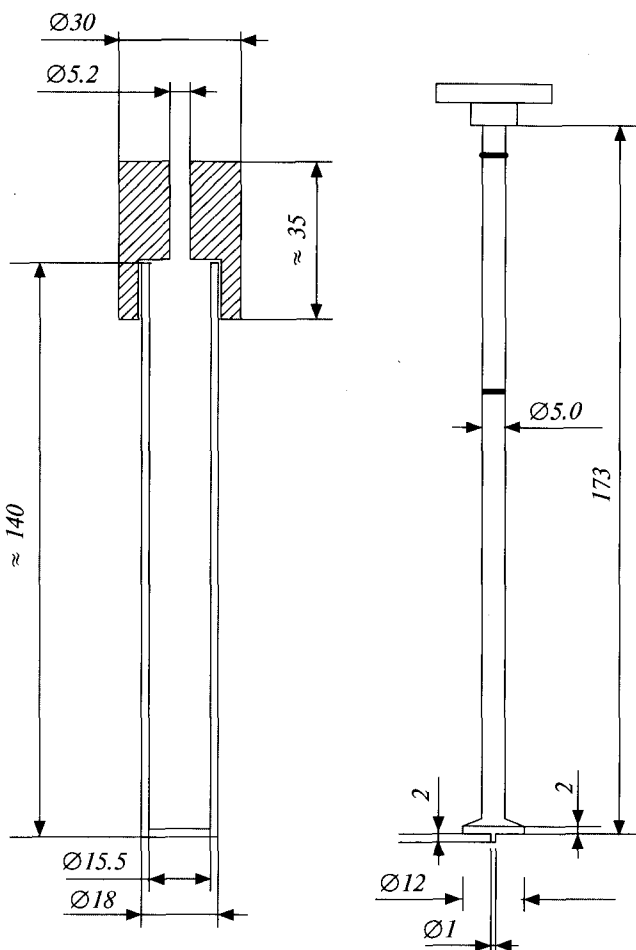


Рисунок 2.9.22.-1. Прилад А для виміру часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв  
Розміри зазначені в міліметрах

**Методика.** Скляну трубку, що містить 10 мл води, поміщають у водяну баню і термостатують при температурі  $(36.5 \pm 0.5)$  °C. Скляну трубку установлюють у водяну баню вертикально, занурюючи на глибину не менше 7 см нижче поверхні води, але не до дотикання із дном бані. У трубку загостреним кінцем униз поміщають супозиторій, потім опускають стрижень із пластмасовою кришкою, що вільно ковзає, до дотикання металевої голки із плоским кінцем супозиторія. Трубку закривають кришкою (початок відліку часу). Позначають час, необхідний для досягнення стрижнем дна скляної трубки і збіжності кільцевої позначки із верхнім рівнем пластмасової кришки.

#### ПРИЛАД В

Прилад (див. Рис.2.9.22.-2) складається з водяної бані (В), в яку вставлена внутрішня трубка (А), що закріплюється кришкою. Дно внутрішньої трубки закрито пробкою. Прилад споряджений термометром. Є два види вставок:

- скляний стрижень (СІ) у вигляді трубки, запаяної з обох кінців, на нижньому кінці якої є обід із вставленою свинцевою кулею. Увесь стрижень має вагу  $(30 \pm 0.4)$  г;



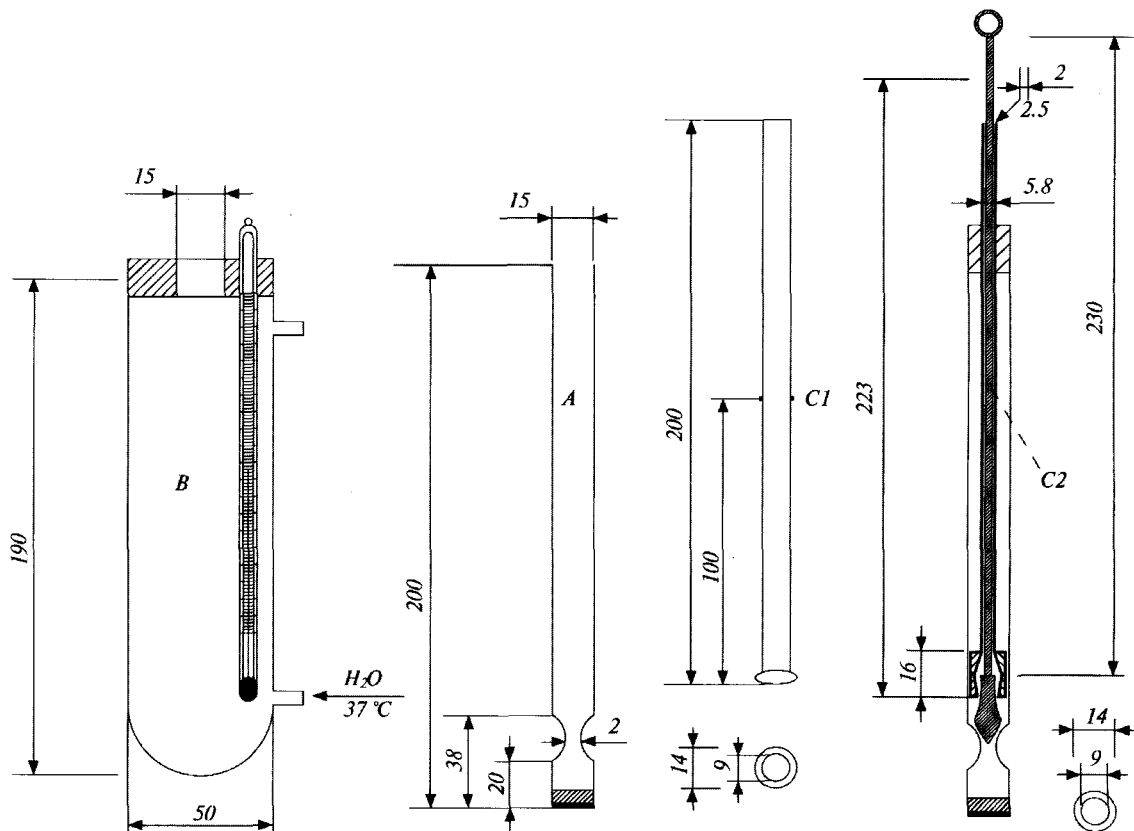


Рисунок. 2.9.22-2. Прилад В для виміру часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв  
Розміри зазначені в міліметрах

— проникна вставка (C2), що складається зі стрижня масою  $(7.5 \pm 0.1)$  г у трубі, що має розширення для супозиторія; обидві частини виготовлені з нержавіючої сталі.

**Методика.** У внутрішню трубку (A) поміщають 5 мл води, нагрітої до температури  $(36.5 \pm 0.5)$  °С, поміщають супозиторій загостреним кінцем униз і уводять вставку (C1 або C2). Відлік часу починають з цього моменту. Плавлення або розчинення вважається закінченим, коли нижній кінець з обідком (C1) або сталевий стрижень (C2) досягають звуженої частини скляної внутрішньої трубки.

### 2.9.24. СТІЙКІСТЬ СУПОЗИТОРІЇВ І ПЕСАРІЇВ ДО РУЙНУВАННЯ

Випробування дозволяє визначити стійкість супозиторіїв і песаріїв до руйнування за певних умов шляхом виміру маси, необхідної для їх руйнування роздавлюванням.

Це випробування проводять для супозиторіїв і песаріїв на жировій основі. Випробування не застосовують для препаратів на гідрофільній основі типу суміші желатин-гліцерин.

**Обладнання.** Прилад (див. Рис.2.9.24-1/2) складається з:

- термостатованої камери з тримачем супозиторіїв або песаріїв, спереду закритої скляним віконцем;
- двох протилежно розташованих затискачів;

верхній затискач опускається вертикально у напрямку до нижнього затискача. Здавлюючі поверхні затискачів мають бути плоскими, розташованими перпендикулярно до напрямку руху і перевищувати за розміром зону контакту з супозиторієм або песарієм. Пластмасовий тримач зразків установлений по центру затискачів (половина тримача в кожному затискачі). Верхній затискач (верхній притискний блок) приєднаний до підвіски, на навантажуваний стрижень якої можуть бути установлені диски масою 200 г кожний. Вихідна маса притискного блока становить 600 г. Роздавлювання препарату проводять, поміщаючи послідовно диски масою 200 г до вихідної маси 600 г на навантажувальний стрижень.

**Методика.** Прилад має бути установлений вертикально. Термостатовану камеру нагрівають до температури 25 °С.

Випробовуваний лікарський засіб витримують при потрібній для випробування температурі не менше 24 год. Супозиторій або песарій поміщають вертикально між затискачами на тримач загостреним кінцем вгору. Обережно установлюють верхній притискний блок, приєднаний до навантажувального стрижня підвіски, і закривають камеру скляним віконцем. Для кожного визначення супозиторій або песарій установлюють однаково по відношенню до напрямку застосовуваної сили.

Через 1 хв установлюють перший диск масою 200 г. Витримують 1 хв і установлюють наступний диск. Операцію повторюють до повного руйнування супозиторія або песарія.

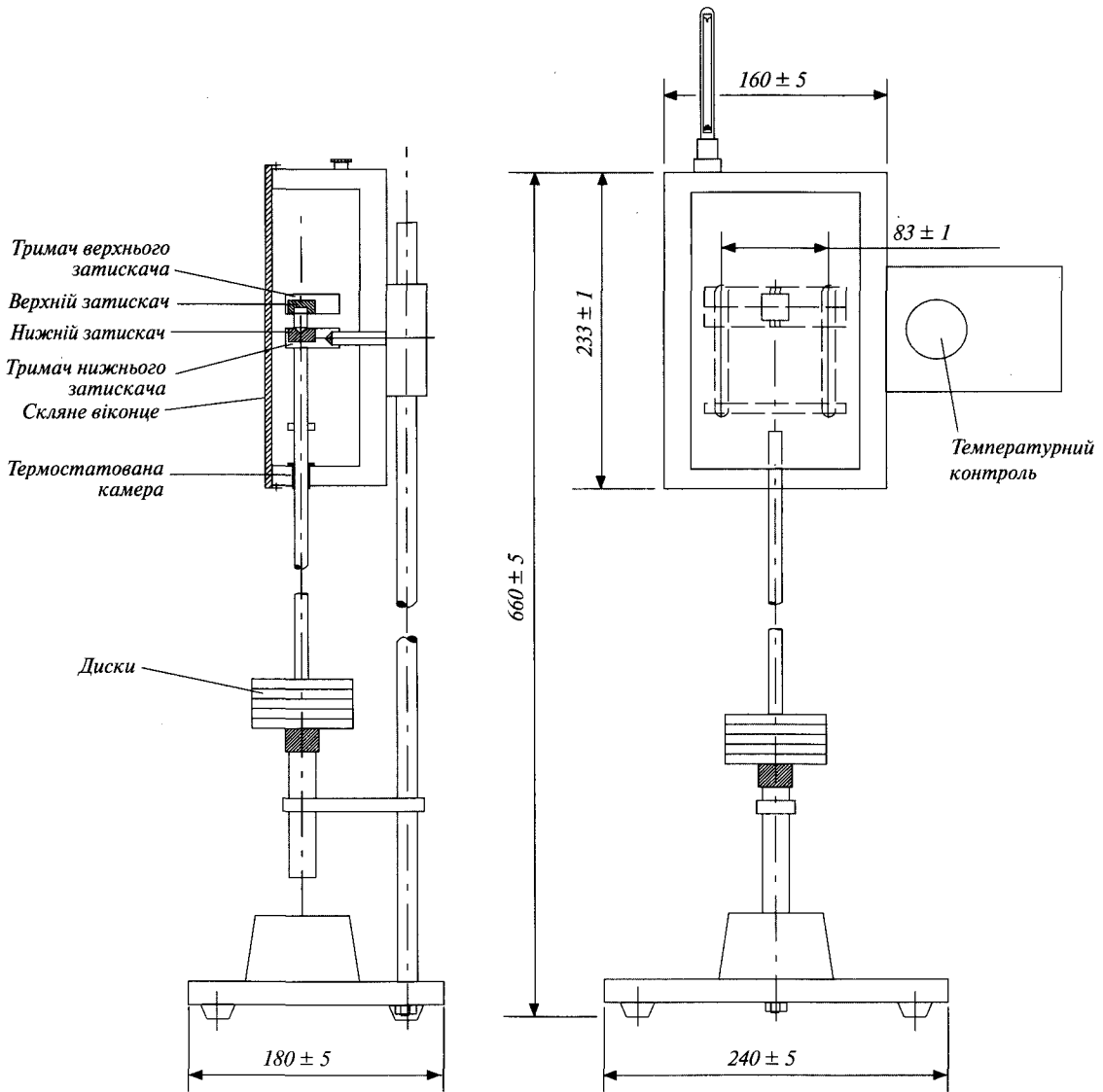


Рисунок. 2.9.24-1. Прилад для визначення стійкості супозиторіїв і несаріїв до руйнування  
Розміри зазначені в міліметрах

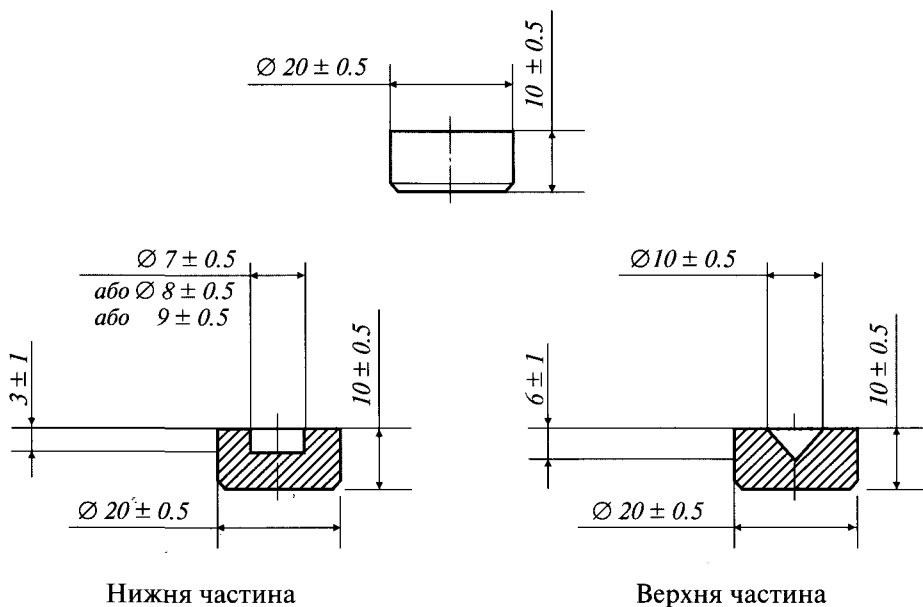


Рисунок. 2.9.24-2. Нижній і верхній затискачі  
Розміри зазначені в міліметрах

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

Обчислюють масу, необхідну для зруйнування супозиторія або песарія, підсумовуючи масу вантажів, включаючи вихідну масу підвіски, виходячи з такого:

- якщо супозиторій або песарій руйнується протягом 20 с після установки останнього диска, масу цього диска не враховують;
- якщо супозиторій або песарій руйнується в інтервалі від 20 с до 40 с після установки останнього диска, в розрахунок включають лише половину маси цього диска, тобто 100 г;
- якщо супозиторій або песарій залишається незруйнованим більше 40 с після установки останнього диска, в розрахунок включають масу усіх дисків.

Випробування проводять для 10 супозиторіїв або 10 песаріїв, видаляючи повністю залишки зразків перед кожним визначенням.

### 2.9.27. ОДНОРІДНІСТЬ МАСИ ДОЗ, ЩО ВИТЯГАЮТЬСЯ ІЗ БАГАТОДОЗОВИХ КОНТЕЙНЕРІВ

*Випробування призначене для лікарських засобів для орального застосування, таких як гранули, порошки і рідини для орального застосування, що випускаються у багатодозових контейнерах, споряджених при виробництві дозуючим пристроєм.*

20 доз із одного або декількох контейнерів із спорядженим при виробництві дозуючим пристроєм довіль-

но відбирають за статистично обґрунтованою схемою, зважують кожен окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси більше як на 10 %. При цьому жодна індивідуальна маса доз не має відхилитися від середньої маси більше як на 20 %.

### 2.9.28. ВИЗНАЧЕННЯ МАСИ АБО ОБ'ЄМУ ВМІСТУ КОНТЕЙНЕРА ДЛЯ РІДКИХ І М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

*Випробування призначене для визначення маси або об'єму рідких (розчинів, емульсій та суспензій) або м'яких лікарських форм в однодозових контейнерах, вміст яких використовується частково.*

#### РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Звільняють один контейнер якомога повніше. Визначають масу або об'єм вмісту контейнера як це необхідно. У разі емульсій і суспензій перед випробуванням контейнери ретельно збовтують. Маса або об'єм вмісту контейнера мають бути не менше зазначеного на етикетці.

#### М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Звільняють один контейнер якомога повніше. Маса вмісту контейнера має бути не менше зазначеного на етикетці.

## 3. МАТЕРІАЛИ ТА КОНТЕЙНЕРИ

### 3.1. МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КОНТЕЙНЕРІВ

Матеріали, описані в даному розділі, використовуються для виробництва контейнерів, призначених для пакування фармацевтичної продукції. Такі матеріали можуть бути використані також для виробництва частини або всього об'єкта, що використовується для медико-хірургічних цілей.

Матеріали і полімери, що відрізняються від описаних у Фармакопеї, можуть бути використані тільки після їх затвердження в кожному конкретному випадку компетентним уповноваженим органом.

#### 3.1.1. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

**ПРИМІТКА.** Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенного введення — див. 3.1.14.

Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки і введення крові та її компонентів можуть бути вироблені з одного або декількох полімерів, із включенням певних добавок, якщо необхідно.

Якщо весь контейнер або частина контейнера складається з матеріалу, описаного в статті Фармакопеї, якість матеріалу контролюють методами, зазначеними в цьому розділі (див. 3.1.1.1. "Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для людської крові та компонентів крові").

У звичайних умовах використання матеріали і контейнери, виготовлені з таких матеріалів, не виділяють номерів або інших речовин у кількостях, які могли б бути шкідливими, і не приводять до аномальних змін крові або компонентів крові.

#### 3.1.1.1. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду, одержаного полімеризацією вінілхлориду, що

містять не менше 55 % полівінілхлориду і різні добавки.

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для людської крові та компонентів крові характеризуються їх природою і співвідношенням речовин, що використовуються при їх виробництві.

##### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). Даний метод одержання має бути валідований для доведення відповідності продукту вимогам такого випробування:

**Вінілхлорид.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи *efir P* як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мкл *efiru P* уводять у 20.0 мл *диметилацетаміду P* за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Розчин розводять *диметилацетамідом P* у 1000 разів безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

**Основний розчин вінілхлориду.** *Готують у витяжній шафі.* 50.0 мл *диметилацетаміду P* поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним *вінілхлоридом P*, залишають газ у контакті зі шприцом протягом близько 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного *вінілхлориду P*. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно уводять одержані 25 мл вінілхлориду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити близько 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить близько 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

**Еталонний розчин вінілхлориду.** До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми *диметилацетаміду P*.

**Розчини порівняння.** 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю 50 мл, флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів уводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду, відповідно. Одержані таким чином шість розчинів містять, відповідно,

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

0 мкг, близько 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії Р, з нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламідом Р і 5 % (м/м) макрогелом 400 Р;
- газ-носіє азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $45^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ .

Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона. Розраховують вміст вінілхлориду.

#### Добавки

У полімери вводять певну кількість добавок для оптимізації їх хімічних, фізичних і механічних властивостей з метою забезпечення придатності використання полімерів за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст:

- не більше 40 % ди(2-етилгексил)фталату (добавка 01 до пластмаси),
- не більше 1 % цинку октаноату (цинку 2-етилгексаноату) (добавка 02 до пластмаси),
- не більше 1 % кальцію стеарату або цинку стеарату або 1 % суміші цих компонентів,
- не більше 1 % N,N'-діацетилендіамінів (добавка 03 до пластмаси),
- не більше 10 % однієї з таких епоксидованих олій або 10 % суміші обох компонентів:
  - епоксидованої соєвої олії (добавка 04 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6,
  - епоксидованої льняної олії (добавка 05 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі не більше 10 % і йодним числом не більше 7.

У полімері можуть виявлятися дуже низькі кількості антиоксидантів, доданих до вінілхлоридного мономеру. Антиоксиданти в полімер не вводять.

Як барвник дозволяється використовувати тільки ультрамарин синій.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули безбарвні або блідо-жовті або після трансформування напівпрозорі пластинки різної товщини, або контейнери зі слабким запахом. При спалюванні виділяють густий чорний дим.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

До 2.0 г випробовуваного матеріалу додають 200 мл ефіру, вільного від пероксидів, Р і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розділяють залишок В і розчин А фільтруванням.

Розчин А упарюють насухо при зниженому тиску у водяній бані при температурі  $30^\circ\text{C}$ . Одержаний залишок розчиняють у 10 мл толуолу Р (розчин А1). Залишок В розчиняють у 60 мл етиленхлориду Р, нагріваючи на водяній бані зі зворотним холодильником, і фільтрують. Одержаний розчин додають краплями і при інтенсивному струшуванні до 600 мл гептану Р, нагрітого майже до кипіння. Коагулят В1 і органічний розчин розділяють гарячим фільтруванням. Останній охолоджують; відділяють осад В2, що утворюється, і фільтрують крізь скляний фільтр (40).

А. Коагулят В1 розчиняють у 30 мл тетрагідрофурану Р і додають 40 мл етанолу Р невеликими порціями, при струшуванні. Осад В3 відділяють фільтруванням і сушать у вакуумі при температурі не більше  $50^\circ\text{C}$  над фосфору(V) оксидом Р. Декілька міліграмів осаду В3 розчиняють у 1 мл тетрагідрофурану Р, поміщають декілька крапель одержаного розчину на диск натрію хлориду і упарюють насухо у сушильній шафі при температурі від  $100^\circ\text{C}$  до  $105^\circ\text{C}$ . Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку має відповідати спектру ФСЗ полівінілхлориду.

В. Інфрачервоний спектр залишку С, одержаного при випробуванні "Добавки 01, 04 і 05 до пластмаси", має відповідати спектру ФСЗ добавки 01 до пластмаси.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

Розчин S1. 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання, додають 30 мл кислоти сірчаної Р і нагрівають до одержання чорної сиропоподібної маси. Охолоджують і обережно додають 10 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р. Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р; повторюють по чергово випарювання і додавання розчину водню пероксиду до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм розчину близько до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 50.0 мл.

Розчин S2. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла. Додають 500 мл води для ін'єкцій Р і закривають шийку колби лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві при температурі  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$  протягом 20 хв. Охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій Р до 500 мл.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S2 додають 0.15 мл розчину BRP індикатора P; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S2 додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого P; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** 100.0 мл розчину S2 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5.0 мл гексану P. Оптична густина одержаного розчину в області від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.25.

**Речовини, що відновлюють.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S2. До 20.0 мл розчину S2 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і відразу титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20 мл води для ін'єкцій P. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Аміни ароматичні первинні.** Не більше 0.002 % (20 ppm). До 2.5 мл розчину A1, одержаного при випробуванні "Ідентифікація", додають 6 мл води P і 4 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої. Інтенсивно струшують і видаляють верхній шар. До водного шару додають 0.4 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л натрію нітриту P. Перемішують і залишають на 1 хв. Додають 0.8 мл розчину 25 г/л амонію сульфамату P, залишають на 1 хв і додають 2 мл розчину 5 г/л нафтилетиленадіаміну дигідрохлориду P. Через 30 хв будь-яке забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно до випробуваного розчину із використанням суміші 1 мл розчину 0.01 г/л нафтиламіну P у 0.1 M розчині кислоти хлористоводневої, 5 мл води P і 4 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої замість водного шару.

**Добавки 01, 04 і 05 до пластмаси.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> P (товщина 1 мм).

**Розчини порівняння.** Готують розчини 0.1 мг/мл ФСЗ добавки 01 до пластмаси, ФСЗ добавки 04 до пластмаси і ФСЗ добавки 05 до пластмаси, відповідно, у толуолі P.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять у вигляді смуги розміром 30 мм х 3 мм 0.5 мл розчину A1, одержаного при випробуванні "Ідентифікація", і по 5 мкл кожного з розчинів порівняння. Пластинку поміщають у камеру з толуолом P. Коли фронт розчинника пройде 15 см від лінії старту, пластинку вий-

мають із камери, ретельно сушать на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і визначають положення зони, що відповідає добавці 01 до пластмаси ( $R_f$  близько 0.4). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні, і збовтують з 40 мл ефіру P протягом 1 хв. Одержану суміш фільтрують. Залишок промивають двома порціями ефіру P по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Маса залишку С не має перевищувати 40 мг.

Пластинку витримують у парі йоду протягом 5 хв. Хроматограму переглядають і визначають положення зони, що відповідає добавкам 04 і 05 до пластмаси ( $R_f = 0$ ). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні. Аналогічним чином збирають відповідну ділянку силікагелю як холостий зразок. Збовтують окремо обидва зразки з 40 мл метанолу P протягом 15 хв. Одержану суміш фільтрують, промивають двома порціями метанолу P по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Різниця мас обох залишків не має перевищувати 10 мг.

**Добавка 03 до пластмаси.** Осад В2, одержаний при випробуванні "Ідентифікація" і що знаходиться на скляному фільтрі (40), промивають етанолом P. Фільтр висушують до постійної маси над фосфору(V) оксидом P і зважують. Маса залишку не має перевищувати 20 мг.

Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку має відповідати спектру ФСЗ добавки 03 до пластмаси.

**Барій.** Не більше 0.0005 % (5 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл кислоти хлористоводневої P і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.25 ppm барію, готують розведенням еталонного розчину барію (50 ppm Ba) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Кадмій.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл розчину 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої P, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину кадмію (0.1 % Cd) P розчином 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої P.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 228.8 нм, використовуючи як джерело ви-

### 3.1. Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів

промінювання лампу з порожнистим кадмієвим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у використovanій кислоті хлористоводневій.

**Кальцій.** Не більше 0.07 %. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектрометрії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують випробовуваний розчин, приготований для визначення барію.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 50.0 ppm кальцію, готують розведенням *еталонного розчину кальцію (400 ppm Ca) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої*.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 315.89 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 315.60 нм.

Перевіряють відсутність кальцію у використovanій кислоті хлористоводневій.

**Олово.** Не більше 0.002 % (20 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектрометрії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1 розводять *водою P* у 10 разів безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння.** 2 мл *еталонного розчину олова (5 ppm Sn) P* поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл розчину 20 % (об/об) *кислоти сірчаної P*, і доводять *водою P* до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у використovanій кислоті сірчаній.

**Цинк.** Не більше 0.2 %. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1 розводять *0.1 M розчином кислоти хлористоводневої* у 100 разів.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням *еталонного розчину цинку (100 ppm Zn) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у використovanій кислоті хлористоводневій.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл *розчину фенолфталеїну P*, потім *розчин натрію гідроксиду концентрований P* до появи блідо-рожевого забарвлення і доводять *водою P* до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі

метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P*.

**Речовини, що екстрагуються водою.** 50.0 мл розчину S2 упарюють насухо на водяній бані і сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл *води для ін'єкцій P*. Маса сухого залишку не має перевищувати 7.5 мг (0.3 %) з урахуванням контрольного дослідження.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Випробування проводять методом спалювання у колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання розчиняють у 20 мл *1 M розчину натрію гідроксиду*. До одержаного розчину додають 2.5 мл *кислоти азотної P*, 10.0 мл *0.1 M розчину срібла нітрату*, 5 мл *розчину заліза(III) амонію сульфату P2* і 1 мл *дибутилфталату P*. Титрують *0.05 M розчином амонію тіоціанату* до появи червонувато-жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл *0.1 M розчину срібла нітрату* відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.

*Крім того, проводять наступні додаткові випробування на стерильних і порожніх контейнерах.*

**Розчин S3.** Якщо випробовуваний контейнер містить розчин антикоагулянту, контейнер спорожняють, промивають зсередини 250 мл *води для ін'єкцій P* при температурі (20±1) °C і відкидають промивні води перед приготуванням розчину S3. У контейнер поміщають *воду для ін'єкцій P* в об'ємі, відповідному об'єму розчину антикоагулянту. Контейнер закривають і нагрівають в автоклаві таким чином, щоб температура рідини утримувалася на рівні 110 °C протягом 30 хв. Після охолодження доводять *водою для ін'єкцій P* до номінального об'єму і гомогенізують.

**Розчин порівняння.** *Воду для ін'єкцій P* нагрівають у колбі з боросилікатного скла в автоклаві при температурі 110 °C протягом 30 хв.

**Речовини, що відновлюють.** Відразу після приготування розчину S3 у колбу з боросилікатного скла переселять об'єм розчину S3, що відповідає 8 % номінального об'єму контейнера. Одночасно в іншій колбі з боросилікатного скла готують холостий розчин, використовуючи рівний об'єм свіжоприготованого розчину порівняння. До кожного розчину додають 20.0 мл *0.002 M розчину калію перманганату* і 1 мл *кислоти сірчаної розведеної P*. Одержані розчини витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв. До кожного розчину додають 0.1 г *калію йодиду P*. Одержані розчини витримують у захищеному від світла місці протягом 5 хв і відразу титрують *0.01 M розчином натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину крохмалю P*. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Кислотність або лужність.** До об'єму розчину S3, що відповідає 4 % номінального об'єму контейнера, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P; розчин має залишитися безбарвним. Додають 0.4 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду; має з'явитися рожеве забарвлення. Додають 0.8 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої і 0.1 мл розчину метилового червоного P; має з'явитися оранжево-червоне або червоне забарвлення.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.00004 % (0.4 ppm). 15 мл розчину S3 мають витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням 1.2 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) P і 13.8 мл води P.

**Амонію солі (2.4.1, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 5 мл розчину S3 доводять водою P до об'єму 14 мл. Розчин має витримувати випробування на амонію солі.

**Речовини, що екстрагуються водою.** 100 мл розчину S3 упарюють насухо на водяній бані і сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 100 мл розчину порівняння. Маса сухого залишку не має перевищувати 3 мг з урахуванням контрольного досліді.

**Оптична густина (2.2.25).** Вимірюють оптичну густина розчину S3 в області від 230 нм до 360 нм, використовуючи як компенсаційний розчин розчин порівняння. Оптична густина в області від 230 нм до 250 нм не має перевищувати 0.30. Оптична густина в області від 251 нм до 360 нм не має перевищувати 0.10.

**Добавка 01 до пластмаси, що екстрагується.** Як екстрагент використовують 96 % спирт P, розведений водою P до одержання відносної густини (2.2.5) від 0.9389 до 0.9395, при вимірюванні густиноміром.

**Основний розчин.** 0.100 г ФСЗ добавки 01 до пластмаси розчиняють в екстрагенті і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Еталонні розчини:**

- (a) 20.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл;
- (b) 10.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл;
- (c) 5.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл;
- (d) 2.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл;
- (e) 1.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.

Вимірюють оптичну густина (2.2.25) еталонних розчинів у максимумі за довжини хвилі 272 нм, використовуючи як компенсаційний розчин екстрагент, і будують криву залежності оптичної густини від концентрації добавки 01 до пластмаси.

**Методика екстракції.** Використовуючи донорську систему і голку або адаптер, порожній контейнер наповнюють екстрагентом, попередньо нагрітим до температури 37 °C у щільно закупореній колбі, в об'ємі, що дорівнює половині номінального об'єму контейнера. Повністю видаляють повітря з контейнера і гермети-

зують донорську систему. Занурюють наповнений контейнер у горизонтальному положенні у водяну баню, температуру якої підтримують на рівні  $(37 \pm 1)$  °C протягом  $(60 \pm 1)$  хв, без струшування. Витягають контейнер із водяної бані. Обережно перевертають його десять разів і переносять вміст в скляну колбу. Відразу вимірюють оптичну густина в максимумі за довжини хвилі 272 нм, використовуючи як компенсаційний розчин екстрагент.

Вміст добавки 01 до пластмаси, у міліграмах на 100 мл екстракту, визначають за допомогою калібрувальної кривої. Вміст не має перевищувати:

- 10 мг на 100 мл для контейнерів з номінальним об'ємом більше 300 мл, але не більше 500 мл;
- 13 мг на 100 мл для контейнерів з номінальним об'ємом більше 150 мл, але не більше 300 мл;
- 14 мг на 100 мл для контейнерів з номінальним об'ємом до 150 мл.

*У тих випадках, коли контейнери містять розчин антикоагулянту, цей розчин має відповідати вимогам статті "Антикоагулянти і консервуючі розчини для людської крові" і витримувати наступне додаткове випробування.*

**Оптична густина (2.2.25).** Вимірюють оптичну густина розчину антикоагулянту з контейнера в області від 250 нм до 350 нм, використовуючи як компенсаційний розчин розчин антикоагулянту того ж складу, який не знаходився в контакті з пластмасою. Оптична густина в максимумі за довжини хвилі 280 нм не має перевищувати 0.5.

#### 3.1.1.2. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ ТРУБОК, ВИКОРИСТОВУВАНИХ В КОМПЛЕКТАХ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для переливання крові і компонентів крові містять не менше 55 % полівінілхлориду з ди(2-етилгексил)фталатом (добавкою 01 до пластмаси) як пластифікатор.

##### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). Даний метод одержання має бути валідований для доведення відповідності продукту вимогам такого випробування:

**Вінілхлорид.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії



### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

(2.2.28), використовуючи ефір *P* як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мкл ефіру *P* уводять у 20.0 мл диметилацетаміду *P* за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Розчин розводять диметилацетамідом *P* у 1000 разів безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

**Основний розчин вінілхлориду.** Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду *P* поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом *P*, залишають газ у контакті зі шприцом протягом близько 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду *P*. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 до 25 мл. Повільно вводять одержані 25 мл вінілхлориду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити близько 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить близько 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

**Еталонний розчин вінілхлориду.** До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми диметилацетаміду *P*.

**Розчини порівняння.** 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю 50 мл, флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів уводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонних розчинів вінілхлориду, відповідно. Одержані таким чином шість розчинів містять, відповідно, 0 мкг, близько 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменевіо-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії *P*, з нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламідом *P* і 5 % (м/м) макрогелом 400 *P*;
- газ-носієм азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $45^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ .

Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона. Розраховують вміст вінілхлориду.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули майже безбарвні або блідожовті або після трансформування трубки зі слабим запахом. При спалюванні виділяють густий чорний дим.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**А.** До 0.5 г випробовуваного матеріалу додають 30 мл тетрагідрофурану *P*. Нагрівають при перемішуванні на водяній бані у витяжній шафі протягом 10 хв. Матеріал повністю розчиняється. Додають метанол *P* краплями при перемішуванні. Утворюється гранульований осад. Осад фільтрують і сушать при температурі  $60^\circ\text{C}$ . 50 мг залишку розчиняють у 2 мл тетрагідрофурану *P* і наносять на предметне скло. Сушать у сушильній шафі при температурі  $80^\circ\text{C}$ . Одержану плівку фіксують між двома пластинками, прозорими для інфрачервоного випромінювання. Інфрачервоний спектр (2.2.24) має відповідати спектру ФСЗ полівінілхлориду.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку, одержаного при випробуванні. "Добавка 01 до пластмаси", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту" має відповідати спектру ФСЗ добавки 01 до пластмаси.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання. Додають 30 мл кислоти сірчаної *P* і нагрівають до одержання чорної сиропоподібної маси. Охолоджують і обережно додають 10 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P*. Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P*; повторюють по чергово нагрівання і додавання розчину водню пероксиду до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм розчину близько до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 50.0 мл.

**Розчин S2.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла. Додають 500 мл води *P* і закривають шийку колби лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві при температурі  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$  протягом 20 хв. Охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину водою *P* до 500 мл.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод I).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Добавка 01 до пластмаси.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинку із шаром силікагелю *GF<sub>254</sub> P* (товщина 1 мм).

**Випробовуваний розчин.** До 2.0 г випробовуваного матеріалу додають 200 мл ефіру, вільного від пероксидів, *P* і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розділяють залишок і розчин фільтруванням і розчин упарюють насухо при зниженому тиску у водяній бані при температурі 30 °С. Залишок розчиняють у 10 мл толуолу *P*.

**Розчин порівняння.** 0.8 г *ФСЗ* добавки 01 до пластмаси розчиняють у толуолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять у вигляді смуги розміром 30 мм x 3 мм 0.5 мл випробовуваного розчину і 5 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру з толуолом *P*. Коли фронт розчинника пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, ретельно сушать на повітрі, переглядають у УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і визначають положення зони, що відповідає добавці 01 до пластмаси. Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні, і збовтують з 40 мл ефіру *P*. Одержану суміш фільтрують, не допускаючи втрат, і упарюють насухо. Маса залишку не має перевищувати 40 мг.

**Барій.** Не більше 0.0005 % (5 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл кислоти хлористоводневої *P* і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.25 ppm барію, приготований розведенням еталонного розчину барію (50 ppm *Ba*) *P* 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у використovanій кислоті хлористоводневій.

**Кадмій.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл розчину 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої *P*, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину кадмію (0.1 % *Cd*) *P* розчином 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої *P*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 228.8 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим кадмієвим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у використovanій кислоті хлористоводневій.

**Олово.** Не більше 0.002 % (20 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1 розводять водою *P* у 10 разів безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння.** 2 мл еталонного розчину олова (5 ppm *Sn*) *P* поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл розчину 20 % (об/об) кислоти сірчаної *P*, і доводять водою *P* до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у використovanій кислоті сірчаній.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну *P*, потім розчин натрію гідроксиду концентрований *P* до появи блідо-рожевого забарвлення і доводять водою *P* до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm *Pb*) *P*.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 0.500 г випробовуваного матеріалу додають 30 мл тетрагідрофурану *P* і нагрівають при перемішуванні на водяній бані у витяжній шафі протягом 10 хв. Матеріал повністю розчиняється. Додають 60 мл метанолу *P* краплями при перемішуванні. Утворюється гранульований осад полівінілхлориду. Залишають його на декілька хвилин. Продовжують додавання метанолу *P* до припинення утворення осаду. Осад кількісно переносять на скляний фільтр (40), використовуючи три невеликих порції метанолу *P* для кількісного перенесення і промивання осаду. Висушують фільтр і осад при температурі 60 °С до постійної маси і зважують.

На стерилізованих комплектах додатково проводять такі випробування.

**Розчин S3.** Складають замкнену систему циркуляції з трьох комплектів і посудини з боросилікатного скла місткістю 300 мл. Приєднують до посудини термостат для підтримання температури рідини в посудині (37±1) °С. Прокачують по системі 250 мл води для ін'єкцій *P* у напрямі, що використовується для переливання, протягом 2 год при швидкості 1 л/год (наприклад, використовуючи перистальтичний насос, приєднаний до якомога коротшої ділянки підходящої силіконової трубки). Збирають весь розчин і охолоджують.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

**Прозорість розчину S3 (2.2.1).** Розчин S3 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S3 (2.2.2, метод II).** Розчин S3 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 25 мл розчину S3 додають 0.15 мл розчину BRP індикатора P; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду. До 25 мл розчину S3 додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого P; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S3 в області від 230 нм до 250 нм не має перевищувати 0.30. Оптична густина розчину S3 в області від 251 нм до 360 нм не має перевищувати 0.15.

**Речовини, що відновлюють.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S3. До 20.0 мл розчину S3 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і відразу титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20 мл води для ін'єкцій P. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Речовини, що екстрагуються водою.** 50.0 мл розчину S3 упарюють насухо на водяній бані і висушують у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води для ін'єкцій P. Маса сухого залишку не має перевищувати 1.5 мг з урахуванням контрольного досліді.

#### 3.1.3. ПОЛІОЛЕФІНИ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліолефіни одержують полімеризацією етилену або пропілену або сополімеризацією цих речовин з не більше ніж 25 % вищих гомологів (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>), або карбонових кислот або ефірів. Деякі матеріали можуть являти собою суміш поліолефінів.

##### ВИРОБНИЦТВО

У полімер вводять певну кількість добавок для оптимізації його хімічних, фізичних і механічних властивостей з метою забезпечення придатності використання полімеру за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст.

Полімери можуть містити не більше трьох антиоксидантів, одну або декілька змашувальних або антиадгезивних речовин, а також титану діоксид як засіб, що надає непрозорості, якщо матеріал має забезпечити захист від світла.

— Бутилгідрокситолуол (добавка 07 до пластмаси) (не більше 0.125 %);

— пентаеритритилтетракіс[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат] (добавка 09 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензил)-s-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон (добавка 13 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат (добавка 11 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— етиленбіс[3,3-біс[3-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]бутаноат] (добавка 08 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— діоктадецилдисульфід (добавка 15 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриїл)трисметилен]трифенол (добавка 10 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— 2,2'-біс(октадецилокси)-5,5'-спіроби[1,3,2-діоксафосфіан] (добавка 14 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— дидодецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 16 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— діоктадецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 17 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— трис(2,4-ди-*трет*-бутилфеніл)фосфіт (добавка 12 до пластмаси) (не більше 0.3 %);

— добавка 18 до пластмаси (не більше 0.1 %);

— сополімер диметилсукцинату та (4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)етанолу (добавка 22 до пластмаси) (не більше 0.3 %).

Сума перелічених вище антиоксидантних добавок не має перевищувати 0.3 %.

— Гідротальцит (не більше 0.5 %);

— алканаміди (не більше 0.5 %);

— алкенаміди (не більше 0.5 %);

— натрію алюмосилікат (не більше 0.5 %);

— кремнію діоксид (не більше 0.5 %);

— натрію бензоат (не більше 0.5 %);

— ефіри або солі жирних кислот (не більше 0.5 %);

— тринатрію фосфат (не більше 0.5 %);

— вазелінове масло (не більше 0.5 %);

— цинку оксид (не більше 0.5 %);

— тальк (не більше 0.5 %);

— магнію оксид (не більше 0.2 %);

— кальцію стеарат або цинку стеарат або їх суміш (не більше 0.5 %);

— титану діоксид (не більше 4 %).

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

##### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули або після трансформації пластинки різної товщини, або контейнери. Практич-

но не розчинні у воді, етанолі, гексані і метанолі, розчинні в гарячих ароматичних вуглеводнях. Розм'якшуються при температурі від 65 °С до 165 °С. При спалюванні полум'я забарвлюється в синій колір.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**А.** До 0.25 г випробовуваного матеріалу додають 10 мл *толуолу Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом близько 15 хв. Декілька крапель одержаного розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник у сушильній шафі при температурі 80 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу повинен мати максимуми, зокрема, за деяких таких хвильових чисел: 2920 см<sup>-1</sup>, 2850 см<sup>-1</sup>, 1475 см<sup>-1</sup>, 1465 см<sup>-1</sup>, 1380 см<sup>-1</sup>, 1170 см<sup>-1</sup>, 735 см<sup>-1</sup>, 720 см<sup>-1</sup>; одержаний спектр має відповідати спектру типового зразка. Якщо випробовуваний матеріал має форму пластинки, ідентифікацію можна провести безпосередньо на вирізаному фрагменті пластинки відповідного розміру.

**В.** Випробовуваний матеріал має витримувати додаткові випробування залежно від тих добавок, що входять до складу матеріалу, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**С.** Близько 20 мг випробовуваного матеріалу змішують у платиновому тиглі з 1 г *калію гідросульфату Р*, нагрівають до повного розплавлення і охолоджують. Додають 20 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, обережно нагрівають і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл *кислоти фосфорної Р* і 1 мл *розчину водню пероксиду концентрованого Р*; якщо випробовуваний матеріал містить титану діоксид, з'являється оранжево-жовте забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** Розчин S1 має бути використаний протягом 4 год після приготування. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл *води для ін'єкцій Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Частина розчину залишають для проведення випробування на прозорість і кольоровість. Залишок розчину фільтрують крізь скляний фільтр (16).

**Розчин S2.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 80 мл *толуолу Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год 30 хв. Охолоджують до температури 60 °С і додають 120 мл *метанолу Р* при постійному перемішуванні. Розчин фільтрують крізь скляний

фільтр (16). Колбу і фільтр промивають 25 мл суміші *толуол Р - метанол Р* (40:60), додають їх до фільтрату і доводять об'єм одержаного розчину тим самим розчинником до 250 мл. Готують холостий розчин.

**Розчин S3.** 100 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою і додають 250 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*. Кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год. Охолоджують і декантують розчин.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин S1 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S1 (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S1 додають 0.15 мл *розчину BRP індикатора Р*; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл *0.01 М розчину натрію гідроксиду*. До 100 мл розчину S1 додають 0.2 мл *розчину метилового оранжевого Р*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої*.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S1 в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S1 додають 1 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 20.0 мл *0.002 М розчину калію перманганату*. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г *калію йодиду Р* і відразу титрують *0.01 М розчином натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор *0.25 мл розчину крохмалю Р*. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 3.0 мл.

**Речовини, розчинні в гексані.** 10 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою місткістю 250 мл. Додають 100 мл *гексану Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год при постійному перемішуванні. Охолоджують у льодяній бані і швидко фільтрують крізь скляний фільтр (16), підтримуючи температуру розчину близько 0 °С (час фільтрування має становити менше 5 хв; для прискорення процесу, якщо необхідно, фільтрування проводять під тиском). 20 мл фільтрату поміщають у висушену до постійної маси чашку з боросилікатного скла і упарюють на водяній бані. Залишок сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса одержаного залишку має бути в межах 10 % від маси залишку, одержаного для типового зразка, і не має перевищувати 5 %.

**Алюміній, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину алюмінію (200 ppm Al) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 396.15 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 396.25 нм.

Перевіряють відсутність алюмінію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Титан, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод І).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину титану (100 ppm Ti) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 336.12 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 336.16 нм.

Перевіряють відсутність титану у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод І).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину цинку (10 ppm Zn) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8 метод А).** Не більше 0.00025 % (2.5 ppm). 50 мл розчину S3 упарюють до об'єму близько 5 мл на водяній бані і доводять водою Р до об'єму 20.0 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 5.0 г випробовуваного матеріалу. Це нормування не поширюється на матеріали, що містять титану діоксид як добавку, що надає непрозорості матеріалу.

#### ДОДАТКОВІ ВИПРОБУВАННЯ

Ці випробування слід проводити, повністю або частково, тільки в тих випадках, коли цього вимагає заявлений склад або область використання матеріалу.

**Фенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин S21.* 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

*Випробовуваний розчин S22.* 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл метиленхлориду Р. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

*Випробовуваний розчин S23.* 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і розчину 10 г/л трет-бутилгідропероксиду Р у тетрагідрофурани Р. Закривають колбу і залишають на 1 год. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

З наведених нижче розчинів порівняння готують тільки ті, які необхідні для аналізу фенольних антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу.

*Розчин порівняння (а).* 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) і 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 60.0 мг ФСЗ добавки 11 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (e).* 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (f).* 60.0 мг ФСЗ добавки 13 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (g).* 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

ного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (h).* 60.0 мг *ФСЗ* добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р*. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (i).* 60.0 мг *ФСЗ* добавки 11 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл *метиленхлориду Р*. 2.0 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом Р* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (j).* 60.0 мг *ФСЗ* добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл *метиленхлориду Р*. 2.0 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом Р* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (k).* 20.0 мг *ФСЗ* добавки 18 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і розчину 10 г/л *трет-бутилгідропероксиду Р* у *тетрагідрофурані Р*. Залишають у закритому контейнері на 1 год. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р* до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: одна з чотирьох таких сумішей:
  - рухома фаза 1: *вода Р* - *ацетонітрил Р* (30:70), швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
  - рухома фаза 2: *вода Р* - *тетрагідрофуран Р* - *ацетонітрил Р* (10:30:60), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
  - рухома фаза 3: *вода Р* - *2-пропанол Р* - *метанол Р* (5:45:50), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
  - рухома фаза 4: *тетрагідрофуран Р* - *ацетонітрил Р* (20:80), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм для рухомих фаз 1 - 3, і за довжини хвилі 270 нм для рухомої фази 4.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків добавки 07 до пластмаси і добавки 08 до пластмаси при використанні рухомої фази 1 має бути не менше 8.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 09 до пластмаси і добавки 10 до пластмаси при використанні рухомої фази 2 має бути не менше 2.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 11 до пластмаси і добавки 12 до пластмаси при використанні рухомої фази 3 має бути не менше 2.0;
- коефіцієнт розділення двох основних піків (приблизний час утримування 3.5 і 5.8) на хроматограмі добавки 18 до пластмаси при використанні рухомої фази 4 має бути не менше 6.0.

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 07 до пластмаси і/або добавку 08 до пластмаси, використовують рухома фаза 1. Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (а) і або

20 мкл розчину порівняння (d) або (e), або по 20 мкл розчинів порівняння (d) і (e).

Якщо випробовуваний матеріал містить один або більше з таких антиоксидантів:

- добавка 09 до пластмаси,
- добавка 10 до пластмаси,
- добавка 11 до пластмаси,
- добавка 12 до пластмаси,
- добавка 13 до пластмаси,

використовують рухома фаза 2 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (b) і по 20 мкл розчинів порівняння антиоксидантів з вищенаведеного переліку, що входять до складу випробовуваного матеріалу.

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 11 до пластмаси і/або добавку 12 до пластмаси, використовують рухома фаза 3 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S22, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (c) і або 20 мкл розчину порівняння (i) або (j), або по 20 мкл розчинів порівняння (i) і (j).

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 18 до пластмаси, використовують рухома фаза 4 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S23, 20 мкл відповідного холостого розчину і 20 мкл розчину порівняння (k).

Час хроматографування в усіх випадках має бути 30 хв. На хроматограмах випробовуваних розчинів S21, S22 і S23 мають виявлятися тільки піки антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу, і вторинні піки, які також мають виявлятися на хроматограмах відповідних холостих розчинів. На хроматограмах випробовуваних розчинів S21, S22 і S23 площі піків не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмах розчинів порівняння (d) - (k).

**Нефенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинку із шаром *силікагелю GF<sub>254</sub> Р*.

*Випробовуваний розчин S24.* 100 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 2 мл *метиленхлориду підкисленого Р*.

*Розчин порівняння (l).* 60 мг *ФСЗ* добавки 14 до пластмаси розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (m).* 60 мг *ФСЗ* добавки 15 до пластмаси розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (n).* 60 мг *ФСЗ* добавки 16 до пластмаси розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

### 3.1. Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів

*Розчин порівняння (o).* 60 мг ФСЗ добавки 17 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим Р до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (p).* 60 мг ФСЗ добавки 16 до пластмаси і 60 мг ФСЗ добавки 17 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим Р до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 20 мкл випробовуваного розчину S24, 20 мкл розчину порівняння (p) і по 20 мкл розчинів порівняння, які відповідають усім фенольним і нефенольним антиоксидантам, що входять до складу типового зразка випробовуваного матеріалу.

Пластинку поміщають у камеру з гексаном Р. Коли фронт розчинника пройде 18 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру з метиленхлоридом Р. Коли фронт розчинника пройде 17 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Обприскують розчином йоду спиртовим Р і через 10-15 хв переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину S24 будь-які плями не мають бути інтенсивнішими за плями, розташовані на тих же рівнях на хроматограмах розчинів порівняння.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (p) виявляються дві чітко розділені плями.

**Добавка 22 до пластмаси.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 25 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 10 мл толуолу Р і 10 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідроксиду Р у суміші толуол Р - етанол Р (35:65). Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год. Охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують.

*Розчин порівняння.* 30 мг ФСЗ добавки 22 до пластмаси розчиняють у 50 мл толуолу Р. 1 мл одержаного розчину додають до 25 мл холостого розчину S2 і упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 10 мл толуолу Р і 10 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідроксиду Р у суміші толуол Р - етанол Р (35:65). Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год. Охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем амінопропілсилільним для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: етанол Р - гексан Р (11:89);
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 227 нм.

Хроматографують по 20 мкл кожного розчину. Час хроматографування має бути 10 хв. При хроматографуванні за зазначених умов коефіцієнт розділення піків, відповідних "діолу" і розріджувачу розчину порівняння, має бути не менше 7. На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка, відповідного "діольному" компоненту в добавці 22 до пластмаси, не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння.

**Аміди і стеарати.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи дві ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> Р.

*Випробовуваний розчин.* Використовують випробовуваний розчин S24, приготований, як зазначено у випробуванні "Нефенольні антиоксиданти".

*Розчин порівняння (q).* 20 мг ФСЗ добавки 19 до пластмаси (кислоти стеаринової) розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (r).* 40 мг ФСЗ добавки 20 до пластмаси (олеаміду) розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

*Розчин порівняння (s).* 40 мг ФСЗ добавки 21 до пластмаси (ерукаміду) розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

На лінію старту двох хроматографічних пластинок наносять по 10 мкл випробовуваного розчину S24. На першу хроматографічну пластинку наносять 10 мкл розчину порівняння (q); на другу пластинку — по 10 мкл розчинів порівняння (r) і (s).

Першу пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етанол Р - триметилпентан Р (25:75). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 2 г/л дихлорфеноліндофенолу натрієвої солі Р в етанолі Р і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С протягом декількох хвилин для посилення інтенсивності плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S24 пляма, що відповідає добавці 19 до пластмаси, має бути ідентичною за розташуванням ( $R_f$  близько 0.5) і не інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (q).

Другу пластинку поміщають у камеру з гексаном Р. Коли фронт розчинника пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру із сумішшю розчинників метанол Р - метиленхлорид Р (5:95). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 40 г/л кислоти фосфорномолібденової Р в етанолі Р і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С до появи плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S24 плями, відповідні добавці 20 до пластмаси або добавці 21 до пластмаси, мають бути ідентичними за розташуванням ( $R_f$  близько 0.2) і не інтенсивнішими за плями на хроматограмах розчинів порівняння (r) і (s).

#### 3.1.4. ПОЛІЕТИЛЕН БЕЗ ДОБАВОК ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ І ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліетилен без добавок одержують полімеризацією етилену під високим тиском в присутності кисню або ініціаторів утворення вільних радикалів як каталізаторів.

##### ВЛАСТИВОСТІ

Кульки, гранули, порошок або після трансформування напівпрозорі пластинки різної товщини, або контейнери. Практично не розчинний у воді, етанолі, гексані і метанолі, розчинний у гарячих ароматичних вуглеводнях. Розм'якшується при температурі вище за 65 °С.

Відносна густина (2.2.5) випробовуваного матеріалу має бути від 0.910 до 0.937.

##### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**А.** До 0.25 г випробовуваного матеріалу додають 10 мл *толуолу Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом близько 15 хв. Декілька крапель розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник у сушильній шафі при температурі 80 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу повинен мати максимуми, зокрема, за деяких таких хвильових чисел: 2920 см<sup>-1</sup>, 2850 см<sup>-1</sup>, 1465 см<sup>-1</sup>, 730 см<sup>-1</sup>, 720 см<sup>-1</sup>; одержаний спектр має відповідати спектру типового зразка. Якщо випробовуваний матеріал має форму пластинки, ідентифікацію можна провести безпосередньо на вирізаному фрагменті пластинки відповідного розміру.

**В.** Випробовуваний матеріал має витримувати випробування на граничний вміст добавок, як зазначено у розділі "Випробування на чистоту".

##### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** Розчин S1 має бути використаний протягом 4 год після приготування. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл *води для ін'єкцій Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Частина розчину залишають для проведення випробування на

прозорість і кольоровість. Залишок розчину фільтрують крізь скляний фільтр (16).

**Розчин S2.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 80 мл *толуолу Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год 30 хв. Охолоджують до температури 60 °С і додають при постійному перемішуванні 120 мл *метанолу Р*. Розчин фільтрують крізь скляний фільтр (16). Колбу і фільтр промивають 25 мл суміші *толуол Р - метанол Р* (40:60), додають їх до фільтрату і доводять тим самим розчинником до об'єму 250 мл. Готують холостий розчин.

**Розчин S3.** 100 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 250 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*, кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год. Охолоджують і декантують розчин.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин S1 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S1 (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S1 додають 0.15 мл *розчину BRP індикатора Р*; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл *0.01 М розчину натрію гідроксиду*. До 100 мл розчину S1 додають 0.2 мл *розчину метилового оранжевого Р*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої*.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S1 в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S1 додають 1 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 20.0 мл *0.002 М розчину калію перманганату*. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г *калію йодиду Р* і відразу титрують *0.01 М розчином натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину крохмалю Р*. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 0.5 мл.

**Речовини, розчинні в гексані.** 10 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою місткістю 250 мл. Додають 100 мл *гексану Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год при постійному перемішуванні. Охолоджують у льодяній бані і швидко фільтрують крізь скляний фільтр (16), підтримуючи температуру розчину близько 0 °С (час фільтрування має становити менше 5 хв; для прискорення процесу, якщо необхідно, фільтрування проводять під тиском). 20 мл фільтрату поміщають у висушену до постійної маси чашку з боросилікатного скла і упарюють на водяній бані. Залишок висушують у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса



### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

одержаного залишку має бути в межах 10 % від маси залишку, одержаного для типового зразка, і не має перевищувати 5 %.

**Добавки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> P*.

**Випробовуваний розчин.** 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок після упарювання розчиняють у 5 мл *метиленхлориду P*. Готують холостий розчин з холостого розчину, відповідного розчину S2.

**Розчин порівняння.** 20 мг *ФСЗ добавки 15 до пластмаси* і 20 мг *ФСЗ добавки 08 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять по 10 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру з *гексаном P*. Коли фронт розчинника пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Знову поміщають пластинку в камеру із сумішшю розчинників *метанол P - метиленхлорид P (5:95)*. Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином 40 г/л *кислоти фосфорномолібденової P* у 96 % *спирті P* і нагрівають при температурі 120 °С до появи плям на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину не мають виявлятися плями, крім плями, яка може виявлятися у фронті розчинників після першого проходження розчинників і відповідає олігомерам. Не враховують будь-які плями, відповідні плямам на хроматограмі холостого розчину. На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися дві чітко розділені плями.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод А).** Не більше 0.00025 % (2.5 ppm). 50 мл розчину S3 упарюють до об'єму близько 5 мл на водяній бані і доводять *водою P* до об'єму 20.0 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.5 мл *еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P*.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.02 %. Визначення проводять з 5.0 г випробовуваного матеріалу.

#### 3.1.5. ПОЛІЕТИЛЕН З ДОБАВКАМИ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ І ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліетилен з добавками одержують полімеризацією етилену під тиском в присутності каталізатора або сополімеризацією етилену з не більш ніж 20 % гомологів вищих алкенів (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).

##### ВИРОБНИЦТВО

У полімер вводять певну кількість добавок для оптимізації його хімічних, фізичних і механічних властивостей, з метою забезпечення придатності використання полімеру за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст.

Вони можуть містити не більше трьох антиоксидантів, одну або декілька змащувальних або антиадгезивних речовин, а також титану діоксид як засіб, що надає непрозорості, якщо матеріал має забезпечити захист від світла.

- Бутилгідрокситолуол (добавка 07 до пластмаси) (не більше 0.125 %);
- пентаеритритилтетракіс[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат] (добавка 09 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензил)-*s*-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон (добавка 13 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат (добавка 11 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- етиленбіс[3,3-біс[3-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]бутаноат] (добавка 08 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- діоктадецилдисульфід (добавка 15 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриїл)трисметилен]трифенол (добавка 10 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 2,2'-біс(октадецилокси)-5,5'-спіробі[1,3,2-діоксафосфінан] (добавка 14 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- дидодецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 16 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- діоктадецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 17 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- трис(2,4-ди-*трет*-бутилфеніл)фосфіт (добавка 12 до пластмаси) (не більше 0.3 %).

Сума перелічених вище антиоксидантних добавок не має перевищувати 0.3 %.

- Гідротальцит (не більше 0.5 %);
- алканаміди (не більше 0.5 %);
- алкенаміди (не більше 0.5 %);
- натрію алюмосилікат (не більше 0.5 %);
- кремнію діоксид (не більше 0.5 %);
- натрію бензоат (не більше 0.5 %);
- ефіри або солі жирних кислот (не більше 0.5 %);
- тринатрію фосфат (не більше 0.5 %);
- вазелінове масло (не більше 0.5 %);
- цинку оксид (не більше 0.5 %);
- тальк (не більше 0.5 %);
- магнію оксид (не більше 0.2 %);
- кальцію стеарат або цинку стеарат або їх суміш (не більше 0.5 %);
- титану діоксид (не більше 4 %), тільки для матеріалів, призначених для контейнерів для очних лікарських засобів.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули або після трансформування пластинки різної товщини, або контейнери. Практично не розчинний у воді, етанолі, гексані і метанолі, розчинний у гарячих ароматичних вуглеводнях. Розм'якшується при температурі від 70 °С до 140 °С.

Відносна густина (2.2.5) випробовуваного матеріалу має бути від 0.890 до 0.965.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**А.** До 0.25 г випробовуваного матеріалу додають 10 мл *толуолу Р* і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом близько 15 хв. Декілька крапель одержаного розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник у сушильній шафі при температурі 80 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу повинен мати максимумами, зокрема, за деяких таких хвильових чисел: 2920 см<sup>-1</sup>, 2850 см<sup>-1</sup>, 1465 см<sup>-1</sup>, 1375 см<sup>-1</sup>, 1170 см<sup>-1</sup>, 730 см<sup>-1</sup>, 720 см<sup>-1</sup>; одержаний спектр має відповідати спектру типового зразка. Якщо випробовуваний матеріал має форму пластинок, ідентифікацію можна провести безпосередньо на вирізаному фрагменті пластинки відповідного розміру.

**В.** Випробовуваний матеріал має витримувати додаткові випробування залежно від тих добавок, що входять до складу матеріалу, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**С.** Близько 20 мг випробовуваного матеріалу змішують у платиновому тиглі з 1 г *калію гідросульфату Р*, нагрівають до повного розплавлення і охолоджують. Додають 20 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, обережно нагрівають і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл *кислоти фосфорної Р* і 1 мл *розчину водню пероксиду концентрованого Р*; якщо випробовуваний матеріал містить титану діоксид, з'являється оранжево-жовте забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** Розчин S1 має бути використаний протягом 4 год після приготування. 25 г випробовуваного матеріалу, поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл *води для ін'єкцій Р* і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Частину розчину залишають для проведення випробування на

прозорість і кольоровість. Залишок розчину фільтрують крізь скляний фільтр (16).

**Розчин S2.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 80 мл *толуолу Р* і кип'ячать зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год 30 хв. Охолоджують до температури 60 °С і додають при постійному перемішуванні 120 мл *метанолу Р*. Розчин фільтрують крізь скляний фільтр (16). Колбу і фільтр промивають 25 мл суміші *толуол Р - метанол Р* (40:60), додають їх до фільтрату і доводять тим самим розчинником до об'єму 250 мл. Готують холостий розчин.

**Розчин S3.** 100 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 250 мл *0.1 М розчину кислоти хлористоводневої*, кип'ячать зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год. Охолоджують і декантують розчин.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин S1 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S1 (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S1 додають 0.15 мл *розчину BRP індикатора Р*; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл *0.01 М розчину натрію гідроксиду*. До 100 мл розчину S1 додають 0.2 мл *розчину метилового оранжевого Р*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої*.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S1 в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S1 додають 1 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 20.0 мл *0.002 М розчину калію перманганату*. Кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г *калію йодиду Р* і відразу титрують *0.01 М розчином натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину крохмалю Р*. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 0.5 мл.

**Речовини, розчинні в гексані.** 10 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла із притертою шийкою місткістю 250 мл. Додають 100 мл *гексану Р* і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 4 год при постійному перемішуванні. Охолоджують у льодяній бані і швидко фільтрують крізь скляний фільтр (16), підтримуючи температуру розчину близько 0 °С (час фільтрування має становити менше 5 хв; для прискорення процесу, якщо необхідно, фільтрування проводять під тиском). 20 мл фільтрату поміщають у висушену до постійної маси чашку з боросилікатного скла і упарюють на водяній бані. Залишок сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса сухого

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

залишку має бути в межах 10 % від маси залишку, одержаного для типового зразка, і не має перевищувати 5 %.

**Алюміній, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину алюмінію (200 ppm Al) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 396.15 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 396.25 нм.

Перевіряють відсутність алюмінію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Хром, що екстрагується.** Не більше 0.000005 % (0.05 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину хрому (100 ppm Cr) Р сумішшю кислота хлористоводнева Р - вода Р (2:8).

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 205.55 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 205.50 нм.

Перевіряють відсутність хрому у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Титан, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину титану (100 ppm Ti) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 336.12 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 336.16 нм.

Перевіряють відсутність титану у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Ванадій, що екстрагується.** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину ванадію (1 г/л V) Р сумішшю кислота хлористоводнева Р - вода Р (2:8).

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 292.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 292.35 нм.

Перевіряють відсутність ванадію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину цинку (10 ppm Zn) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Цирконій, що екстрагується.** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину цирконію (1 г/л Zr) Р сумішшю кислота хлористоводнева Р - вода Р (2:8).

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 343.82 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 343.92 нм.

Перевіряють відсутність цирконію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод А).** Не більше 0.00025 % (2.5 ppm). 50 мл розчину S3 упарюють до об'єму близько 5 мл на водяній бані і доводять водою Р до об'єму 20.0 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 5.0 г випробовуваного матеріалу. Це нормування не поширюється на матеріали, які містять титану діоксид як добавку, що надає непрозорості матеріалу.

#### ДОДАТКОВІ ВИПРОБУВАННЯ

*Ці випробування слід проводити, повністю або частково, тільки в тих випадках, коли цього вимагає заявлений склад випробовуваного матеріалу.*

**Фенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин S21.* 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

*Випробовуваний розчин S22.* 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл метиленхлориду Р. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

*З наведених нижче розчинів порівняння готують тільки ті, які необхідні для аналізу фенольних антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу.*

*Розчин порівняння (а).* 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) і 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 60.0 мг ФСЗ добавки 11 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (д).* 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (е).* 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (ф).* 60.0 мг ФСЗ добавки 13 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (г).* 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (н).* 60.0 мг ФСЗ добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішню рівних об'ємів ацетонітрилу Р і тетрагідрофурану Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (і).* 60.0 мг ФСЗ добавки 11 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (j).* 60.0 мг ФСЗ добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду Р. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: одна з трьох таких сумішей:
  - рухома фаза 1: вода Р - ацетонітрил Р (30:70), швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
  - рухома фаза 2: вода Р - тетрагідрофуран Р - ацетонітрил Р (10:30:60), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
  - рухома фаза 3: вода Р - 2-пропанол Р - метанол Р (5:45:50), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків добавки 07 до пластмаси і добавки 08 до пластмаси при використанні рухомої фази 1 має бути не менше 8.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 09 до пластмаси і добавки 10 до пластмаси при використанні рухомої фази 2 має бути не менше 2.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 11 до пластмаси і добавки 12 до пластмаси при використанні рухомої фази 3 має бути не менше 2.0.

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 07 до пластмаси і/або добавку 08 до пластмаси, використовують рухома фаза 1. Хроматографують 20 мкл розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (а) і або 20 мкл розчину порівняння (д) або (е), або по 20 мкл розчинів порівняння (д) і (е).

Якщо випробовуваний матеріал містить один або більше з таких антиоксидантів:

- добавка 09 до пластмаси,
  - добавка 10 до пластмаси,
  - добавка 11 до пластмаси,
  - добавка 12 до пластмаси,
  - добавка 13 до пластмаси,
- використовують рухома фаза 2 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (б) і по 20 мкл розчинів порівняння антиоксидантів з вищенаведеного переліку, що входять до складу випробовуваного матеріалу.

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 11 до пластмаси і/або добавку 12 до пластмаси, використовують рухома фаза 3 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S22, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (с) і або 20 мкл розчину порівняння (і) або (j), або по 20 мкл розчинів порівняння (і) та (j).

Час хроматографування в усіх випадках має бути 30 хв. На хроматограмах випробовуваних розчинів S21 і S22 мають виявлятися тільки піки антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу, і вто-

### 3.1. Матеріали, використані для виробництва контейнерів

ринні піки, які також мають виявлятися на хроматограмах відповідних холостих розчинів.

На хроматограмах випробовуваних розчинів S21 і S22 площі піків не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмах розчинів порівняння (d) - (j).

**Нефенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> P.

*Випробовуваний розчин S23.* 100 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 2 мл метиленхлориду підкисленого P.

*Розчин порівняння (k).* 60 мг ФСЗ добавки 14 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим P до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (l).* 60 мг ФСЗ добавки 15 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим P до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (m).* 60 мг ФСЗ добавки 16 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим P до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (n).* 60 мг ФСЗ добавки 17 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим P до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (o).* 60 мг ФСЗ добавки 16 до пластмаси і 60 мг ФСЗ добавки 17 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом підкисленим P до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 20 мкл випробовуваного розчину S23, 20 мкл розчину порівняння (o) і по 20 мкл розчинів порівняння, що відповідають усім фенольним і нефенольним антиоксидантам, що входять до складу типового зразка випробовуваного матеріалу.

Пластинку поміщають у камеру з гексаном P. Коли фронт розчинника пройде 18 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру з метиленхлоридом P. Коли фронт розчинника пройде 17 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Обприскують розчином йоду спиртовим P і через 10-15 хв переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 будь-які плями не мають бути інтенсивнішими за плями, розташовані на тих же рівнях на хроматограмах розчинів порівняння.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (o) виявляються дві чітко розділені плями.

**Аміди і стеарати.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи дві ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> P.

*Випробовуваний розчин.* Використовують випробовуваний розчин S23, приготований, як зазначено у випробуванні "Нефенольні антиоксиданти".

*Розчин порівняння (p).* 20 мг ФСЗ добавки 19 до пластмаси (кислоти стеаринової) розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (q).* 40 мг ФСЗ добавки 20 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

*Розчин порівняння (r).* 40 мг ФСЗ добавки 21 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

На лінію старту двох хроматографічних пластинок наносять по 10 мкл випробовуваного розчину S23. На першу хроматографічну пластинку наносять 10 мкл розчину порівняння (p); на другу пластинку — по 10 мкл розчинів порівняння (q) і (r).

Першу пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етанол P - триметилпентан P (25:75). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 2 г/л дихлорфеноліндофенолу натрієвої солі P в етанолі P і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С протягом декількох хвилин для посилення інтенсивності плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 пляма, що відповідає добавці 19 до пластмаси, має бути ідентичною за розташуванням ( $R_f$  близько 0.5) і не інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (p).

Другу пластинку поміщають у камеру з гексаном P. Коли фронт розчинника пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру із сумішшю розчинників метанол P - метиленхлорид P (5:95). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 40 г/л кислоти фосфорномолібденової P в етанолі P і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С до появи плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 плями, що відповідають добавці 20 до пластмаси або добавці 21 до пластмаси, мають бути ідентичними за розташуванням ( $R_f$  близько 0.2) і не інтенсивнішими за плями на хроматограмах розчинів порівняння (q) і (r).

#### 3.1.6. ПОЛІПРОПІЛЕН ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ І ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліпропілен складається з гомополімеру пропілену або сополімеру пропілену з не більше 25 % етилену або суміші (сплаву) поліпропілену з не більше 25 % поліетилену. Полімер може містити добавки.

##### ВИРОБНИЦТВО

У полімер вводять певну кількість добавок для оптимізації його хімічних, фізичних і механічних властивостей з метою забезпечення придатності використання полімеру за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст.

Полімери можуть містити не більше трьох антиоксидантів, одну або декілька змащувальних або антиадгезивних речовин, а також титану діоксид як добавку, що надає непрозорості, якщо матеріал має забезпечити захист від світла.

- Бутилгідрокситолуол (добавка 07 до пластмаси) (не більше 0.125 %);
- пентаеритритилтетракіс[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат] (добавка 09 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензил)-s-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон (добавка 13 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат (добавка до пластмаси 11) (не більше 0.3 %);
- етиленбіс[3,3-біс[3-(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]бутаноат] (добавка 08 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- діоктадецилдисульфід (добавка 15 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриїл]трисметилен]трифенол (добавка 10 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- 2,2'-біс(октадецилокси)-5,5'-спіробі[1,3,2-діоксафосфінан] (добавка 14 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- дидодецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 16 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- діоктадецил 3,3'-тіодипропіонат (добавка 17 до пластмаси) (не більше 0.3 %);
- трис(2,4-ди-*трет*-бутилфеніл)фосфіт (добавка 12 до пластмаси) (не більше 0.3 %).

Сума перелічених вище антиоксидантних добавок не має перевищувати 0.3 %.

- Гідротальцит (не більше 0.5 %);
- алканаміди (не більше 0.5 %);
- алканаміди (не більше 0.5 %);

- натрію алюмосилікат (не більше 0.5 %);
- кремнію діоксид (не більше 0.5 %);
- натрію бензоат (не більше 0.5 %);
- ефіри або солі жирних кислот (не більше 0.5 %);
- тринатрію фосфат (не більше 0.5 %);
- вазелінове масло (не більше 0.5 %);
- цинку оксид (не більше 0.5 %);
- тальк (не більше 0.5 %);
- магнію оксид (не більше 0.2 %);
- кальцію стеарат або цинку стеарат або їх суміш (не більше 0.5 %);
- титану діоксид (не більше 4 %), тільки для матеріалів, призначених для контейнерів для очних лікарських засобів.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

##### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули або після трансформування пластинки різної товщини, або контейнери. Практично не розчинні у воді, етанолі, гексані і метанолі, розчинні у гарячих ароматичних вуглеводнях. Розм'якшуються при температурі близько 120 °С.

##### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**А.** До 0.25 г випробовуваного матеріалу додають 10 мл *толуолу Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом близько 15 хв. Декілька крапель одержаного гарячого розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник у сушильній шафі при температурі 80 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу повинен мати певну кількість максимумів, зокрема, при 1375 см<sup>-1</sup>, 1170 см<sup>-1</sup>, 995 см<sup>-1</sup> і 970 см<sup>-1</sup>. Одержаний спектр має відповідати спектру типового зразка. Якщо випробовуваний матеріал має форму пластинок, ідентифікацію можна провести безпосередньо на вирізаному фрагменті пластинки відповідного розміру.

**В.** Випробовуваний матеріал має витримувати додаткові випробування залежно від тих добавок, що входять до складу матеріалу, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**С.** Близько 20 мг випробовуваного матеріалу змішують у платиновому тиглі з 1 г *калію гідросульфату Р*, нагрівають до повного розплавлення і охолоджують. Додають 20 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, обережно нагрівають і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл *кислоти фосфорної Р* і 1 мл *розчину водню пероксиду концентрованого Р*; якщо випробовуваний матеріал містить титану діоксид, з'являється оранжево-жовте забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

**Розчин S1.** Розчин S1 має бути використаний протягом 4 год після приготування. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл води для ін'єкції P і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують. Частину розчину залишають для проведення випробування на прозорість і кольоровість. Залишок розчину фільтрують крізь скляний фільтр (16).

**Розчин S2.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 80 мл толуолу P і кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год 30 хв. Охолоджують до температури 60 °C і додають 120 мл метанолу P при постійному перемішуванні. Розчин фільтрують крізь скляний фільтр (16). Колбу і фільтр промивають 25 мл суміші толуол P - метанол P (40:60), додають їх до фільтрату і доводять тим самим розчинником до об'єму 250.0 мл. Готують холостий розчин.

**Розчин S3.** 100 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 250 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої і кип'ятять зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год. Охолоджують і декантують розчин.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S1 за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S1 додають 0.15 мл розчину BRP індикатора P; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S1 додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого P; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S1 в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S1 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і відразу титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 0.5 мл.

**Речовини, розчинні в гексані.** 10 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного

скла із притертою шийкою місткістю 250 мл. Додають 100 мл гексану P і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год при постійному перемішуванні. Охолоджують у льодяній бані і швидко фільтрують крізь скляний фільтр (16), підтримуючи температуру розчину близько 0 °C (час фільтрування має становити менше 5 хв; для прискорення процесу, якщо необхідно, фільтрування проводять під тиском). 20 мл фільтрату поміщають у висушену до постійної маси чашку з боросилікатного скла і упарюють на водяній бані. Залишок сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 1 год. Маса сухого залишку має бути в межах 10 % від маси залишку, одержаного для типового зразка, і не має перевищувати 5 %.

**Алюміній, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину алюмінію (200 ppm Al) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 396.15 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 396.25 нм.

Перевіряють відсутність алюмінію у використуваній кислоті хлористоводневій.

**Хром, що екстрагується.** Не більше 0.000005 % (0.05 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину хрому (100 ppm Cr) P сумішшю кислота хлористоводнева P - вода P (2:8).

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 205.55 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 205.50 нм.

Перевіряють відсутність хрому у використуваній кислоті хлористоводневій.

**Титан, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину титану (100 ppm Ti) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 336.12 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 336.16 нм.

Перевіряють відсутність титану у використуваній кислоті хлористоводневій.

**Ванадій, що екстрагується.** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). Визначення проводять методом атомно-

емісійної спектрометрії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину ванадію (1 г/л V) P сумішшю кислота хлористоводнева P - вода P (2:8).

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 292.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 292.35 нм.

Перевіряють відсутність ванадію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину цинку (10 ppm Zn) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод A).** Не більше 0.00025 % (2.5 ppm). 50 мл розчину S3 упарюють до об'єму близько 5 мл на водяній бані і доводять водою P до об'єму 20.0 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 5.0 г випробовуваного матеріалу. Це нормування не поширюється на матеріали, що містять титану діоксид як добавку, що надає непрозорості матеріалу.

#### ДОДАТКОВІ ВИПРОБУВАННЯ

Ці випробування слід проводити, повністю або частково, тільки в тих випадках, коли цього вимагає заявлений склад випробовуваного матеріалу.

**Фенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин S21.** 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

**Випробовуваний розчин S22.** 50 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл метиленхлориду P. Холостий розчин готують з холостого розчину, що відповідає розчину S2.

З наведених нижче розчинів порівняння готують тільки ті, які необхідні для аналізу фенольних антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу.

**Розчин порівняння (a).** 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) і 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 60.0 мг ФСЗ добавки 11 до пластмаси і 60.0 мг ФСЗ добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду P. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 25.0 мг ФСЗ добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу) розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (e).** 60.0 мг ФСЗ добавки 08 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (f).** 60.0 мг ФСЗ добавки 13 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (g).** 60.0 мг ФСЗ добавки 09 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (h).** 60.0 мг ФСЗ добавки 10 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу P і тетрагідрофурану P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (i).** 60.0 мг ФСЗ добавки 11 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду P. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом P до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (j).** 60.0 мг ФСЗ добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10.0 мл метиленхлориду P. 2.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом P до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:



### 3.1. Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: одна з трьох таких сумішей:  
рухома фаза 1: *вода Р - ацетонітрил Р* (30:70), швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- рухома фаза 2: *вода Р - тетрагідрофуран Р - ацетонітрил Р* (10:30:60), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- рухома фаза 3: *вода Р - 2-пропанол Р - метанол Р* (5:45:50), швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків добавки 07 до пластмаси і добавки 08 до пластмаси при використанні рухомої фази 1 має бути не менше 8.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 09 до пластмаси і добавки 10 до пластмаси при використанні рухомої фази 2 має бути не менше 2.0;
- коефіцієнт розділення піків добавки 11 до пластмаси і добавки 12 до пластмаси при використанні рухомої фази 3 має бути не менше 2.0.

Якщо випробовуваний матеріал містить добавку 07 до пластмаси і/або добавку 08 до пластмаси, використовують рухома фаза 1. Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (а) і або 20 мкл розчину порівняння (d) або (е), або по 20 мкл розчинів порівняння (d) і (е).

Якщо випробовуваний матеріал містить один або більше з таких антиоксидантів:

- добавка 09 до пластмаси,
- добавка 10 до пластмаси,
- добавка 11 до пластмаси,
- добавка 12 до пластмаси,
- добавка 13 до пластмаси,

використовують рухома фаза 2 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S21, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (b) і по 20 мкл розчинів порівняння антиоксидантів з вищенаведеного переліку, що входять до складу випробовуваного матеріалу.

Якщо випробовуваний матеріал, містить добавку 11 до пластмаси і/або добавку 12 до пластмаси, використовують рухома фаза 3 і хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину S22, 20 мкл відповідного холостого розчину, 20 мкл розчину порівняння (с) і або 20 мкл розчину порівняння (i) або (j), або по 20 мкл розчинів порівняння (i) та (j).

Час хроматографування в усіх випадках має бути 30 хв; на хроматограмах випробовуваних розчинів S21 і S22 мають виявлятися тільки піки антиоксидантів, що входять до складу випробовуваного матеріалу, і вторинні піки, які також мають виявлятися на хроматограмах відповідних холостих розчинів.

На хроматограмах випробовуваних розчинів S21 і S22 площі піків не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмах розчинів порівняння (d) - (j).

**Нефенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> Р*.

*Випробовуваний розчин S23.* 100 мл розчину S2 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 2 мл *метиленхлориду підкисленого Р*.

*Розчин порівняння (к).* 60 мг *ФСЗ добавки 14 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (l).* 60 мг *ФСЗ добавки 15 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (m).* 60 мг *ФСЗ добавки 16 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (n).* 60 мг *ФСЗ добавки 17 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (o).* 60 мг *ФСЗ добавки 16 до пластмаси* і 60 мг *ФСЗ добавки 17 до пластмаси* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом підкисленим Р* до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 20 мкл випробовуваного розчину S23, 20 мкл розчину порівняння (o) і по 20 мкл розчинів порівняння, що відповідають усім фенольним і нефенольним антиоксидантам, які входять до складу типового зразка випробовуваного матеріалу.

Пластинку поміщають у камеру з *гексаном Р*. Коли фронт розчинника пройде 18 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру з *метиленхлоридом Р*. Коли фронт розчинника пройде 17 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Обприскують *розчином йоду спиртовим Р* і через 10-15 хв переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 будь-які плями не мають бути інтенсивнішими за плями, розташовані на тих же рівнях на хроматограмах розчинів порівняння.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (o) виявляються дві чітко розділені плями.

**Аміди і стеарати.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи дві *ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> Р*.

**Випробовуваний розчин.** Використовують випробовуваний розчин S23, приготований, як зазначено у випробуванні "Нефенольні антиоксиданти".

**Розчин порівняння (p).** 20 мг ФСЗ добавки 19 до пластмаси (кислоти стеаринової) розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (q).** 40 мг ФСЗ добавки 20 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Розчин порівняння (r).** 40 мг ФСЗ добавки 21 до пластмаси розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

На лінію старту двох хроматографічних пластинок наносять по 10 мкл випробовуваного розчину S23. На першу хроматографічну пластинку наносять 10 мкл розчину порівняння (p); на другу пластинку — по 10 мкл розчинів порівняння (q) і (r).

Першу пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *етанол Р - триметилпентан Р* (25:75). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 2 г/л *дихлорфеноліндофенолу натрієвої солі Р в етанолі Р* і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С протягом декількох хвилин для посилення інтенсивності плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 пляма, що відповідає добавці 19 до пластмаси, має бути ідентичною за розташуванням ( $R_f$  близько 0.5) і не інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (p).

Другу пластинку поміщають у камеру з *гексаном Р*. Коли фронт розчинника пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру із сумішшю розчинників *метанол Р - метиленхлорид Р* (5:95). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 40 г/л *кислоти фосфорномолібденової Р в етанолі Р* і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С до появи плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину S23 плями, що відповідають добавці 20 до пластмаси або добавці 21 до пластмаси, мають бути ідентичними за розташуванням ( $R_f$  близько 0.2) і не інтенсивнішими за плями на хроматограмах розчинів порівняння (q) і (r).

#### 3.1.7. ПОЛІЕТИЛЕНВІНІЛАЦЕТАТ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ І ТРУБОК ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАГАЛЬНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЖИВЛЕННЯ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліетиленвінілацетат, що відповідає нижченаведеним вимогам, підходить для виготовлення контей-

нерів і трубок для лікарських засобів для загального парентерального живлення.

Поліетиленвінілацетат одержують сополімеризацією сумішей етилену і вінілацетату. Цей сополімер містить певну кількість вінілацетату, не більше 25 % для матеріалу, призначеного для виробництва контейнерів, і не більше 30 % для матеріалу, призначеного для виробництва трубок.

##### ВИРОБНИЦТВО

У полімер вводять певну кількість добавок для оптимізації його хімічних, фізичних і механічних властивостей з метою забезпечення придатності використання полімеру за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст.

Поліетиленвінілацетат може містити не більше трьох з таких антиоксидантів:

- бутилгідрокситолуол (добавка 07 до пластмаси) (не більше 0.125 %);
- пентаеритритилтетракіс[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат] (добавка 09 до пластмаси) (не більше 0.2 %);
- октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат (добавка 11 до пластмаси) (не більше 0.2 %);
- трис(2,4-ди-*трет*-бутилфеніл)фосфіт (добавка 12 до пластмаси) (не більше 0.2 %);
- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриіл)трисметилен]трифенол (добавка 10 до пластмаси) (не більше 0.2 %).

Полімер також може містити:

- олеамід (добавка 20 до пластмаси) (не більше 0.5 %);
- ерукамід (добавка 21 до пластмаси) (не більше 0.5 %);
- кальцію стеарат або цинку стеарат або суміш цих компонентів (не більше 0.5 %);
- кальцію карбонат або калію гідроксид (не більше 0.5 %),
- кремнію діоксид колоїдний (не більше 0.2 %).

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

##### ВЛАСТИВОСТІ

Кульки, гранули або після трансформування напівпрозорі пластинки, або трубки різної товщини, або зразки готових виробів, практично не розчинні у воді, етанолі, метанолі і гексані, який, однак, розчиняє низькомолекулярні полімери, розчинні в гарячих ароматичних вуглеводнях. При спалюванні полум'я забарвлюється в синій колір. Температура розм'якшення випробовуваного матеріалу змінюється залежно від вмісту вінілацетату; вона знижується від близько 100 °С — при вмісті декількох відсотків вінілацетату — до близько 70 °С — при вмісті 30 % вінілацетату.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

До 0.25 г випробовуваного матеріалу додають 10 мл толуолу *P* і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 15 хв. Декілька крапель розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник у сушильній шафі при температурі 80 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу повинен мати максимуми, що відповідають вінілацетату, при 1740 см<sup>-1</sup>, 1375 см<sup>-1</sup>, 1240 см<sup>-1</sup>, 1020 см<sup>-1</sup>, 610 см<sup>-1</sup>, 720 см<sup>-1</sup>, і максимуми, що відповідають етилену, при 2920 см<sup>-1</sup>, 2850 см<sup>-1</sup>, 1470 см<sup>-1</sup>, 1460 см<sup>-1</sup>, 1375 см<sup>-1</sup>, 730 см<sup>-1</sup>, 720 см<sup>-1</sup>. Одержаний спектр має також відповідати спектру типового зразка. Якщо випробовуваний матеріал має форму пластинок, ідентифікацію можна провести безпосередньо на вирізаному фрагменті пластинки відповідного розміру.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

**Розчин S1.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 80 мл толуолу *P* і нагрівають зі зворотним холодильником при постійному перемішуванні протягом 1 год 30 хв. Охолоджують до температури 60 °С і додають при постійному перемішуванні 120 мл метанолу *P*. Фільтрують розчин крізь скляний фільтр (16). Колбу і фільтр промивають 25 мл суміші толуол *P* - метанол *P* (40:60), додають їх до фільтрату і доводять тим самим розчинником до об'єму 250 мл.

**Розчин S2.** Розчин S2 має бути використаний протягом 4 год після приготування. 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл води для ін'єкцій *P* і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують. Частина розчину залишають для проведення випробування на прозорість і кольоровість. Залишок розчину фільтрують крізь скляний фільтр (16).

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S2 додають 0.15 мл розчину BRP індикатора *P*; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S2 додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого *P*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S2 в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S2 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 20.0 мл 0.002 *M* розчину калію перманганату. Кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду *P* і відразу титрують 0.01 *M* розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю *P*. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 0.5 мл.

**Аміди і стеаринова кислота.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи дві ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

**Випробовуваний розчин.** 100 мл розчину S1 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 2 мл метиленхлориду підкисленого *P*.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ добавки 19 до пластмаси (кислоти стеаринової) розчиняють у 10 мл метиленхлориду *P*.

**Розчин порівняння (b).** 40 мг ФСЗ добавки 20 до пластмаси розчиняють у 10 мл метиленхлориду *P*. 1 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 5 мл.

**Розчин порівняння (с).** 40 мг ФСЗ добавки 21 до пластмаси розчиняють у 10 мл метиленхлориду *P*. 1 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 5 мл.

На лінію старту двох хроматографічних пластинок наносять по 10 мкл кожного розчину.

Першу пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етанол *P* - триметилпентан *P* (25:75). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 2 г/л дихлорфеноліндофенолу натрієвої солі *P* в етанолі *P* і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С протягом декількох хвилин для посилення інтенсивності плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає добавці 19 до пластмаси, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (а).

Другу пластинку поміщають у камеру з гексаном *P*. Коли фронт розчинника пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і знову поміщають у камеру із сумішшю розчинників метанол *P* - метиленхлорид *P* (5:95). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать на повітрі. Обприскують розчином 40 г/л кислоти фосфорномолібденової *P* в етанолі *P* і нагрівають у сушильній шафі при температурі 120 °С до появи плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину плями, що відповідають добавці 21 до пластмаси або добавці 20 до пластмаси, не мають бути інтенсивнішими за плями на хроматограмах розчинів порівняння (b) і (с), відповідно.

**Фенольні антиоксиданти.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин (а).** 50 мл розчину S1 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р*.

**Випробовуваний розчин (б).** 50 мл розчину S1 упарюють насухо у вакуумі при температурі 45 °С. Залишок розчиняють у 5.0 мл *метиленхлориду Р*.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг *ФСЗ* добавки 07 до пластмаси (бутилгідрокситолуолу), 40 мг *ФСЗ* добавки 10 до пластмаси, 40 мг *ФСЗ* добавки 09 до пластмаси і 40 мг *ФСЗ* добавки 11 до пластмаси розчиняють у 10 мл суміші рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р*. 2 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів *ацетонітрилу Р* і *тетрагідрофурану Р* до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 40 мг *ФСЗ* добавки 11 до пластмаси і 40 мг *ФСЗ* добавки 12 до пластмаси розчиняють у 10 мл *метиленхлориду Р*. 2 мл одержаного розчину доводять *метиленхлоридом Р* до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза одна з двох таких сумішей:  
рухома фаза 1: *вода Р* - *тетрагідрофуран Р* - *ацетонітрил Р* (10:30:60);  
рухома фаза 2: *вода Р* - *2-пропанол Р* - *метанол Р* (5:45:50);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Використовуючи рухома фаза 1, хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину (а) і 20 мкл розчину порівняння (а). На хроматограмі випробовуваного розчину (а) мають виявлятися тільки основні піки, що відповідають пікам на хроматограмі розчину порівняння (а) з часом утримування більше 2 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) площі піків не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння (а), крім останнього піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо при використанні рухомої фази 1 виконуються такі умови:

- число теоретичних тарілок, розраховане за піком добавки 07 до пластмаси, має бути не менше 2500;
- коефіцієнт розділення піків добавки 09 до пластмаси і добавки 10 до пластмаси має бути не менше 2.0.

Якщо на хроматограмі випробовуваного розчину (а) виявляється пік з таким самим часом утримування, як і останній пік на хроматограмі розчину порівняння (а), використовують рухома фаза 2.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину (б) і 20 мкл розчину порівняння (б). На хроматограмі випробовуваного розчину (б) мають виявлятися тільки основні піки, що відповідають пікам на хрома-

тограмі розчину порівняння (б) з часом утримування більше 3 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (б) площі піків не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння (б).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків добавки 11 до пластмаси і добавки 12 до пластмаси становить не менше 2.0.

**Речовини, розчинні в гексані.** 5 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 50 мл *гексану Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 4 год, при постійному перемішуванні. Охолоджують у льодяній бані; має утворитися гель.

До скляного фільтра (16), спорядженого пристроєм, що забезпечує фільтрацію під тиском, приєднують охолоджувальну оболонку, заповнену льодяною водою, і охолоджують фільтр протягом 15 хв. Вміст конічної колби фільтрують крізь охолоджений фільтр під тиском 27 кПа, не промиваючи осад; час фільтрації не має перевищувати 5 хв. 20 мл фільтрату упарюють насухо на водяній бані і сушать при температурі 100 °С протягом 1 год. Маса одержаного залишку не має перевищувати 40 мг (2 %) для сополімеру, що використовується для виробництва контейнерів, і не має перевищувати 0.1 г (5 %) для сополімеру, що використовується для виробництва трубок.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.2 %. Визначення проводять з 5.0 г випробовуваного матеріалу.

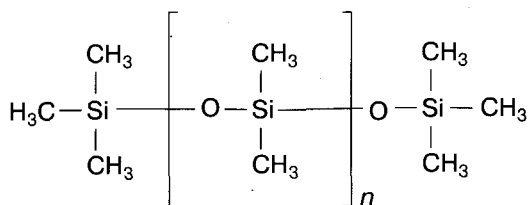
#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Від 0.250 г до 1.000 г випробовуваного матеріалу, відповідно до вмісту вінілацетату в сополімері, поміщають у конічну колбу з притертою шийкою місткістю 300 мл з магнітною мішалкою. Додають 40 мл *ксилолу Р*. Кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 4 год. Охолоджують при безперервному перемішуванні до початку утворення осаду і повільно додають 25.0 мл *розчину калію гідроксиду спиртового Р1*. Знову кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3 год. Охолоджують при постійному перемішуванні, промивають холодильник 50 мл *води Р* і додають у колбу 30.0 мл *0.05 М розчину кислоти сірчаної*. Вміст колби переносять в лабораторну склянку місткістю 400 мл. Колбу обполіскують двома порціями по 50 мл розчину 200 г/л *натрію сульфату безводного Р* і трьома порціями по 20 мл *води Р* та додають змиви в ту ж лабораторну склянку. Титрують надлишок сірчаної кислоти *0.1 М розчином натрію гідроксиду* потенціометрично (2.2.20).

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл *0.05 М розчину кислоти сірчаної* відповідає 8.609 мг вінілацетату.

#### 3.1.8. СИЛІКОНОВЕ МАСЛО, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ ЯК ЗМАЩУВАЛЬНА ДОБАВКА



#### ОПИС

Силіконове масло, що використовується як змащувальна добавка, являє собою полідиметилсилоксан, одержаний гідролізом і поліконденсацією дихлордиметилсилану і хлортриметилсилану. Існують різні сорти силіконового масла, які характеризуються числом, що визначає величину його номінальної в'язкості і яке наводять після найменування.

Ступінь полімеризації силіконових масел, які використовують як змащувальні добавки ( $n =$  від 400 до 1200), має бути таким, щоб їх кінематична в'язкість знаходилась у номінальних межах від  $1000 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$  до  $30000 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ .

#### ВЛАСТИВОСТІ

Прозорі, безбарвні рідини різної в'язкості практично не розчинні у воді і метанолі, змішуються з етилацетатом, метилетилкетонем і толуолом, дуже мало розчинні в етанолі.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Випробовуваний матеріал має відповідати вимогам щодо кінематичної в'язкості при температурі  $25^\circ\text{C}$ , зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) випробовуваного матеріалу має відповідати спектру ФСЗ силіконового масла. Область спектра від  $850 \text{ см}^{-1}$  до  $750 \text{ см}^{-1}$  не беруть до уваги, оскільки в ній можуть виявлятися незначні відмінності, зумовлені ступенем полімеризації.

**С.**  $0.5 \text{ г}$  випробовуваного матеріалу поміщають у пробірку і нагрівають над невеликим полум'ям до появи білої пари. Пробірку перевертають над другою пробіркою, що містить  $1 \text{ мл}$  розчину  $1 \text{ г/л}$  хромотропової кислоти натрієвої солі  $P$  у кислоті сірчаній  $P$ , таким чином, щоб пара досягла розчину. Другу пробірку струшують протягом близько  $10 \text{ с}$  і нагрівають на водяній бані протягом  $5 \text{ хв}$ ; з'являється фіолетове забарвлення.

**Д.** Сульфатна зола (2.4.14), одержана в платиновому тиглі з  $50 \text{ мг}$  випробовуваного матеріалу, має являти собою білий порошок, що дає реакцію на силікати (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність.** До  $2.0 \text{ г}$  випробовуваного матеріалу додають  $25 \text{ мл}$  суміші рівних об'ємів етанолу  $P$  і ефіру  $P$ , додають  $0.2 \text{ мл}$  розчину бромтимолового синього  $P1$  і збовтують; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше  $0.15 \text{ мл}$   $0.01 \text{ M}$  розчину натрію гідроксиду.

**В'язкість (2.2.10).** Динамічну в'язкість визначають при температурі  $25^\circ\text{C}$ . Кінематичну в'язкість розраховують, використовуючи відносну густину, що дорівнює  $0.97$ . Кінематична в'язкість має бути не менше  $95\%$  і не більше  $105\%$  від номінальної в'язкості, зазначеної на етикетці.

**Мінеральні масла.**  $2 \text{ мл}$  випробовуваного матеріалу поміщають у пробірку і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі  $365 \text{ нм}$ ; флуоресценція випробовуваного матеріалу має бути не інтенсивнішою за флуоресценцію розчину, що містить  $0.1 \text{ ppm}$  хініну сульфату  $P$  в  $0.005 \text{ M}$  розчині кислоти сірчаній, при випробуванні за тих же умов.

**Феніловані сполуки.** Показник заломлення (2.2.6) має бути не більше  $1.410$ .

**Важкі метали.** Не більше  $0.0005\%$  ( $5 \text{ ppm}$ ).  $1.0 \text{ г}$  випробовуваного матеріалу змішують з метиленхлоридом  $P$  і доводять тим самим розчинником до об'єму  $20 \text{ мл}$ . Додають  $1.0 \text{ мл}$  свіжоприготованого розчину  $0.02 \text{ г/л}$  дитизону  $P$  у метиленхлориді  $P$ ,  $0.5 \text{ мл}$  води  $P$  і  $0.5 \text{ мл}$  суміші розчин аміаку розведений  $P2$  - розчин  $2 \text{ г/л}$  гідроксиламіну гідрохлориду  $P$  (1:9).

Одночасно з випробовуваним розчином готують еталон. До  $20 \text{ мл}$  метиленхлориду  $P$  додають  $1.0 \text{ мл}$  свіжоприготованого розчину  $0.02 \text{ г/л}$  дитизону  $P$  у метиленхлориді  $P$ ,  $0.5 \text{ мл}$  еталонного розчину свинцю ( $10 \text{ ppm}$   $Pb$ )  $P$  і  $0.5 \text{ мл}$  суміші розчин аміаку розведений  $P2$  - розчин  $2 \text{ г/л}$  гідроксиламіну гідрохлориду  $P$  (1:9).

Одержаний розчин відразу енергійно струшують протягом  $1 \text{ хв}$ . Червоне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

**Леткі речовини.** Не більше  $2.0\%$ . Визначення проводять із  $2.00 \text{ г}$  випробовуваного матеріалу при нагріванні в печі при температурі  $150^\circ\text{C}$  протягом  $24 \text{ год}$ . Випробування проводять, використовуючи чашку діаметром  $60 \text{ мм}$  і завглибшки  $10 \text{ мм}$ .

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають номінальну в'язкість у вигляді числа, наведеного після назви продукту. На етикетці також зазначають, що вміст слід використовувати як змащувальну добавку.

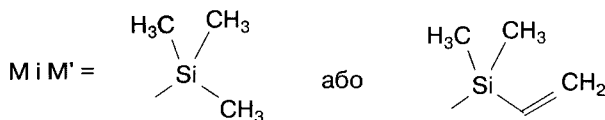
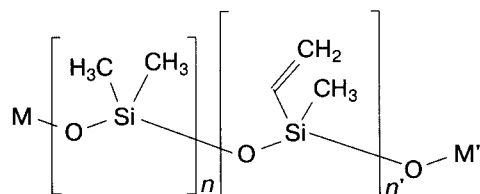
#### 3.1.9. СИЛІКОНОВІ ЕЛАСТОМЕРИ ДЛЯ ЗАКУПОРЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ І ТРУБОК

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Для виготовлення закупорювальних засобів і трубок підходящим є силіконовий еластомер, що відповідає нижченаведеним вимогам.

Силіконовий еластомер одержують поперечним зшиванням лінійного полісилоксану, що складається, в основному, з диметилсилокси-ланок з невеликими кількостями метилвінілсилокси-груп; кінці ланцюгів блоковані триметилсилокси- або диметилвінілсилокси-групами.

Загальна формула полісилоксану:



Поперечне зшивання здійснюється в гарячому стані або з використанням:

- 2,4-дихлорбензоїлпероксиду для екструдованих продуктів,
- 2,4-дихлорбензоїлпероксиду або дикумилпероксиду, або *OO*-(1,1-диметилетил) *O*-ізопропіл монопероксикарбонату, або 2,5-біс[(1,1-диметилетил)діокси]-2,5-диметилгексану для формованих продуктів,

або

- гідросилуванням -SiH груп полісилоксану, використовуючи як каталізатор платину.

У всіх випадках використовують відповідні добавки, такі, як кремнію діоксид, і деколи невеликі кількості органосиліконових добавок ( $\alpha$ ,  $\omega$ -дигідроксиполідиметилсилоксан).

##### ВЛАСТИВОСТІ

Прозорий або напівпрозорий матеріал, практично не розчинний в органічних розчинниках, деякі з котрих, наприклад, циклогексан, гексан і метиленхлорид, викликають зворотне набухання матеріалу.

##### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрачервоний спектр випробовуваного матеріалу (2.2.24), записаний за методикою багаторазового відбиття для твердих речовин, має відповідати спектру ФСЗ силіконового еластомеру.

**В.** 1.0 г випробовуваного матеріалу поміщують у пробірку і нагрівають над невеликим полум'ям до появи білої пари. Пробірку перевертають над другою пробіркою, що містить 1 мл розчину 1 г/л *хромotropo-вої кислоти натрієвої солі Р* у *кислоті сірчаній Р*, таким чином, щоб пара досягла розчину. Другу пробірку струшують протягом близько 10 с і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв; з'являється фіолетове забарвлення.

**С.** 50 мг залишку після спалювання дають реакцію на силікати (2.3.1).

##### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщують у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 500 мл *води Р* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Охолоджують і декантують.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S додають 0.15 мл *розчину бромтимолового синього Р1*; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 2.5 мл 0.01 М *розчину натрію гідроксиду*. До 100 мл розчину S додають 0.2 мл *розчину метилового оранжевого Р*; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої*.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 1.05 до 1.25. Визначення проводять, використовуючи густиномір з *етанолом Р* як рідиною занурення.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S додають 1 мл *кислоти сірчаній розведеної Р*, 20.0 мл 0.002 М *розчину калію перманганату* і витримують протягом 15 хв. Додають 1 г *калію йодиду Р* і відразу титрують 0.01 М *розчином натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину крохмалю Р*. Паралельно проводять контрольний дослід із використанням 20 мл *води Р* замість розчину S. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 1.0 мл.

**Речовини, розчинні в гексані.** 25 мл розчину, одержаного при випробуванні "Феніловані сполуки", упарюють у скляній випарювальній чашці на водяній бані і сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса одержаного залишку не має перевищувати 15 мг (3 %).

**Феніловані сполуки.** 2.0 г випробовуваного матеріалу поміщують у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою і додають 100 мл *гексану Р*. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год. Охолоджують, потім швидко фільтрують крізь скляний фільтр (16) у посудину з пробкою, яка щільно закривається.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

Одержаний фільтрат відразу закривають для запобігання випаровування.

Оптична густина одержаного фільтрату (2.2.25), виміряна в області від 250 нм до 340 нм, не має перевищувати 0.4.

**Мінеральні масла.** 2 г випробовуваного матеріалу поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, що містить 30 мл суміші розчин аміаку Р - піридин Р (5:95), і витримують при частому струшуванні протягом 2 год. Одержаний розчин піридину декантують і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм; флуоресценція одержаного розчину має бути не інтенсивнішою за флуоресценцію розчину, що містить 1 ppm хініну сульфату Р у 0.005 М розчині кислоти сірчаної, при випробуванні за тих же умов.

**Леткі речовини.** Зважують 10.0 г випробовуваного матеріалу, попередньо витриманого в ексікаторі протягом 48 год над кальцію хлоридом безводним Р, нагрівають у сушильній шафі при температурі 200 °С протягом 4 год, охолоджують в ексікаторі і знову зважують. Для силіконового еластомеру, приготованого із використанням пероксидів, вміст летких речовин не має перевищувати 0.5 %. Для силіконового еластомеру, приготованого із використанням платини, вміст летких речовин не має перевищувати 2.0 %.

*Силіконовий еластомер, одержаний із використанням пероксидів, має витримувати таке додаткове випробування.*

**Залишкові пероксиди.** Не більше 0.08 %, у перерахунку на дихлорбензоїлу пероксид. 5 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 150 мл метиленхлориду Р, закривають колбу і перемішують за допомогою механічної мішалки протягом 16 год. Потім швидко фільтрують, збираючи фільтрат у колбу з притертою шийкою. Заміщають повітря в колбі азотом, вільним від кисню, Р, додають 1 мл розчину 200 г/л натрію йодиду Р у кислоті оцтової безводній Р, закривають колбу, ретельно струшують і витримують у захищеному від світла місці протягом 30 хв. Додають 50 мл води Р і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю Р. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

*Силіконовий еластомер, одержаний із використанням платини, має витримувати таке додаткове випробування.*

**Платина.** Не більше 0.003 % (30 ppm) 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі, поступово підіймаючи температуру, до одержання білого залишку. Залишок переносять у графітовий тигель. У кварцовий тигель додають 10 мл свіжоприготованої суміші кислота азотна Р - кислота хлористоводнева Р (1:3), нагрівають на водяній бані протягом 1 - 2 хв і переносять у графітовий тигель. Додають 5 мг калію хлориду Р і 5 мл кислоти фтористоводневої Р і упарюють насухо на водяній бані. Додають 5 мл кислоти фтори-

стоводневої Р і знову упарюють насухо; повторюють цю операцію двічі. Одержаний залишок розчиняють у 5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої при нагріванні на водяній бані і охолоджують. Одержаний розчин додають до 1 мл розчину 250 г/л олова(II) хлориду Р у 1 М розчині кислоти хлористоводневої, промивають графітовий тигель декількома мілілітрами 1 М розчину кислоти хлористоводневої, приєднуючи їх до того самого розчину, і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 10.0 мл. Паралельно готують еталон: до 1 мл розчину 250 г/л олова(II) хлориду у 1 М розчині кислоти хлористоводневої додають 1.0 мл еталонного розчину платини (30 ppm Pt) Р і доводять об'єм розчину 1 М розчином кислоти хлористоводневої до 10.0 мл.

Забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають, що матеріал приготовлений із використанням пероксидів або платини.

#### 3.1.10. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ НЕПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ НЕІН'ЄКЦІЙНИХ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду, що відповідають вимогам нижченаведених специфікацій, використовують для виготовлення контейнерів для неін'єкційних водних розчинів. Вони також можуть бути використані для твердих форм для орального застосування. У деяких випадках, коли проведені спеціальні дослідження на сумісність контейнера і його вмісту, ці матеріали можуть бути підходящі для виготовлення контейнерів для супозиторіїв. Вони складаються з одного або більше полівінілхлориду/полівінілацетату або суміші полівінілхлориду і полівінілацетату або полівінілхлориду.

Вони містять не більше 0.0001 % (1 ppm) вінілхлориду.

Вміст полівінілхлориду, розрахований з вмісту хлору, не менше 80 %.

Вони можуть містити не більше 15 % сополімерів на основі акрилової і/або метакрилової кислот і/або їх ефірів, і/або на основі стиролу і/або бутадієну.

#### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). Даний метод одержання має бути валідований для доведення відповідності продукту вимогам такого випробування.

**Вінілхлорид.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи *efir P* як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мкл *efiru P* вводять у 20.0 мл *диметилацетаміду P* за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Розчин розводять *диметилацетамідом P* у 1000 разів безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г випробовуваного матеріалу помішають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

**Основний розчин вінілхлориду.** *Готують у витяжній шафі.* 50.0 мл *диметилацетаміду P* поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним *вінілхлоридом P*, залишають газ у контакті зі шприцом протягом близько 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного *вінілхлориду P*. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно вводять одержані 25 мл вінілхлориду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити близько 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить близько 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

**Еталонний розчин вінілхлориду.** До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми *диметилацетаміду P*.

**Розчини порівняння.** 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю 50 мл. Флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду, відповідно. Одержані таким чином шість розчинів містять, відповідно, 0 мкг, близько 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3 мм, заповнена *діатомітом силанізованим для газової хроматографії P*, з нанесеними 5 % (м/м) *диметилстеариламідом P* і 5 % (м/м) *макроголом 400 P*;
- газ-носієм азот для *хроматографії P*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $45^\circ\text{C}$ ;

- температура блока вводу проб 100 °C;
- температура детектора 150 °C.

Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона. Розраховують вміст вінілхлориду.

#### Добавки

Для одержання необхідних механічних характеристик і характеристик стабільності матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити:

- не більше 8 % епоксидованої соєвої олії з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6;
- не більше 1.5 % кальцієвої солі або цинкових солей аліфатичних жирних кислот, що містять більше семи атомів вуглецю, або не більше 1.5 % суміші цих речовин;
- не більше 1.5 % вазелінового масла;
- не більше 1.5 % восків;
- не більше 2 % гідрогенізованих олій або ефірів аліфатичних жирних кислот;
- не більше 1.5 % ефірів макроголу;
- не більше 1.5 % сорбіту;
- не більше 1 % 2,4-динонілфенілфосфіту або ди(4-нонілфеніл)фосфіту або трис(нонілфеніл)фосфіту.

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити стабілізатори однієї з таких груп:

- не більше 0.25 % олова у вигляді ди(ізооктил)2,2'-[(діоктилстаннілен)біс(тіо)]діацетату, що містить близько 27 % три(ізооктил)2,2',2''-[(монооктилстаннілідін)трис(тіо)]триацетату;
- не більше 0.25 % олова у вигляді суміші, що містить не більше 76 % ди(ізооктил)2,2'-[(диметилстаннілен)біс(тіо)]діацетату і не більше 85 % три(ізооктил)2,2',2''-[(мометилстаннілідін)трис(тіо)]триацетату, (ізооктил — наприклад, 2-етилгексил);
- не більше 1 % 1-фенілейкозан-1,3-діон(бензоїлстеароїлметану) або 2-(4-додецилфеніл)індолу або дидодецил 1,4-дигідропіридин-2,6-диметил-3,5-дикарбоксилату або 1 % суміші двох з цих речовин.

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити барвник або пігмент і містити добавку титану діоксиду для забезпечення непрозорості матеріалу.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули, пластинки різної товщини або зразки, відібрані з готових об'єктів; не розчинні у воді і етанолі, розчинні в тетрагідрофурані, мало розчинні в метиленхлориді. При спалюванні полум'я забарвлюється в оранжево-жовтий колір з зеленою облямівкою з виділенням густого чорного диму.



#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Залишок А, одержаний при приготуванні розчину S2, як зазначено у розділі "Випробування на чистоту", розчиняють у 5 мл *тетрагідрофурану Р*. Декілька крапель одержаного розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник насухо у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку повинен мати максими, при 2975 см<sup>-1</sup>, 2910 см<sup>-1</sup>, 2865 см<sup>-1</sup>, 1430 см<sup>-1</sup>, 1330 см<sup>-1</sup>, 1255 см<sup>-1</sup>, 690 см<sup>-1</sup>, 615 см<sup>-1</sup>. Одержаний спектр має також відповідати спектру типового зразка.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 500 мл *води Р* і закривають шийку колби алюмінієвою фольгою або лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають одержану суміш у автоклаві при температурі (121±2) °С протягом 20 хв, після чого охолоджують і осаджують тверду фазу.

**Розчин S2.** 5.0 г випробовуваного матеріалу розчиняють у 80 мл *тетрагідрофурану Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. Якщо необхідно, фільтрують (розчин може залишатися каламутним). 20 мл одержаного розчину розводять 70 мл 96 % *спирту Р*, додаючи його краплями при легкому струшуванні. Охолоджують у льоду протягом 1 год. Потім фільтрують або центрифугують (залишок А). Залишок А промивають 96 % *спиртом Р*, додають його до фільтрату або надосадової рідини і доводять 96 % *спиртом Р* до об'єму 100 мл.

**Розчин S3.** 5 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 100 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 год. Потім охолоджують і осаджують тверду фазу.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин S1 за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину S1 (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Оптична густина розчину S1 (2.2.25).** 100 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл *гексану Р*. Якщо необхідно, фільтрують крізь фільтр, попередньо промитий *гексаном Р*. Оптична густина одержаного фільтрату в області від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.25.

**Оптична густина розчину S2 (2.2.25).** Оптична густина розчину S2 в області від 250 нм до 330 нм не має перевищувати 0.2 для матеріалів, стабілізованих оловом, або 0.4 - для інших матеріалів.

**Барій, що екстрагується.** Не більше 0.0002 % (2 ppm).

Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.1 ppm барію, готують розведенням еталонного розчину барію (50 ppm Ba) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

Інтенсивність емісії випробовуваного розчину за довжини хвилі 455.40 нм не має перевищувати інтенсивність емісії розчину порівняння.

**Кадмій, що екстрагується.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують розчин S3.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.03 ppm кадмію, готують розведенням еталонного розчину кадмію (0.1 % Cd) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Перевіряють відсутність кадмію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

Поглинання випробовуваного розчину за довжини хвилі 228.8 нм не має перевищувати поглинання розчину порівняння.

**Матеріали, стабілізовані оловом.** Не більше 0.25 %. До 0.10 мл розчину S2 у пробірці додають 0.05 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої, 0.5 мл розчину калію йодиду Р і 5 мл 96 % *спирту Р*, ретельно перемішують і залишають на 5 хв. До одержаного розчину додають 9 мл *води Р* і 0.1 мл розчину 5 г/л *натрію сульфїту Р* і ретельно перемішують. Додають 1.5 мл розчину дитизону Р, свіжорозведеного у 100 разів *метиленхлоридом Р*, струшують протягом 15 с і залишають на 2 хв. Паралельно готують розчин порівняння, використовуючи 0.1 мл еталонного розчину олова.

Будь-яке фіолетове забарвлення одержаного нижнього шару розчину S2 має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння. Зеленовато-синє забарвлення розчину дитизону в присутності олова переходить у рожеве.

**Основний розчин олова.** 81 мг ФСЗ добавки 23 до пластмаси розчиняють у *тетрагідрофурані Р* у мірній колбі місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину *тетрагідрофураном Р* до 100 мл.

**Еталонний розчин олова.** 20 мл основного розчину олова доводять 96 % *спиртом Р* у мірній колбі місткістю 100 мл до позначки.

**Матеріали, не стабілізовані оловом.** Не більше 0.0025 % (25 ppm). До 5 мл розчину S2 в пробірці додають 0.05 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0.5 мл

розчину калію йодиду *P*. Ретельно перемішують і залишають на 5 хв. До одержаного розчину додають 9 мл води *P* і 0.1 мл розчину 5 г/л натрію сульфату *P* і ретельно перемішують. Якщо одержаний розчин не безбарвний, додають розчин натрію сульфату порціями по 0.05 мл до знебарвлення. Потім додають 1.5 мл розчину дитизону *P*, свіжорозведеного у 100 разів метиленхлоридом *P*, струшують протягом 15 с і залишають на 2 хв. Паралельно готують розчин порівняння, використовуючи 0.05 мл еталонного розчину олова.

Будь-яке фіолетове забарвлення одержаного нижнього шару розчину *S2* має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину *S3* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.01 % (100 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод І).

**Випробовуваний розчин.** Розчин *S3* розводять водою *P* в 10 разів.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.50 ppm цинку, готують розведенням еталонного розчину цинку (5 мг/мл *Zn*) *P* 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

Поглинання випробовуваного розчину за довжини хвилі 214.0 нм не має перевищувати поглинання розчину порівняння.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.0 г випробовуваного матеріалу. Для матеріалів, що містять титану діоксид як добавку, що надає непрозорості, вміст сульфатної золи не має перевищувати 4.0 %.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом спалювання у колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання розчиняють у 20 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду. До одержаного розчину додають 2.5 мл кислоти азотної *P*, 10.0 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату, 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2*, 1 мл дибутилфталату *P*. Титрують 0.05 *M* розчином амонію тіоціанату до появи червонувато-жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.

#### 3.1.11. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ НЕПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

##### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для твердих лікарських форм для орального застосування використовують для виготовлення пластинок або контейнерів.

Вони складаються з одного або більше полівінілхлориду/полівінілацетату або суміші полівінілхлориду і полівінілацетату, або полівінілхлориду.

Вони містять не більше 0.0001 % (1 ppm) вінілхлориду.

Вміст полівінілхлориду, розрахований з вмісту хлору, не менше 80 %.

Вони можуть містити не більше 15 % сополімерів на основі акрилової і/або метакрилової кислот і/або їх ефірів, і/або на основі стиролу, і/або бутадієну.

##### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). Даний метод одержання має бути валідований для доведення відповідності продукту вимогам такого випробування.

**Вінілхлорид.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи ефір *P* як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мкл ефіру *P* уводять у 20.0 мл диметилацетаміду *P* за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Розчин розводять диметилацетамідом *P* у 1000 разів безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають у водяну баню при температурі (60±1) °C і витримують протягом 2 год.

**Основний розчин вінілхлориду.** Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду *P* поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом *P*, залишають газ у контакті із шприцом протягом близько 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду *P*. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

25 мл. Повільно вводять одержані 25 мл вінілхлориду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити близько 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить близько 1.2 мкг вінілхлориду). Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

*Еталонний розчин вінілхлориду.* До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми диметилацетаміду Р.

*Розчини порівняння.* 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю по 50 мл. Флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою мікрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду, відповідно. Одержані таким чином шість розчинів містять, відповідно, 0 мкг, близько 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії Р, з нанесеними 5 % (м/м) диметилстеариламідом Р і 5 % (м/м) макрогіолом 400 Р;
- газ-носієм азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $45^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ .

Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона. Розраховують вміст вінілхлориду.

#### Добавки

Для одержання необхідних механічних характеристик і характеристик стабільності матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити:

- не більше 2 % епоксидованої соєвої олії з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6 для матеріалів, стабілізованих оловом;
- не більше 3 % епоксидованої соєвої олії з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6 для матеріалів, не стабілізованих оловом;
- не більше 1.5 % кальцієвих, магнієвих або цинкових солей аліфатичних жирних кислот, що містять більше семи атомів вуглецю, або не більше 1.5 % суміші цих речовин;
- не більше 4 % восків;
- не більше 1.5 % вазелінового масла;
- не більше 2 % гідрогенізованих олій або ефірів аліфатичних жирних кислот;
- не більше 4 % сумарного вмісту трьох наведених вище змащувальних добавок;
- не більше 1.5 % ефірів макроголу;

- не більше 1.5 % сорбіту;
- не більше 1 % 2,4-динонілфенілфосфіту або ди(4-нонілфеніл)фосфіту або трис(нонілфеніл)фосфіту;
- не більше 1 % кальцію карбонату;
- не більше 1 % кремнію діоксиду.

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити стабілізатори однієї з наступних груп:

- не більше 0.25 % олова у вигляді ди(ізооктил)2,2'-[[діоктилстаннілен]біс(тіо)]діацетату, що містить близько 27 % три(ізооктил)2,2',2''-[(монооктилстаннілідін)трис(тіо)]триацетату;
- не більше 0.25 % олова у вигляді суміші, що містить не більше 76 % ди(ізооктил)2,2'-[(диметилстаннілен)біс(тіо)]діацетату і не більше 85 % три(ізооктил)2,2',2''-[(мометилстаннілідін)трис(тіо)]триацетату, (ізооктил — наприклад, 2-етилгексил);
- не більше 1 % 1-фенілейкозан-1,3-діону(бензоїл-стеароїлметану).

Матеріали на основі непластифікованого полівінілхлориду можуть містити барвник або пігмент і містити добавку титану діоксиду для забезпечення непрозорості матеріалу.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули, пластинки різної товщини або зразки, відібрані з готових об'єктів; не розчинні у воді і етанолі, розчинні у тетрагідрофурані, мало розчинні у метиленхлориді. При спалюванні полум'я забарвлюється в оранжево-жовтий колір з зеленою облямівкою з виділенням густого чорного диму.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Залишок А, одержаний при приготуванні розчину S2, як зазначено у розділі "Випробування на чистоту", розчиняють у 5 мл тетрагідрофурану Р. Декілька крапель одержаного розчину поміщають на диск натрію хлориду і упарюють розчинник насухо у сушильній шафі при температурі від  $100^\circ\text{C}$  до  $105^\circ\text{C}$ . Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку повинен мати максими, при  $2975\text{ см}^{-1}$ ,  $2910\text{ см}^{-1}$ ,  $2865\text{ см}^{-1}$ ,  $1430\text{ см}^{-1}$ ,  $1330\text{ см}^{-1}$ ,  $1255\text{ см}^{-1}$ ,  $690\text{ см}^{-1}$ ,  $615\text{ см}^{-1}$ . Одержаний спектр має також відповідати спектру типового зразка.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.

**Розчин S1.** 25 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла, додають 500 мл води Р і закривають шийку колби алюмінієвою фольгою або лабораторною склянкою з боросилікатного скла.

Нагрівають у автоклаві при температурі  $(121 \pm 2)^\circ\text{C}$  протягом 20 хв, після чого охолоджують і осаджують тверду фазу.

**Розчин S2.** 5.0 г випробовуваного матеріалу розчиняють у 80 мл *тетрагідрофурану P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. Якщо необхідно, фільтрують (розчин може залишатися каламутним). 20 мл одержаного розчину розводять 70 мл 96 % спирту *P*, додаючи його краплями при легкому струшуванні. Охолоджують у льоду протягом 1 год. Потім фільтрують або центрифугують (залишок А). Залишок А промивають 96 % спиртом *P*, додають його до фільтрату або надосадової рідини і доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 100 мл.

**Розчин S3.** 5 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилкатного скла з притертою шийкою, додають 100 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 год. Потім охолоджують і осаджують тверду фазу.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин S1 за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину S1 (2.2.2, метод II).** Розчин S1 має бути безбарвним.

**Оптична густина розчину S1 (2.2.25).** 100 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл *гексану P*. Якщо необхідно, фільтрують крізь фільтр, попередньо промитий *гексаном P*. Оптична густина одержаного фільтрату в області від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.3.

**Оптична густина розчину S2 (2.2.25).** Оптична густина розчину S2 для зразка матеріалу, що не містить 1-фенілейкозан-1,3-діон, в області від 250 нм до 330 нм не має перевищувати 0.5. Для зразка матеріалу, що містить 1-фенілейкозан-1,3-діон, оптична густина розчину S2, розведеного у 10 разів 96 % спиртом *P*, в області від 250 нм до 330 нм не має перевищувати 0.4.

**Матеріали, стабілізовані оловом.** Не більше 0.25 %. До 0.10 мл розчину S2 в пробірці додають 0.05 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої, 0.5 мл розчину калію йодиду *P* і 5 мл 96 % спирту *P*, ретельно перемішують і залишають на 5 хв. До одержаного розчину додають 9 мл води *P* і 0.1 мл розчину 5 г/л натрію сульфату *P* і ретельно перемішують. До одержаного розчину додають 1.5 мл розчину дитизону *P*, свіжорозведеного у 100 разів метиленхлоридом *P*, струшують протягом 15 с і залишають на 2 хв. Паралельно готують розчин порівняння, використовуючи 0.1 мл еталонного розчину олова.

Будь-яке фіолетове забарвлення нижнього шару одержаного розчину S2 має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння. Зеленовато-синє забарвлення розчину дитизону в присутності олова переходить у рожеве.

**Основний розчин олова.** 81 мг ФСЗ добавки 23 до пластмаси розчиняють у *тетрагідрофурані P* у мірній колбі місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину *тетрагідрофураном P* до 100 мл.

**Еталонний розчин олова.** 20 мл основного розчину олова доводять 96 % спиртом *P* у мірній колбі місткістю 100 мл до позначки.

**Матеріали, не стабілізовані оловом.** Не більше 0.0025 % (25 ppm). До 5 мл розчину S2 в пробірці додають 0.05 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0.5 мл розчину калію йодиду *P*. Ретельно перемішують і залишають на 5 хв. До одержаного розчину додають 9 мл води *P* і 0.1 мл розчину 5 г/л натрію сульфату *P* і ретельно перемішують. Якщо одержаний розчин не безбарвний, додають розчин натрію сульфату порціями по 0.05 мл до знебарвлення. Потім додають 1.5 мл розчину дитизону *P*, свіжорозведеного у 100 разів метиленхлоридом *P*, струшують протягом 15 с і залишають на 2 хв. Паралельно готують розчин порівняння, використовуючи 0.05 мл еталонного розчину олова.

Будь-яке фіолетове забарвлення нижнього шару одержаного розчину S2 має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S3 мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) *P*.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.01 % (100 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S3 розводять водою *P* у 10 разів.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.50 ppm цинку, готують розведенням еталонного розчину цинку (5 мг/мл Zn) *P* 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

Поглинання випробовуваного розчину за довжини хвилі 214.0 нм не має перевищувати поглинання розчину порівняння.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 1.0 г випробовуваного матеріалу. Для матеріалів, що містять титану діоксид як добавку, що надає непрозорості, вміст сульфатної золи не має перевищувати 4.0 %.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом спалювання у колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання розчиняють у 20 мл 1 М розчину натрію гідроксиду. До одержаного розчину додають 2.5 мл кислоти азотної *P*, 10.0 мл 0.1 М розчину срібла нітрату, 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2*, 1 мл дибутилфталату *P*. Титрують 0.05 М розчином амонію тіоціанату до появи червонувато-жовтого забарвлення.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

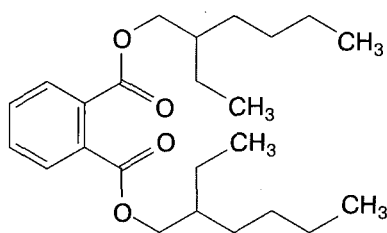
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.

#### 3.1.13. ДОБАВКИ ДО ПЛАСТМАСИ

Номенклатура зазначена відповідно до правил IUPAC. Синоніми, позначені жирним шрифтом, відповідають назвам, наведеним у тексті Розділу 3. Наведені також синоніми, що відповідають правилам текстів "Chemical Abstracts".

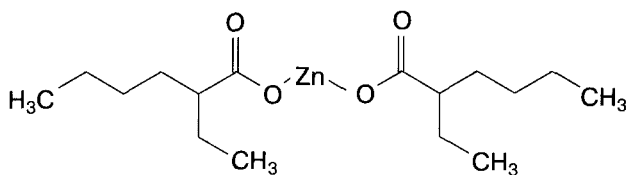
**Добавка 01.** C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>. [117-81-7]. PM RN 74640.



(2*RS*)-2-етилгексилбензол-1,2-дикарбоксилат

синоніми: — **ди(2-етилгексил)фталат**,  
— 1,2-бензолдикарбонової кислоти  
біс(2-етилгексил) ефір.

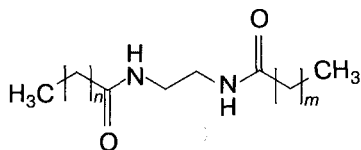
**Добавка 02.** C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Zn. [136-53-8]. PM RN 54120.



цинку (2*RS*)-2-етилгексаноат

синоніми: — **цинку октаноат**,  
— 2-етилгексанової кислоти цинкова  
сіль (2:1),  
— цинку 2-етилкапроат.

**Добавка 03.** [05518-18-3]/[00110-30-5]. PM RN 53440/  
53520.



*N,N'*-етилендіалканамід (*n* і *m* = 14 або 16)

синоніми: — ***N,N'*-діацилетилендіаміни**,  
— *N,N'*-діацилетилендіамін (у дано-  
му контексті "ацил" означає, зокрема,  
пальмітоїл і стеароїл).

**Добавка 04.** [8013-07-8]. PM RN 88640.

епоксидована соєва олія

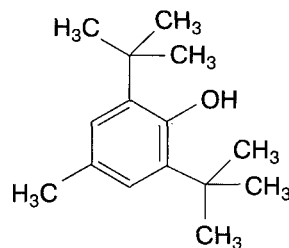
**Добавка 05.** [8016-11-3]. PM RN 64240.

епоксидована льняна олія

**Добавка 06.** [57455-37-5](TSCA)/[101357-30-6]  
(EINECS)/Пігмент синій 29 (CI 77007)

ультрамарин синій

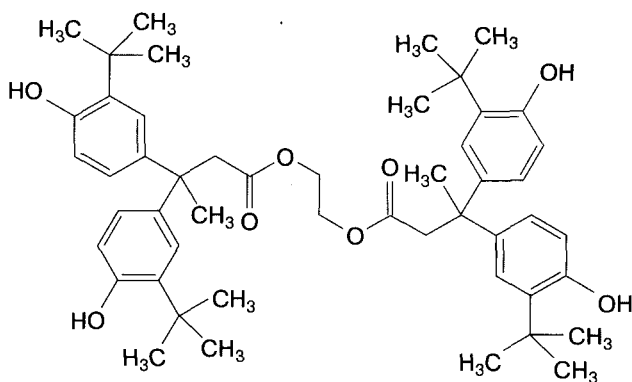
**Добавка 07.** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O. [128-37-01]. PM RN 46640.



2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-метилфенол

синоніми: — **бутилгідрокситолуол**,  
— 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-метил-  
фенол,  
— 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол.

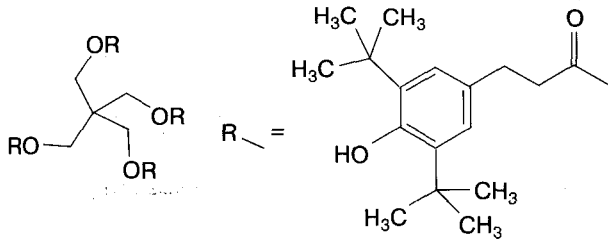
**Добавка 08.** C<sub>50</sub>H<sub>66</sub>O<sub>8</sub>. [32509-66-3]. PM RN 53670.



етиленбіс[3,3-біс[3-(1,1-диметилетил)-4-гідрокси-  
феніл]бутаноат]

синоніми: — **етиленбіс[3,3-біс[3-(1,1-диметил-  
етил)-4-гідроксифеніл]бутаноат]**,  
— 3,3-біс[3-(1,1-диметилетил)-4-  
гідроксифеніл] бутанової кислоти  
1,2-етандіоловий ефір,  
— етиленбіс[3,3-біс(3-*трет*-бутил-4-  
гідроксифеніл)бутират].

**Добавка 09.** C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub>. [6683-19-8]. PM RN 71680.



метантетрилтетраметилтетраakis[3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]пропаноат]

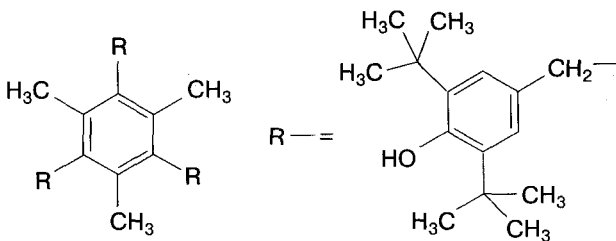
синоніми: — пентаеритритилтетраakis[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат],

— 2,2-біс[[[3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]пропаноїл]окси]метил]пропан-1,3-дііл 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]пропаноат,

— бензолпропанової кислоти 3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідрокси-2,2-біс(гідроксиметил)пропан-1,3-діолу ефір (4:1),

— 2,2-біс(гідроксиметил)пропан-1,3-діолтетраakis[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат].

Добавка 10.  $C_{54}H_{78}O_3$ . [1709-70-2]. PM RN 95200.



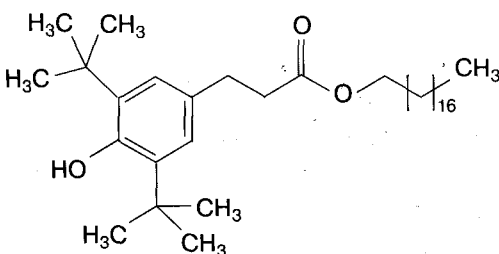
4,4',4''-[(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триїл)трис(метилен)]трис[2,6-біс(1,1-диметилетил)фенол]

синоніми: — 2,2',2'',6,6',6''-гекса-*трет*-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриїл)трисметилен]трифенол,

— 1,3,5-трис[3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензил]-2,4,6-триметилбензол,

— 4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриїл)трис(метилен)]трис[2,6-біс(1,1-диметилетил)фенолу].

Добавка 11.  $C_{35}H_{62}O_3$ . [2082-79-3]. PM RN 68320.

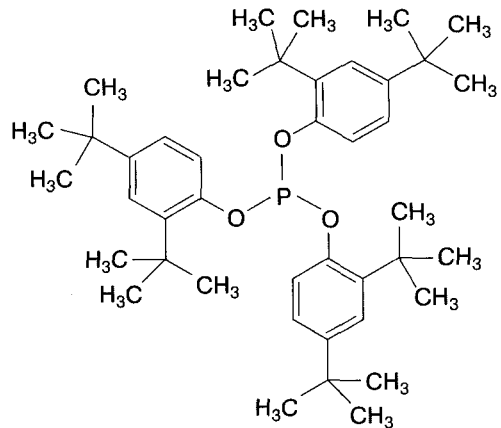


октадецил 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]пропаноат

синоніми: — октадецил 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіонат,

— 3-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]пропанової кислоти октадециловий ефір.

Добавка 12.  $C_{42}H_{63}O_3P$ . [31570-04-4]. PM RN 74240.



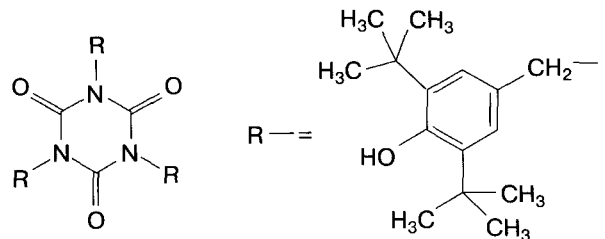
трис[2,4-біс(1,1-диметилетил)феніл]фосфіт

синоніми: — трис(2,4-ди-*трет*-бутилфеніл)фосфіт,

— 2,4-біс(1,1-диметилетил)фенолу фосфіт (3:1),

— 2,4-біс(1,1-диметилетил)феніл, фосфіт.

Добавка 13.  $C_{48}H_{69}N_3O_6$ . [27676-62-6]. PM RN 95360.

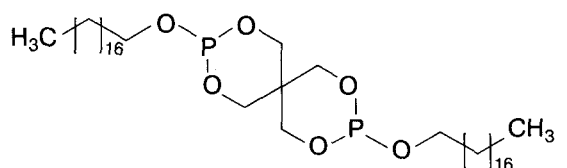


1,3,5-трис[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксибензил]-1,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон

синоніми: — 1,3,5-трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензил)-*s*-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон,

— 1,3,5-триазин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон, 1,3,5-трис[[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]метил]-.

Добавка 14.  $C_{41}H_{82}O_6P_2$ . [3806-34-6]. PM RN 50080.

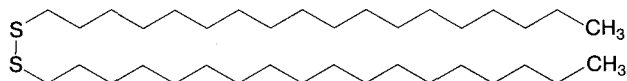


### 3.1. Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів

3,9-біс(октадецилокси)-2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфаспіро[5.5]ундекан

синоніми: — 2,2'-біс(октадецилокси)-5,5'-спіро-  
би[1,3,2-діоксафосфінан],  
— 2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфас-  
піро[5.5]ундекан, 3,9-біс(октаде-  
цилокси)-.

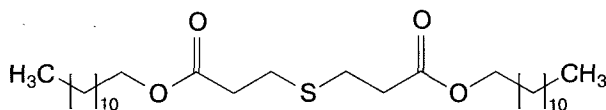
Добавка 15. C<sub>36</sub>H<sub>74</sub>S<sub>2</sub>. [2500-88-1]. PM RN 49840.



1,1'-дисульфандіілдіоктадекан

синоніми: — діоктадецилдисульфід,  
— 1,1'-дитіо-октадекан.

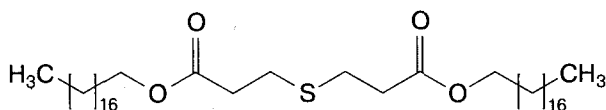
Добавка 16. C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>S. [123-28-4]. PM RN 93120.



дидодецил 3,3'-сульфандіілдипропаноат

синоніми: — дидодецил 3,3'-тіодипропіонат,  
— дидодецил 3,3'-сульфандіілдипро-  
паноат,  
— 3,3'-тіобіс пропанової кислоти до-  
дециловий діефір,  
— лаурилтіодипропіонат.

Добавка 17. C<sub>42</sub>H<sub>82</sub>O<sub>4</sub>S. [693-36-7]. PM RN 93280.

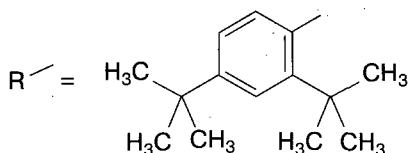


діоктадецил 3,3'-сульфандіілдипропаноат

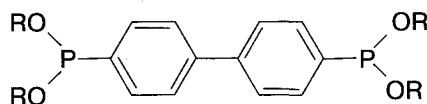
синоніми: — діоктадецил 3,3'-тіодипропіонат,  
— діоктадецил 3,3'-сульфандіілдипро-  
паноат,  
— 3,3'-тіобіс пропанової кислоти ок-  
тадециловий діефір,  
— стеарилтіодипропіонат.

Добавка 18. [119345-01-6]. PM RN 92560.

Суміш семи продуктів, відповідних продукту реакції  
ди-*трет*-бутилфосфоніту з біфосфору трихлоридом,  
продуктам реакції з біфенілом і 2,4-біс(1,1-диметил-  
етил)фенолом:

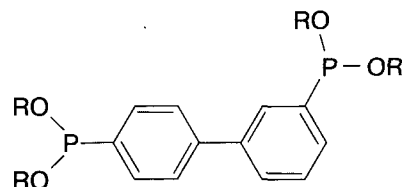


компонент I



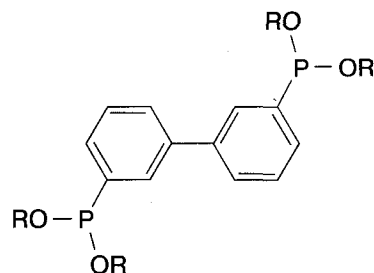
2,4-біс(1,1-диметилетил)фенілбіфеніл-4,4'-діілдифос-  
фоніт

компонент II



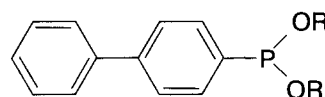
2,4-біс(1,1-диметилетил)фенілбіфеніл-3,4'-діілдифос-  
фоніт

компонент III



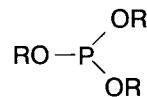
2,4-біс(1,1-диметилетил)фенілбіфеніл-3,3'-діілдифос-  
фоніт

компонент IV



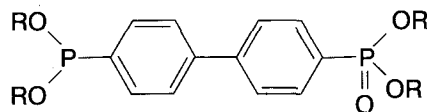
2,4-біс(1,1-диметилетил)фенілбіфеніл-4-ілфосфоніт

компонент V



2,4-біс(1,1-диметилетил)фенілфосфіт

компонент VI

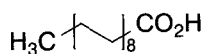


2,4-біс(1,1-диметилетил)феніл 4'-[біс[2,4-біс(1,1-ди-  
метилетил)фенокси] фосфаніл]біфеніл-4-ілфосфонат

компонент VII

R-OH: 2,4-біс(1,1-диметилетил)фенол.

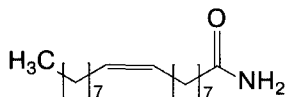
Добавка 19.  $C_{18}H_{36}O_2$ . [57-11-4]. PM RN 24550.



октадеканова кислота

синоніми: — стеаринова кислота,  
— октадеканова кислота.

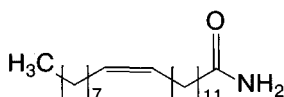
Добавка 20.  $C_{18}H_{35}NO$ . [301-02-0]. PM RN 68960.



(Z)-октадец-9-енамід

синоніми: — олеамід,  
— 9-октадеценамід, (Z)-,  
— 9-цис-олеамід.

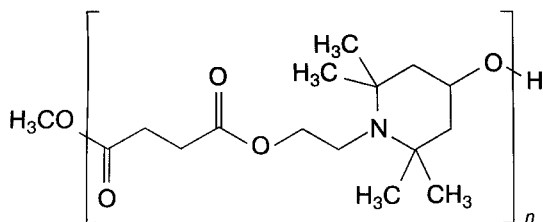
Добавка 21.  $C_{22}H_{43}NO$ . [112-84-5]. PM RN 52720.



(Z)-докоц-13-енамід

синоніми: — ерукамід,  
— 13-докоценамід, (Z)-,  
— 13-цис-докоценамід.

Добавка 22. [65447-77-0]. PM RN 60800.



сополімер диметилбутандіоату і 1-(2-гідроксиетил)-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-4-ол

синоніми: — сополімер диметилсукцинату і (4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)етанол.

### 3.1.14. МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду містять не менше 55 % високомолекулярного полімеру — полівінілхлориду, одержаного полімеризацією вінілхлориду, і різні добавки.

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенного введення характеризуються їх природою і співвідношенням речовин, які використовують при їх виробництві.

#### ВИРОБНИЦТВО

Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду одержують методами полімеризації, що гарантують залишковий вміст вінілхлориду менше 0.0001 % (1 ppm). Даний метод одержання має бути валідований для доведення відповідності продукту вимогам такого випробування.

**Вінілхлорид.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи ефір Р як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мкл ефіру Р уводять у 20.0 мл диметилацетаміду Р за допомогою мікрошприца, занурюючи кінчик голки в розчинник. Розчин розводять в 1000 разів диметилацетамідом Р безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г випробовуваного матеріалу поміщають у флакон місткістю 50 мл і додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту. Флакон герметично закривають пробкою. Струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакон поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ C$  і витримують протягом 2 год.

**Основний розчин вінілхлориду.** Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду Р поміщають у флакон місткістю 50 мл, герметично закривають пробкою і зважують з точністю до 0.1 мг. Наповнюють поліетиленовий або поліпропіленовий шприц місткістю 50 мл газоподібним вінілхлоридом Р, залишають газ у контакті зі шприцом протягом близько 3 хв, спорожняють шприц і знову наповнюють 50 мл газоподібного вінілхлориду Р. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно уводять одержані 25 мл вінілхлориду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою. Знову зважують флакон; збільшення маси має становити близько 60 мг (1 мкл одержаного розчину містить близько 1.2 мкг вінілхлориду).



### 3.1. Матеріали, використані для виробництва контейнерів

Залишають на 2 год. Основний розчин зберігають у холодильнику.

**Еталонний розчин вінілхлориду.** До 1 об'єму основного розчину вінілхлориду додають 3 об'єми *диметилацетаміду Р*.

**Розчини порівняння.** 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у кожний з шести флаконів місткістю 50 мл. Флакони герметично закривають пробками. У п'ять флаконів вводять за допомогою шприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл і 10 мкл еталонного розчину вінілхлориду, відповідно. Одержані таким чином шість розчинів містять, відповідно, 0 мкг, близько 0.3 мкг, 0.6 мкг, 0.9 мкг, 1.5 мкг і 3 мкг вінілхлориду. Флакони струшують, уникаючи контакту між пробкою і рідиною. Флакони поміщають у водяну баню при температурі  $(60 \pm 1)^\circ\text{C}$  і витримують протягом 2 год.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3 мм, заповнена *діатомитом силанізованим для газової хроматографії Р*, з нанесеними 5 % (м/м) *диметилстеариламідом Р* і 5 % (м/м) *макроголом 400 Р*;
- газ-носіє азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $45^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ .

Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона. Розраховують вміст вінілхлориду.

#### Добавки

У полімери вводять певну кількість добавок для оптимізації їх хімічних, фізичних і механічних властивостей з метою забезпечення придатності використання полімерів за призначенням. Добавки вибирають з нижченаведеного переліку, у якому для кожної добавки зазначено гранично допустимий вміст:

- не більше 40 % ди(2-етилгексил)фталату (добавка 01 до пластмаси);
- не більше 1 % цинку октаноату (цинку 2-етилгексаноату) (добавка 02 до пластмаси);
- не більше 1 % кальцію стеарату або цинку стеарату або 1 % суміші цих компонентів;
- не більше 1 % *N,N'*-діацетилендіамінів (добавка 03 до пластмаси);
- не більше 10 % однієї з наступних епоксидованих олій або 10 % суміші обох компонентів:
  - епоксидованої соєвої олії (добавка 04 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі від 6 % до 8 % і йодним числом не більше 6,
  - епоксидованої льняної олії (добавка 05 до пластмаси) з вмістом кисню в епоксидній групі не більше 10 % і йодним числом не більше 7.

При додаванні забарвлюючих речовин використовують ультрамарин синій.

Можуть бути додані інші неорганічні пігменти за умови, що компетентний уповноважений орган урахує

доведену безпеку матеріалу при введенні таких добавок.

У полімері можуть виявлятися дуже низькі кількості антиоксидантів, доданих до вінілхлоридного мономеру.

Постачальник матеріалу повинен бути здатним довести, що кількісний і якісний склад типового зразка є задовільним для кожної виробничої серії.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Порошок, кульки, гранули безбарвні або блідо-жовті або після трансформування напівпрозорі пластинки різної товщини зі слабким запахом. При спалюванні виділяється густий чорний дим.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

До 2.0 г випробовуваного матеріалу додають 200 мл *ефіру, вільного від пероксидів, Р* і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 8 год. Розділяють залишок В і розчин А фільтруванням.

Розчин А упарюють насухо при зниженому тиску у водяній бані при температурі  $30^\circ\text{C}$ . Одержаний залишок розчиняють у 10 мл *толуолу Р* (розчин А1). Залишок В розчиняють у 60 мл *етиленхлориду Р*, нагріваючи на водяній бані зі зворотним холодильником, і фільтрують. Одержаний розчин додають краплями і при енергійному струшуванні до 600 мл *гептану Р*, нагрітого майже до кипіння. Коагулят В1 і органічний розчин розділяють гарячим фільтруванням. Останній охолоджують; відділяють осад В2, що утворюється, і фільтрують крізь скляний фільтр (40).

А. Коагулят В1 розчиняють у 30 мл *тетрагідрофурану Р* і додають невеликими порціями при струшуванні 40 мл *етанолу Р*. Осад В3 відділяють фільтруванням і висушують у *вакуумі* при температурі не більше  $50^\circ\text{C}$  над *фосфору(V) оксидом Р*. Декілька міліграмів осаду В3 розчиняють у 1 мл *тетрагідрофурану Р*, поміщають декілька крапель одержаного розчину на диск натрію хлориду і упарюють насухо у сушильній шафі при температурі від  $100^\circ\text{C}$  до  $105^\circ\text{C}$ . Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку має відповідати спектру *ФСЗ полівінілхлориду*.

В. Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку С, одержаного при випробуванні "Добавки 01, 04 і 05 до пластмаси", має відповідати спектру *ФСЗ добавки 01 до пластмаси*.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 5.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу для спалювання, додають 30 мл *кислоти сірчаної Р* і нагрівають до одержання чорної сиропо-

подібної маси. Охолоджують і обережно додають 10 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р. Обережно нагрівають. Охолоджують і додають 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р; повторюють по чергово випарювання і додавання розчину водню пероксиду до одержання безбарвної рідини. Зменшують об'єм розчину близько до 10 мл, охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 50.0 мл.

**Розчин S2.** 25 г випробовуваного матеріалу помішають у колбу з боросилікатного скла. Додають 500 мл води для ін'єкцій Р і закривають шийку колби алюмінієвою фольгою або лабораторною склянкою з боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві при температурі  $(121 \pm 2)$  °С протягом 20 хв, охолоджують і декантують розчин. Доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій Р до 500 мл.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин S2 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину S2 додають 0.15 мл розчину BRP індикатора Р; забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 1.5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. До 100 мл розчину S2 додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого Р; забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** 100.0 мл розчину S2 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5.0 мл гексану Р. Оптична густина одержаного розчину в області від 250 нм до 310 нм не має перевищувати 0.25.

**Речовини, що відновлюють.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S2. До 20.0 мл розчину S2 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р і 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду Р і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю Р. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20 мл води для ін'єкцій Р. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Аміни ароматичні первинні.** Не більше 0.002 % (20 ppm). До 2.5 мл розчину А1, одержаного при випробуванні "Ідентифікація", додають 6 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої. Інтенсивно струшують і видаляють верхній шар. До водного шару додають 0.4 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л натрію нітриту Р. Перемішують і залишають на 1 хв. Додають 0.8 мл розчину 25 г/л амонію сульфамату Р, залишають на 1 хв і додають 2 мл розчину 5 г/л нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р. Через 30 хв будь-яке забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно до випробовуваного розчину із використанням суміші 1 мл розчину 0.01 г/л нафтиламіну Р у

0.1 М розчині кислоти хлористоводневої, 5 мл води Р і 4 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої замість водного шару.

**Добавки 01, 04 і 05 до пластмаси.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинку із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> Р (товщина 1 мм).

**Розчини порівняння.** Готують розчини 0.1 мг/мл ФСЗ добавки 01 до пластмаси, ФСЗ добавки 04 до пластмаси і ФСЗ добавки 05 до пластмаси, відповідно, у толуолі Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять у вигляді смуги розміром 30 мм x 3 мм 0.5 мл розчину А1, одержаного при випробуванні "Ідентифікація", і по 5 мкл кожного з розчинів порівняння. Пластинку поміщають у камеру з толуолом Р. Коли фронт розчинника пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, ретельно сушать на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і визначають положення зони, що відповідає добавці 01 до пластмаси ( $R_f$  близько 0.4). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні, і збовтують з 40 мл ефіру Р протягом 1 хв. Фільтрують, промивають двома порціями ефіру Р по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Маса залишку С не має перевищувати 40 мг.

Пластинку витримують у парі йоду протягом 5 хв. Переглядають хроматограму і визначають положення зони, що відповідає добавкам 04 і 05 до пластмаси ( $R_f = 0$ ). Збирають ділянку силікагелю, що відповідає цій зоні. Аналогічним чином збирають відповідну ділянку силікагелю як холостий зразок. Збовтують окремо обидва зразки протягом 15 хв з 40 мл метанолу Р. Фільтрують, промивають двома порціями метанолу Р по 10 мл кожна, додають їх до фільтрату і упарюють насухо. Різниця маси залишків не має перевищувати 10 мг.

**Добавка 03 до пластмаси.** Осад В2, одержаний при випробуванні "Ідентифікація", і що знаходиться на скляному фільтрі (40), промивають етанолом Р. Фільтр висушують до постійної маси над фосфору(V) оксидом Р і зважують. Маса залишку не має перевищувати 20 мг.

Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку має відповідати спектру ФСЗ добавки 03 до пластмаси.

**Барій.** Не більше 0.0005 % (5 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.0 г випробовуваного матеріалу спалюють у кварцовому тиглі. Залишок розчиняють у 10 мл кислоти хлористоводневої Р і упарюють на водяній бані насухо. Залишок розчиняють у 20 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 0.25 ppm барію, готують розведенням еталонного розчину барію (50 ppm Ва) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

Перевіряють відсутність барію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Кадмій.** Не більше 0.00006 % (0.6 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 мл розчину S1 упарюють насухо. Залишок розчиняють у 5 мл розчину 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої P, фільтрують і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину кадмію (0.1 % Cd) P розчином 1 % (об/об) кислоти хлористоводневої P.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 228.8 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим кадмієвим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність кадмію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Кальцій.** Не більше 0.07 %. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Використовують випробовуваний розчин, приготований для визначення барію.

**Розчин порівняння.** Розчин, що містить 50.0 ppm кальцію, готують розведенням еталонного розчину кальцію (400 ppm Ca) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 315.89 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 315.60 нм.

Перевіряють відсутність кальцію у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Олово.** Не більше 0.002 % (20 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1 розводять водою P в 10 разів безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння.** 2 мл еталонного розчину олова (5 ppm Sn) P поміщають у колбу місткістю 50 мл, що містить 5 мл розчину 20 % (об/об) кислоти сірчаної P, і доводять водою P до об'єму 50 мл безпосередньо перед використанням.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 189.99 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 190.10 нм.

Перевіряють відсутність олова у використовуваній кислоті сірчаній.

**Цинк.** Не більше 0.2 %. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1 розводять 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої в 100 разів.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного

розчину цинку (100 ppm Zn) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваній кислоті хлористоводневій.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 10 мл розчину S1 додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну P, потім розчин натрію гідроксиду концентрований P до появи білого-рожевого забарвлення і доводять водою P до об'єму 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P.

**Речовини, що екстрагуються водою.** 50 мл розчину S2 упарюють на водяній бані насухо і висушують залишок у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C до постійної маси. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води для ін'єкції P. Маса сухого залишку не має перевищувати 7.5 мг (0.3 %) з урахуванням контрольного дослідження.

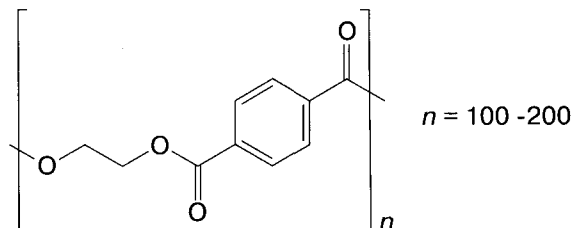
#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом спалювання у колбі з киснем (2.5.10), використовуючи 50.0 мг випробовуваного матеріалу. Продукти спалювання розчиняють у 20 мл 1 M розчину натрію гідроксиду. До одержаного розчину додають 2.5 мл кислоти азотної P, 10.0 мл 0.1 M розчину срібла нітрату, 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату P2, 1 мл дибутилфталату P. Титрують 0.05 M розчином амонію тіоціанату до появи червонувато-жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 M розчину срібла нітрату відповідає 6.25 мг полівінілхлориду.

#### 3.1.15. ПОЛІЕТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ НЕПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



#### ВИЗНАЧЕННЯ

Поліетилентерефталат одержують полімеризацією кислоти терефталевої або диметилтерефталату з ети-

ленгліколем. Для полімеризації можуть бути використані кислота ізофталева, диметилізофталат, 1,4-біс(гідроксиметил)циклогексан (циклогексан-1,4-диметанол) або діетиленгліколь. Він може містити не більше 0.5 % кремнію діоксиду або силікатів і барвник, дозволений до застосування компетентним уповноваженим органом.

#### ВИРОБНИЦТВО

Метод одержання має бути валідований для доведення того, що залишковий вміст ацетальдегіду в гранулах не перевищує 0.001 % (10 ppm).

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозорі або каламутні гранули.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, 96 % спирті *P* і метиленхлориді *P*. Гідролізується сильними основами.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 0.10 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою. Додають 25 мл розчину 200 г/л калію гідроксиду *P* у розчинну 50 % (об/об) етанолу *P*. Кип'ятять із зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Якщо необхідно, фільтрують. 1.0 мл фільтрату доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Ультрафіолетовий спектр (2.2.25) одержаного розчину в області від 210 нм до 330 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 240 нм.

**B.** 0.05 г випробовуваного матеріалу розчиняють у 2 мл 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу *P*. Декілька крапель розчину наносять на скляну пластинку, що знаходиться на водяній бані, у витяжній шафі для одержання плівки розміром близько 15 мм x 15 мм. Після випарювання розчинника плівку видаляють, використовуючи потік води і скребок. Сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °C до 105 °C протягом від 1 до 2 год. Інфрачервоний спектр (2.2.24) залишку повинен мати максимуми, зокрема, при 1725 см<sup>-1</sup>, 1410 см<sup>-1</sup>, 1265 см<sup>-1</sup>, 1120 см<sup>-1</sup>, 1100 см<sup>-1</sup>, 1020 см<sup>-1</sup>, 875 см<sup>-1</sup>, 725 см<sup>-1</sup>. Одержаний спектр має також відповідати спектру типового зразка.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

*Зразки випробовуваного матеріалу, якщо необхідно, розрізають на частки з розміром сторони не більше 1 см.*

**Розчин S1.** 10.0 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 200 мл води *P* і нагрівають при температурі 50 °C протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Розчин *S1* використовують протягом 4 год після приготування.

**Розчин S2.** 10 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 100 мл 96 % спирту *P* і нагрівають при температурі 50 °C протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Розчин *S2* використовують протягом 4 год після приготування.

**Розчин S3.** 20 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 50 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої і нагрівають при температурі 50 °C протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Розчин *S3* використовують протягом 4 год після приготування.

**Розчин S4.** 20 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 50 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду і нагрівають при температурі 50 °C протягом 5 год. Охолоджують і декантують розчин. Розчин *S4* використовують протягом 4 год після приготування.

**Прозорість розчину S1 (2.2.1).** Розчин *S1* має бути прозорим.

**Прозорість розчину S2 (2.2.1).** Розчин *S2* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину S2 (2.2.2, метод II).** Розчин *S2* має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 50 мл розчину *S1* додають 0.15 мл розчину *BRP* індикатора *P*; розчин забарвлюється у жовтий колір. Забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду. До 50 мл розчину *S1* додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого *P*; розчин забарвлюється у жовтий колір. Забарвлення розчину має змінитися від жовтого до оранжевого при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина розчину S1 (2.2.25).** Оптична густина розчину *S1* в області від 220 нм до 340 нм не має перевищувати 0.2. Для забарвленого поліетилентерефталату оптична густина розчину *S1* в області від 400 нм до 800 нм не має перевищувати 0.05.

**Оптична густина розчину S2 (2.2.25).** Оптична густина розчину *S2* в області від 400 нм до 800 нм не має перевищувати 0.05.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину *S1* додають 2 мл 0.5 *M* розчину кислоти сірчаної і 20.0 мл 0.002 *M* розчину калію перманганату, кип'ятять протягом 3 хв і відразу охолоджують до навколишньої температури. Додають 1 г калію йодиду *P*, як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю *P* і відразу титрують 0.01 *M* розчином натрію тіосульфату. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 0.5 мл.

**Речовини, розчинні в діоксани.** Не більше 3 %. 2 г випробовуваного матеріалу поміщають у колбу з боросилікатного скла з притертою шийкою, додають 20 мл

### 3.1. Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів

**діоксану Р** і кип'ятять зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 2 год. 10 мл одержаного розчину упарюють на водяній бані насухо і сушать залишок при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса одержаного залишку не має перевищувати 30 мг.

**Алюміній, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину алюмінію (200 ppm Al) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 396.15 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 396.25 нм.

Перевіряють відсутність алюмінію у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Сурма, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S4.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину сурми (100 ppm Sb) Р 0.01 М розчином натрію гідроксиду.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 231.15 нм або 217.58 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 231.05 нм.

**Барій, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину барію (50 ppm Ba) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 455.40 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 455.30 нм.

Перевіряють відсутність барію у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Кобальт, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину кобальту (100 ppm Co) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 228.62 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 228.50 нм.

Перевіряють відсутність кобальту у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Германій, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S4.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину германію (100 ppm Ge) Р 0.01 М розчином натрію гідроксиду.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 206.87 нм або 265.12 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 206.75 нм.

**Марганець, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину марганцю (100 ppm Mn) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 257.61 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 257.50 нм.

Перевіряють відсутність марганцю у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Титан, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину титану (100 ppm Ti) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 323.45 нм або 334.94 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 323.35 нм.

Перевіряють відсутність титану у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії в плазмі аргону (2.2.22, метод I).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин S3.

*Розчини порівняння.* Готують розведенням еталонного розчину цинку (100 ppm Zn) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють інтенсивність емісії за довжини хвилі 213.86 нм, проводячи коригування спектрального фону за довжини хвилі 213.75 нм.

Перевіряють відсутність цинку у використовуваному 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.5 %. Визначення проводять із 1.0 г випробовуваного матеріалу.

## 3.2. КОНТЕЙНЕРИ

Контейнер для фармацевтичного застосування, являє собою виріб, що містить продукцію або призначений для зберігання продукції, і знаходиться або може знаходитися в безпосередньому контакті з продукцією. Закупорювальний засіб є частиною контейнера.

Контейнер, як зазначено в статті "Загальні статті" (1.3), сконструйований таким чином, що вміст може бути витягнутий з нього способом, відповідним передбачуваному використанню лікарського засобу. Він забезпечує різні ступені захисту залежно від природи продукції і ризику з боку навколишнього середовища, і зводить до мінімуму втрати компонентів. Контейнер не має взаємодіяти фізично або хімічно з вмістом таким чином, щоб викликати зміну його якості і невідповідності показників якості вимогам Фармакопеї.

*Однодозовий контейнер* — контейнер, що містить кількість лікарського засобу, призначену повністю або частково для одноразового введення.

*Багатодозовий контейнер* — контейнер, що містить таку кількість лікарського засобу, яка відповідає двом або більше дозам.

*Щільно закупорений контейнер* — контейнер, що захищає вміст від забруднення іззовні твердими речовинами і рідинами, а також від втрат вмісту при обігу, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах.

*Повітронепроникний контейнер* — контейнер, непроникний для твердих речовин, рідин і газів при обігу, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах. Якщо контейнер передбачається відкривати більше одного разу, він має бути сконструйований таким чином, щоб зберігати повітронепроникність після повторного закупорювання.

*Герметично закупорений контейнер* — контейнер, закупорений за допомогою розплавлення матеріалу контейнера.

*Контейнер із контролем першого розкриття* — закритий контейнер, забезпечений пристроєм контролю розкриття контейнера.

*Контейнер, захищений від дітей*, — закритий контейнер, забезпечений системою закупорювання, що виключає розкриття дітьми.

### 3.2.1. СКЛЯНІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Скляні контейнери для фармацевтичного застосування — вироби зі скла, що безпосередньо контактують із лікарськими засобами.

Існує декілька видів скляних контейнерів таких як:

**Ампули** — тонкостінні скляні контейнери, які після заповнення продукцією герметизують за допомогою запаювання. Вміст ампул витягають тільки один раз після розкриття ампули.

**Флакони, пляшки, шприци і карпули** — більш чи менш товстостінні контейнери з пробками зі скла або іншого матеріалу, наприклад, пластичних матеріалів або еластомерів. Вміст можна витягувати окремими порціями за один раз або за декілька разів.

**Контейнери для людської крові та компонентів крові** — циліндричні більш чи менш товстостінні контейнери різної ємності з безбарвного і прозорого нейтрального скла.

#### Якість скла

*Безбарвне скло* має високу світлопроникність у видимій області спектра.

*Забарвлене скло* одержують додаванням невеликої кількості оксидів металів, вибраних відповідно з необхідним спектральним поглинанням.

*Нейтральне скло* являє собою боросилікатне скло, що містить значну кількість бору чи алюмінію оксиду або оксидів лужноземельних металів. Завдяки своєму складу нейтральне скло характеризується високою термічною стійкістю і дуже високою гідролітичною стійкістю.

*Силікатне скло* — скло на основі кремнію діоксиду, що містить оксиди лужних металів, в основному, натрію оксид і оксиди лужноземельних металів, в основному, кальцію оксид. Завдяки своєму складу, силікатне скло характеризується тільки середньою гідролітичною стійкістю.

Хімічна стабільність скляних контейнерів для фармацевтичного застосування виражається гідролітичною стійкістю, тобто стійкістю до вивільнення розчинних мінеральних речовин у воду в певних умовах контакту внутрішньої поверхні контейнера або порошкоподібного скла з водою. Гідролітичну стійкість визначають шляхом титрування лугою, що вивільнився.

Відповідно до гідролітичної стійкості скляні контейнери класифікуються таким чином:

- Контейнери зі скла класу I. Виготовлені з нейтрального скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок складу самого скла.
- Контейнери зі скла класу II. Виготовлені звичайно із силікатного скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок відповідної обробки поверхні.
- Контейнери зі скла класу III. Виготовлені звичайно із силікатного скла і мають помірну гідролітичну стійкість.
- Контейнери зі скла класу IV. Виготовлені звичайно із силікатного скла і мають низьку гідролітичну стійкість.

Подані нижче формулювання, набрані курсивом, являють собою загальні рекомендації, що стосуються класу скляного контейнера, який може бути використаний для різних видів фармацевтичних лікарських засобів. Виробник фармацевтичного лікарського засобу несе відповідальність за забезпечення придатності вибраного контейнера.

*Контейнери зі скла класу I придатні для всіх лікарських засобів, призначених як для парентерального, так і для*

### 3.2. Контейнери

непарентерального застосування, а також для людської крові і компонентів крові.

Контейнери зі скла класу II придатні для кислих і нейтральних водних лікарських засобів для парентерального застосування.

Контейнери зі скла класу III придатні для неводних лікарських засобів для парентерального застосування, для порошків для парентерального застосування, а також для лікарських засобів для непарентерального застосування.

Контейнери зі скла класу IV придатні для твердих лікарських засобів, не призначених для парентерального застосування, а також для деяких рідких або м'яких лікарських засобів, не призначених для парентерального застосування.

Як правило, також можуть бути використані скляні контейнери, що мають більш високу гідролітичну стійкість за рекомендовану вище для конкретних видів лікарських засобів.

Для лікарських засобів, не призначених для парентерального застосування, можна використати як безбарвне, так і забарвлене скло. Лікарські засоби для парентерального застосування звичайно випускають у контейнерах із безбарвного скла, однак для субстанцій, чутливих до світла, можна використовувати забарвлене скло. Рекомендується, щоб усі скляні контейнери для рідких лікарських засобів і порошків для парентерального застосування дозволяли візуально контролювати вміст.

Внутрішня поверхня скляних контейнерів може бути спеціально оброблена для поліпшення гідролітичної стійкості, надання вологозахисних властивостей і т.п. Зовнішня поверхня також може бути оброблена, наприклад, для зниження тертя і підвищення стійкості до стирання. Обробка зовнішньої поверхні не має спричинити забруднення внутрішньої поверхні контейнера.

Скляні контейнери для лікарських засобів не можуть бути використані повторно, за винятком контейнерів зі скла класу I. Контейнери для людської крові та продуктів крові також не можна використовувати повторно.

Скляні контейнери для фармацевтичного застосування мають витримувати випробування на гідролітичну стійкість. Якщо скляні контейнери мають деталі, виготовлені з інших матеріалів, випробування застосовується лише щодо скляної частини контейнера.

#### ВИПРОБУВАННЯ

Для визначення якості скляних контейнерів, відповідної передбачуваному застосуванню, необхідне проведення одного або більше таких випробувань.

#### ГІДРОЛІТИЧНА СТІЙКІСТЬ

##### Обладнання і реактиви

— Ступка, товчачик (див. Рис. 3.2.1.-1) і молоток із загартованої магнітної сталі.

- Комплект із трьох сит з квадратними отворами з нержавіючої сталі, закріплених на рамах із того самого матеріалу, і складається із:
  - a) сито номер 710,
  - b) сито номер 425,
  - c) сито номер 250.
- Постійний магніт.
- Колби і кришки з нейтрального скла, піддані "старінню", тобто, колби і кришки, що вже застосовувалися для проведення випробування, або колби, які були заповнені водою Р і витримані в автоклаві при температурі 121 °С протягом не менше 1 год.
- Фольга з інертного металу (наприклад, алюмінію).
- Автоклав, здатний підтримувати температуру  $(121 \pm 1)^\circ\text{C}$ , обладнаний термометром, клапаном тиску, вентиляційним краном і піддоном, а також має достатню місткість для розміщення над рівнем води такої кількості контейнерів, яка необхідна для проведення випробування.
- Сушильна шафа, здатна підтримувати температуру  $(110 \pm 5)^\circ\text{C}$ .
- Ваги для зважування до 500 г з точністю до 0.005 г.
- Вода, вільна від вуглецю діоксиду, Р.
- Розчин метилового червоного Р.
- 0.01 М розчин хлористоводневої кислоти.
- Ацетон Р.
- Кислота фтористоводнева Р - кислота хлористоводнева Р (1:9).

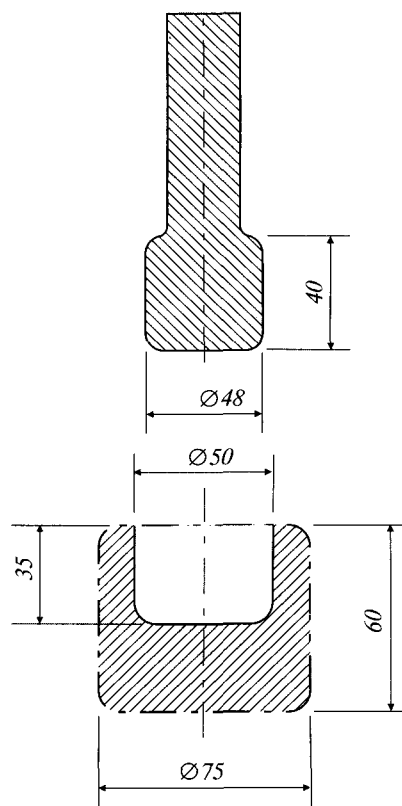


Рисунок 3.2.1.-1. Прилад для подрібнення скла. Розміри зазначені у міліметрах

**Об'єм наповнення.** Об'єм наповнення — об'єм води, якою слід наповнити контейнер для проведення випробування. Для пляшок і флаконів об'єм наповнення становить 90 % від об'єму наповнення до країв контейнера. Для ампул — об'єм до висоти плеча.

#### А. Випробування на поверхневу гідролітичну стійкість

Визначення проводять на контейнерах, що раніше не використовувалися. Кількість випробовуваних контейнерів і об'єми рідини, необхідної для заключного визначення, наведені в Табл. 3.2.1.-1.

Таблиця 3.2.1.-1

*Кількість контейнерів і об'єми випробовуваної рідини*

Об'єм наповнення, мл	Кількість контейнерів	Об'єм випробовуваної рідини для титрування, мл
До 3	Не менше 10	25.0
Від 3 до 30	Не менше 5	50.0
Понад 30	Не менше 3	100.0

**Методика.** Кожний контейнер перед початком проведення випробування ретельно промивають не менше трьох разів водою *P*, дають стекти і наповнюють водою *P* до відповідного об'єму наповнення. Пляшки і флакони закривають чашками з нейтрального скла або алюмінієвою фольгою, попередньо промитими водою *P*. Ампули герметизують за допомогою запаювання. Контейнери поміщають на піддон автоклава, завантажують в автоклав, що містить таку кількість води *P*, щоб піддон не торкався води. Закривають автоклав і виконують такі операції:

- нагрівають автоклав до температури 100 °С і випускають пару через вентиль протягом 10 хв;
- підвищують температуру від 100 °С до 121 °С протягом 20 хв;
- підтримують температуру (120±1) °С протягом 60 хв;
- знижують температуру від 121 °С до 100 °С протягом 40 хв, запобігаючи при цьому утворення вакууму.

Контейнери виймають з автоклава, використовуючи звичайні запобіжні засоби, і охолоджують під проточною водопровідною водою.

Титрування проводять протягом 1 год після виймання контейнерів з автоклава. Рідини, одержані з контейнерів, об'єднують і перемішують. Необхідний об'єм рідини (Табл. 3.2.1.-1) поміщають у конічну колбу. У другу аналогічну колбу додають такий самий об'єм води *P* (холостий розчин). У кожену колбу додають 0.05 мл розчину метилового червоного *P* на кожні 25 мл рідини. Холостий розчин титрують 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої. Випробовувану рідину титрують тією самою кислотою до забарвлення холостого розчину. Різниця між об'ємами використаного титранту виражається у мілілітрах 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої на 100 мл.

**Межі.** Одержані результати не мають перевищувати значення, наведені у Табл. 3.2.1.-2.

Таблиця 3.2.1.-2

*Допустимі межі при випробуванні поверхневої гідролітичної стійкості*

Об'єм наповнення, мл	Об'єм 0.01 М розчину НСІ у мілілітрах на 100 мл випробовуваної рідини	
	Контейнери зі скла	
	Клас I і II	Клас III
До 1	2.0	20.0
Від 1 до 2	1.8	17.6
Від 2 до 5	1.3	13.2
Від 5 до 10	1.0	10.2
Від 10 до 20	0.80	8.1
Від 20 до 50	0.60	6.1
Від 50 до 100	0.50	4.8
Від 100 до 200	0.40	3.8
Від 200 до 500	0.30	2.9
Понад 500	0.20	2.2

#### В. Випробування гідролітичної стійкості здрібненого на порошок скла

**Методика.** Випробовувані контейнери промивають водою *P* і висушують у сушильній шафі. Близько 100 г скла не менше трьох контейнерів подрібнюють молотком на осколки таким чином, щоб розмір найбільших осколків не перевищував 25 мм. Частину зразка переносять у ступку. Уводять товкачик і сильно ударяють один раз молотком. Вміст ступки переносять на найбільше сито (а) з комплекту. Операцію повторюють декілька разів, поки всі осколки не будуть перенесені на сито, і швидко просіюють. Частину скла, що залишилася на ситах (а) і (б), видаляють. Потім фракціонують, повторюючи операції доти, доки на ситі (а) не залишиться близько 20 г скла. Відкидають цю частину і частину, що проходить крізь сито (с). Струшують комплект сит вручну або механічно протягом 5 хв. Залишають у резерві частину скляних часток, що проходять крізь сито (б) і що залишаються на ситі (с). Зі скляних часток видаляють будь-які металеві частки, проводячи над ними магнітом. Близько 22 г часток переносять у конічну колбу і промивають 60 мл ацетону *P*. Струшують для того, щоб суспендувати частки, і декантують шар рідини; виконують цю операцію п'ять разів. Скляні частки розподіляють у випарній чашці. Випарюють ацетон, сушать частки у сушильній шафі при температурі 110 °С протягом 20 хв і охолоджують.

20.00 г висушених скляних часток поміщають у конічну колбу місткістю 250 мл. Додають 100 мл води *P* і зважують. У другу аналогічну колбу додають 100 мл води *P* для проведення контрольного дослідження і зважують. Закривають обидві колби чашками з нейтрального скла або алюмінієвою фольгою, промитими водою *P*. Переконаються, що скляні частки рівномірно розподілені на дні колби. Поміщають колби в автоклав і витримують при температурі 121 °С протягом 30 хв, виконуючи ті самі операції, що і при проведенні випробування А на поверхневу гідролітичну стійкість.



### 3.2. Контейнери

Після охолодження видаляють пробки, ретельно протирають колби і доводять водою *P* до попередньої маси.

**Титрування.** 50.0 мл прозорої надосадової рідини (що відповідає 10.0 г скляних часток) переносять у конічну колбу. Холостий розчин готують аналогічно до випробовуваної рідини, використовуючи 50 мл води *P*. У кожну колбу додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P* і титрують 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої. Випробовувану рідину титрують тією самою кислотою до забарвлення холостого розчину. Різниця між об'ємами використаного титранту виражається у мілілітрах 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої на 10.0 г скла.

**Межі.** Для контейнерів зі скла класу I має бути витрачено не більше 2.0 мл, для контейнерів зі скла класу II або класу III - не більше 17.0 мл, для контейнерів зі скла класу IV - не більше 30.0 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

#### С. Випробування на гідролітичну стійкість контейнерів з обробленою поверхнею

Кількість випробовуваних контейнерів і об'єм випробовуваної рідини наведені в Табл. 3.2.1.-1.

**Методика.** Контейнери двічі промивають водою *P*, наповнюють сумішшю кислоти фтористоводневої *P* і кислоти хлористоводневої *P* і витримують протягом 10 хв. Потім контейнери звільняють від вмісту і ретельно промивають водою *P* п'ять разів. Безпосередньо перед випробуванням знову промивають водою *P*. Контейнери, підготовлені таким чином, підлягають процедурі автоклавування і титрування, як зазначено у випробуванні А на поверхневу гідролітичну стійкість.

#### Відмінності між контейнерами зі скла класу I і класу II

Результати, одержані при випробуванні С, порівнюють з результатами, одержаними при випробуванні А. Значення наведені в Табл. 3.2.1.-3.

Таблиця 3.2.1.-3

Відмінності між контейнерами зі скла класу I і класу II

Клас I	Клас II
Значення дуже близькі до одержаних при випробуванні поверхневої гідролітичної стійкості для контейнерів зі скла класу I	Значення значно перевищують величини, одержані при випробуванні поверхневої гідролітичної стійкості і подібні до значень, одержаних для контейнерів зі скла класу III, але не перевищують їх

### АРСЕН

Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). Випробування виконується для контейнерів, призначених для водних парентеральних лікарських засобів.

**Прилад.** Прилад (див. Рис. 3.2.1.-2) складається з генератора арсенистого водню (А), забезпеченого газоочисним елементом (С) і трубкою абсорбера (Е) зі стандартно-конусними або з притертого скла шаровими шарнірними з'єднаннями (В і D) між елементами. Можна використовувати будь-який інший відповідний прилад, що працює за тим же принципом, зазначеним вище.

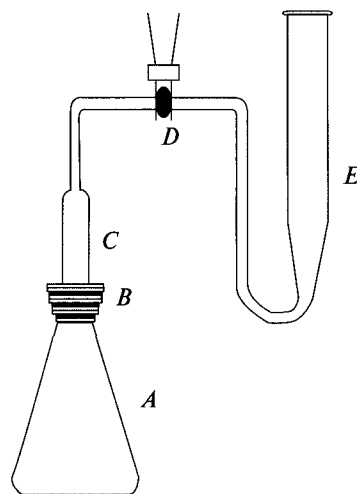


Рисунок 3.2.1.-2. Прилад для визначення арсену

**Випробовуваний розчин.** 35 мл рідини, приготованої, як зазначено у випробуванні А на поверхневу гідролітичну стійкість, переносять зі скляного контейнера для водних парентеральних лікарських засобів у колбу генератора. При випробуванні контейнерів меншого об'єму в колбу переносять 35 мл змішаного вмісту декількох скляних контейнерів, підготовлених зазначеним чином.

**Розчин порівняння.** 3.5 мл еталонного розчину арсену (1 ppm As) *P* доводять водою *P* до об'єму 35 мл і уводять у колбу генератора.

**Методика.** Випробовуваний розчин і розчин порівняння обробляють за одних і тих самих умов таким чином: у колбі А змішують 20 мл розчину 350 г/л кислоти сірчаної *P*, 2 мл розчину калію йодиду *P*, 0.5 мл розчину олова(II) хлориду *P* і 1 мл 2-пропанолу *P*. Витримують 30 хв. Вкладають у трубку газоочисного елемента (С) два тампони свинцево-ацетатної вати *P* таким чином, щоб між двома тампонами залишалася відстань 2 мм. Змащують з'єднання (В і D) відповідним мастилом і приєднують газоочисний елемент до трубки абсорбера (Е). Поміщають 3.0 мл розчину 5 г/л срібла діетилдитіокарбамату *P* у безводному піридині *P* у трубку абсорбера. У суміш, що знаходиться у колбі (А), додають 3.0 г цинку *P* у гранулах (710) і негайно приєднують змонтований газоочисний елемент. Колбу генератора (А) поміщають у водяну баню і витримують при температурі (25±3) °С протягом 45 хв, обережно повертаючи колбу через кожні 10 хв, забезпечу-

ючи можливість виділення водню і розвитку забарвлення. Трубку абсорбера від'єднують від генератора і газоочисного елемента і переносять розчин у трубку для порівняльних випробувань (2.1.5). Будь-яке червоне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим від забарвлення розчину порівняння. Оцінку можна проводити також за допомогою спектрофотометра або колориметра, використовуючи як компенсаційний розчин розчин срібла діетилдитіокарбамату. Визначення проводять в області довжин хвилі від 535 нм до 540 нм у кюветі з товщиною шару 1 см.

### ПРОПУСКАННЯ СВІТЛА ДЛЯ ЗАБАРВЛЕНИХ СВІТЛОЗАХИСНИХ СКЛЯНИХ КОНТЕЙНЕРІВ

**Приготування зразка.** Скляний контейнер розбивають або розрізають циркулярною пилкою з диском для вологого абразивного шліфування, наприклад, карбондоловим або металізованим алмазним диском. Відбирають фрагменти, відповідні товщині стінок, і обрізають їх належним чином для встановлення в спектрофотометр. Якщо зразок дуже малий для того, щоб закрити отвір у тримачі для зразка, маскують незакриту частину непрозорим папером або стрічкою за умови, що довжина зразка більша за довжину щілини. Зразок перед вміщенням у тримач промивають, висушують і витирають тканиною для протирання лінз. Закріплюють зразок за допомогою воску або інших відповідних засобів, звертаючи увагу на те, щоб не залишити на зразку слідів від пальців або інших слідів.

**Методика.** Зразок поміщають у спектрофотометр таким чином, щоб його циліндрична вісь була паралельна щілині, промінь світла був перпендикулярний до поверхні скла і втрати, викликані відображенням, були зведені до мінімуму. Вимірюють світлопропускання зразка по відношенню до повітря в області спектра від 290 нм до 450 нм, безперервно або з інтервалами в 20 нм.

Таблиця 3.2.1.-4

*Допустимі межі пропускання світла для контейнерів із забарвленого скла класів I, II і III.*

Номинальний об'єм, мл	Максимальне пропускання світла (%) за будь-якої довжини хвилі в інтервалі від 290 нм до 450 нм	
	Контейнери, герметизовані запаюванням	Контейнери з пробками
До 1	50	25
від 1 до 2	45	20
від 2 до 5	40	15
від 5 до 10	35	13
від 10 до 20	30	12
більше 20	15	10

**Межі.** Пропускання світла, які спостерігаються для контейнерів із забарвленого скла, що використовуються для лікарських засобів, не призначених для парентерального застосування, не має перевищувати

10 % при будь-якій довжині хвилі в інтервалі від 290 нм до 450 нм незалежно від типу і ємності скляного контейнера. Пропускання світла, що спостерігається для контейнерів із забарвленого скла, використовуваних для лікарських засобів, призначених для парентерального застосування, не має перевищувати меж, наведених у Табл. 3.2.1.-4.

### КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

**Термічна стійкість.** Контейнери не мають розбиватися, розтріскуватися або розколюватися при:

- вміщенні порожніх контейнерів в автоклав, підвищенні температури протягом близько 30 хв до 140 °С і витримуванні при цій температурі протягом 30 хв;
- вміщенні порожніх контейнерів у піч, підвищенні температури протягом близько 30 хв до 250 °С і витримуванні при цій температурі протягом 1 год;
- наповненні контейнерів розчином 9 г/л *натрію хлориду Р* на 70 % від максимально зазначеного об'єму відповідно до позначки, поступовому охолодженню до температури -20 °С на повітрі й витримуванні при цій температурі протягом 24 год. Після підвищення температури до кімнатної контейнер має витримувати випробування на стійкість до центрифугування;
- швидкій зміні температури при вміщенні контейнерів, заповнених водопровідною водою, послідовно в дві водяні бані з різницею температур не менше 40 °С.

**Стійкість до центрифугування.** Контейнер наповнюють водою *Р* до максимально зазначеного об'єму відповідно до позначки і поміщають його в центрифугу. Врівноважують центрифугу і доводять прискорення до 2000 g протягом не менше 1 хв. Контейнер має витримувати такі умови протягом не менше 30 хв.

### МАРКУВАННЯ

Маркування контейнерів для людської крові та компонентів крові відповідає національному законодавству і міжнародним угодам.

### 3.2.2. ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Пластмасовий контейнер для фармацевтичного застосування являє собою виріб із полімерного матеріалу, який містить або може містити фармацевтичну продукцію і знаходиться або може знаходитися в безпосередньому контакті з продукцією. Закупорювальний засіб є частиною контейнера.

Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування виготовляють із матеріалів, які можуть містити певні добавки. Такі матеріали не мають містити ніяких речовин, які могли б

## 3.2. Контейнери

екстрагуватися вмістом контейнера в такій кількості, яка впливає на ефективність або стабільність лікарського засобу або може бути потенційно небезпечною відносно токсичності.

Найчастіше використовуваними полімерами є поліетилен (що містить або не містить добавок), поліпропілен, полівінілхлорид, поліетилентерефталат і сополімери етилену й вінілацетату.

Природа і кількість добавок визначаються типом полімеру, технологією переробки полімеру у контейнер і передбачуваною галуззю застосування. Добавки можуть включати антиоксиданти, стабілізатори, пластифікатори, мастила, барвники і модифікатори ударостійкості. Антистатика і засоби, що полегшують виймання з форми, можуть бути використані тільки в складі полімерів для виготовлення контейнерів, призначених для лікарських засобів для орального або зовнішнього застосування, для яких дозволене їх використання. Допустимі добавки зазначаються в типовій специфікації на кожний матеріал, описаний у Фармакопеї. Можна використовувати будь-які добавки за умови, що вони в кожному конкретному випадку дозволені компетентним уповноваженим органом.

При виборі відповідного пластмасового контейнера для того, щоб оцінити потенційний ризик, слід знати повний склад пластичного матеріалу при його виробництві, включаючи всі матеріали, що застосовуються в процесі формування контейнера. Пластмасовий контейнер, вибраний для будь-якого конкретного лікарського засобу, має відповідати таким вимогам:

- компоненти лікарського засобу, що знаходиться в контакті з пластичним матеріалом, не мають значною мірою адсорбуватися його поверхнею і мігрувати всередину пластика або крізь нього,
- пластичний матеріал не має виділяти у вміст контейнера ніяких речовин у такій кількості, яка впливає на ефективність або стабільність лікарського засобу або може бути потенційно небезпечною відносно токсичності.

Використовуючи матеріал або матеріали, вибрані відповідно до цих критеріїв, виготовляють певну кількість ідентичних зразків контейнерів, застосовуючи добре відпрацьовану методику, і піддають їх практичним випробуванням в умовах, що відтворюють умови їх передбачуваного використання, включаючи, якщо необхідно, стерилізацію. Для того, щоб підтвердити сумісність контейнера і його вмісту і пересвідчитися у відсутності змін, що негативно впливають на якість лікарського засобу, проводять різні випробування, такі як контроль відсутності змін фізичних характеристик; оцінка будь-яких втрат або приросту через проникнення; визначення змін рН; оцінка змін, викликаних впливом світла; хімічні випробування; і, якщо необхідно, біологічні випробування.

Метод виробництва має забезпечувати можливість його відтворення для подальшого виробництва у великих об'ємах, а умови виробництва обираються таким чином, щоб запобігти можливості забруднення іншими пластичними матеріалами або їх інгредієнтами. Виробник продукту зобов'язаний гарантувати, що контейнери, які виготовляються в умовах вироб-

ництва, за всіма показниками ідентичні типовим зразкам.

Для того, щоб результати випробувань типових зразків залишалися достовірними, важливо, щоб:

- не було змін у складі матеріалу, зазначеного для типових зразків;
- не було змін у виробничому процесі, зазначеному для типових зразків, особливо відносно температури в процесі переробки матеріалу або в ході подальших процедур, таких як стерилізація;
- не використовувався матеріал із відходів або браку.

Повторна переробка надлишку матеріалу, природа і склад якого добре відомі, може бути дозволена після відповідної валідації.

Після проведення випробування на сумісність із задовільними результатами для кожного поєднання контейнера і вмісту матеріал, описаний у Фармакопеї, вважають відповідним для спеціальних цілей, зазначених вище.

### 3.2.2.1. ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Пластмасові контейнери для водних розчинів для парентерального застосування виробляють з одного або кількох полімерів, які, якщо необхідно, містять добавки. Контейнери, описані в даному розділі, не обов'язково придатні для емульсій. Найчастіше використовуваними полімерами є поліетилен, поліпропілен і полівінілхлорид. Специфікації, наведені в даному розділі, слід застосовувати разом зі статтею "Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування" (3.2.2).

Контейнери можуть являти собою пакети або пляшки. Вони мають пристрій для приєднання комплекту для вливання, сконструйований таким чином, щоб забезпечити надійне з'єднання. Вони можуть мати пристрій, що дозволяє проводити ін'єкцію під час використання. Контейнери звичайно споряджені елементом, що забезпечує можливість підвішування, стійким до розтягнення, що виникає під час використання. Контейнери мають витримувати умови стерилізації. Конструкція контейнера і вибраний метод стерилізації мають бути такими, щоб забезпечити можливість стерилізації всіх елементів контейнера, що знаходяться в контакті з розчином для вливання. Контейнери після закупорювання мають бути непроникними для мікроорганізмів і після наповнення мають бути стійкими до пошкоджень, зумовлених непередбаченим заморожуванням, яке може трапитися при транспортуванні готового лікарського засобу. Контейнери мають бути і залишатися досить прозорими для того, щоб забезпечити можливість візуального дослідження вмісту в будь-який момент, якщо немає інших зазначень.

Порожні контейнери не повинні мати дефектів, які могли б призвести до просочування, наповнені і за-

криті контейнери не мають виявляти ознак просочування.

Для належного зберігання деяких лікарських засобів контейнер слід упаковувати в захисну оболонку. У цьому разі первинну оцінку збереження проводять, використовуючи контейнер, взятий в оболонку.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** Розчин S використовують протягом 4 год після приготування. Контейнер наповнюють водою P до номінального об'єму і закупорюють його, за можливості використовуючи звичайні засоби закупорювання; можна закрити контейнер фольгою алюмінієвою. Нагрівають контейнер в автоклаві таким чином, щоб за 20 — 30 хв температура досягла  $(121 \pm 2)$  °C, і витримують при цій температурі протягом 30 хв. Якщо нагрівання при температурі 121 °C призводить до руйнування контейнера, нагрівання ведуть при температурі 100 °C протягом 2 год.

**Холостий розчин.** Паралельно з розчином S готують холостий розчин, використовуючи воду P і колбу з боросилікатного скла, закриту фольгою алюмінієвою.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До об'єму розчину S, що відповідає 4 % номінального об'єму контейнера, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P. Розчин має залишитися безбарвним. Забарвлення розчину має змінитися до рожевого при додаванні 0.4 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду. Додають 0.8 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої і 0.1 мл розчину метилового червоного P. Забарвлення розчину має змінитися до оранжево-червоного або червоного.

**Оптична густина (2.2.25).** Вимірюють оптичну густину розчину S в області від 230 нм до 360 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин (див. розчин S).

Оптична густина не має перевищувати 0.20.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять протягом 3 хв і негайно охолоджують. До одержаного розчину додають 1 г калію йодиду P і негайно титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20.0 мл холостого розчину. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 1.5 мл.

**Прозорість.** Контейнер, використаний до цього для приготування розчину S, наповнюють вихідною суспензією (2.2.1), розведеною у співвідношенні 1:200 для контейнерів, виготовлених із поліетилену або поліпропілену, і 1:400 для інших контейнерів, у

кількості, що дорівнює номінальному об'єму контейнера. При перегляді крізь контейнер і в порівнянні з контейнером, заповненим водою P, має бути помітна каламутність суспензії.

## МАРКУВАННЯ

Маркування партії порожніх контейнерів містить:

- найменування і адресу виробника;
- номер серії, який дозволяє простежити історію контейнера і полімерного матеріалу, з якого він виготовлений.

### 3.2.3. СТЕРИЛЬНІ ПЛАСТМАСОВІ КОНТЕЙНЕРИ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

Пластмасові контейнери для забору, зберігання, переробки і введення крові та її компонентів виробляють з одного або кількох полімерів, якщо необхідно, з використанням добавок. Склад матеріалу і умови виробництва контейнерів реєструються компетентними уповноваженими органами згідно з відповідним національним законодавством і міжнародними угодами.

Якщо склад матеріалів різних частин контейнерів відповідає конкретним специфікаціям, якість цих матеріалів контролюється методами, наведеними в цих специфікаціях ("Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" 3.1 і підрозділи).

Матеріали, відмінні від описаних у Фармакопеї, можуть бути використані за умови, що їх склад затверджений компетентним уповноваженим органом і вироблені з них контейнери відповідають вимогам, встановленим для стерильних пластмасових контейнерів для людської крові та компонентів крові.

За звичайних умов використання матеріали не мають виділяти мономери або інші речовини в кількості, що могла б бути шкідливою або викликати аномальні зміни крові.

Контейнери можуть містити розчини антикоагулянтів залежно від їх передбачуваного використання і поставляються стерильними.

Кожний контейнер забезпечується пристроями, відповідними для передбачуваного застосування. Контейнер може бути виконаний у формі єдиного пристрою або контейнер для забору крові може приєднуватися за допомогою однієї або декількох трубок до одного або декількох вторинних контейнерів, що забезпечує можливість розділення компонентів крові в замкненій системі.

Вихідні отвори повинні мати форму і розміри, що забезпечують можливість відповідного з'єднання контейнера з пристроєм, який подає кров. Захисні покриття на голках для взяття крові і на додаткових елементах мають забезпечувати збереження стерильності. Вони мають легко зніматися і мати контроль першого розкриття.

## 3.2. Контейнери

Місткість контейнерів пов'язана з номінальним об'ємом, встановленим національними органами, з урахуванням відповідного об'єму розчину антикоагулянта. Номінальний об'єм — об'єм крові, яку належить зібрати в контейнер. Контейнери повинні мати таку форму, щоб після їх наповнення забезпечувалася можливість центрифугування.

Контейнери мають бути забезпечені відповідним пристроєм для підвищення або фіксації, яке не перешкоджає забору, зберіганню, переробці або введенню крові.

Контейнери мають бути упаковані в герметичні захисні оболонки.

### ВЛАСТИВОСТІ

Контейнер має бути достатньо прозорим для візуального дослідження вмісту до і після взяття крові і достатньо еластичним для того, щоб забезпечити мінімальний опір у процесі наповнення і звільнення від вмісту за нормальних умов застосування. Заповнений контейнер має містити не більше 5 мл повітря.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S1.** 100 мл стерильного, вільного від пірогенів розчину 9 г/л *натрію хлориду P*, поміщають у контейнер, закупорюють його і нагрівають в автоклаві таким чином, щоб температура рідини утримувалася на рівні 110 °C протягом 30 хв.

Якщо випробовуваний контейнер містить розчин антикоагулянта, його спочатку звільняють від вмісту, промивають 250 мл *води для ін'єкцій P* з температурою (20±1) °C і зливають промивні води.

**Розчин S2.** Контейнер заповнюють *водою для ін'єкцій P* до об'єму, що відповідає передбачуваному об'єму розчину антикоагулянта. Закупорюють контейнер і нагрівають в автоклаві таким чином, щоб температура рідини утримувалася на рівні 110 °C протягом 30 хв. Після охолодження додають *воду для ін'єкцій P* до номінального об'єму контейнера.

Якщо аналізований контейнер містить розчин антикоагулянта, його спочатку звільняють від вмісту, потім промивають відповідно до наведених вище зазначень.

**Стійкість до центрифугування.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму *водою P*, підкисленою 1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P*. Загортають контейнер в абсорбуючий папір, просочений розведеним у співвідношенні 1:5 *розчином бромфенолового синього P1* або іншого відповідного індикатора і висушений. Центрифугують з прискоренням 5000 г протягом 10 хв. Не має спостерігатися деформація та просочування, помітного на індикаторному папері.

**Стійкість до розтягнення.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму *водою P*, підкисленою 1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P*. Підвищують контейнер за допомогою пристрою для підвищення,

розташованого на стороні контейнера, протилежній трубці для взяття крові, і докладають вздовж осі цієї трубки безпосереднє зусилля в 20 Н (2.05 кгс). Підтримують зусилля розтягнення протягом 5 с. Повторюють випробування, докладаючи зусилля до кожного з елементів для наповнення і звільнення від вмісту. Не мають спостерігатися розриви і пошкодження.

**Герметичність.** Контейнер, що пройшов випробування на стійкість до розтягнення, поміщають між двома пластинами, покритими абсорбуючим папером, просоченим розведеним у співвідношенні 1:5 *розчином бромфенолового синього P1* або іншого відповідного індикатора і висушеним. Поступово докладають до пластин зусилля для стиснення контейнера таким чином, щоб його внутрішній тиск (тобто різниця між докладеним тиском і атмосферним тиском) протягом 1 хв досяг 67 кПа. Підтримують цей тиск протягом 10 хв. На індикаторному папері або в будь-якій точці приєднання (ущільнення, з'єднання і т.п.) не мають спостерігатися ознаки просочування.

**Паропроникність.** Якщо контейнер містить розчин антикоагулянта, його наповнюють таким об'ємом розчину 9 г/л *натрію хлориду P*, що дорівнює об'єму крові, для якого призначений контейнер.

Якщо контейнер порожній, його наповнюють такою ж сумішшю розчину антикоагулянта і розчину *натрію хлориду*. Закупорюють контейнер, зважують і зберігають при температурі (5±1) °C в атмосфері з відносною вологістю (50±5) % протягом 21 доби. У кінці цього періоду втрата в масі не має перевищувати 1 %.

**Звільнення від вмісту під тиском.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму *водою P* з температурою (5±1) °C. Приєднують пристрій для переливання крові без внутрішньовенної канюлі до однієї зі з'єднувальних ланок. Стискають контейнер таким чином, щоб підтримувати при звільненні від вмісту внутрішній тиск (тобто різницю між докладеним тиском і атмосферним тиском) 40 кПа. Контейнер має звільнитися від вмісту протягом менше 2 хв.

**Швидкість наповнення.** Контейнер приєднують за допомогою трубки для відбору крові (сполученої з голкою) до резервуара, що містить відповідний розчин, в'язкість якого відповідає в'язкості крові, наприклад, розчин 335 г/л *сахарози P* з температурою 37 °C. Підтримують внутрішній тиск у резервуарі (тобто різницю між докладеним тиском і атмосферним тиском) на рівні 9.3 кПа; при цьому основа резервуара і верхня частина контейнера знаходяться на одному рівні. Об'єм рідини, що надійшла в контейнер протягом 8 хв, має бути не менше номінального об'єму контейнера.

**Стійкість до коливань температури.** Контейнер поміщають у камеру з вихідною температурою від 20 °C до 23 °C. Швидко охолоджують її глибоким заморожуванням до температури -80 °C і витримують при цій температурі протягом 24 год. Підвищують температуру до 50 °C і витримують протягом 12 год. Охолоджують до кімнатної температури. Контейнер має витримувати випробування на стійкість до центрифугуван-

ня, стійкість до розтягнення, герметичність, паропроникність, звільнення від вмісту під тиском і швидкість наповнення, зазначені вище.

**Прозорість.** Контейнер наповнюють до номінального об'єму вихідною суспензією (2.2.1), розведеною таким чином, щоб оптична густина (2.2.25) за довжини хвилі 640 нм становила від 0.37 до 0.43 (фактор розведення — близько 1:16). Каламутність суспензії має бути помітна в порівнянні з контейнером, заповненим водою *P*.

**Речовини, що екстрагуються.** Випробування проводять методами, розробленими таким чином, щоб якомога ближче відтворювати умови контакту між контейнером і його вмістом, що виникають у реальних умовах застосування контейнера.

Умови контакту і випробування, які слід виконати для елюатів, визначені відповідно до природи компонентів матеріалу в конкретних вимогах для кожного типу контейнера.

### Гемолітичні ефекти в буферних системах

**Основний буферний розчин.** 90.0 г натрію хлориду *P*, 34.6 г динатрію гідрофосфату *P* і 2.43 г натрію дигідрофосфату *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000 мл.

**Буферний розчин  $A_0$ .** До 30.0 мл основного буферного розчину додають 10.0 мл води *P*.

**Буферний розчин  $B_0$ .** До 30.0 мл основного буферного розчину додають 20.0 мл води *P*.

**Буферний розчин  $C_0$ .** До 15.0 мл основного буферного розчину додають 85.0 мл води *P*.

1.4 мл розчину *S2* поміщають у кожну з трьох пробірок центрифуги. У пробірку I додають 0.1 мл буферного розчину  $A_0$ , у пробірку II — 0.1 мл буферного розчину  $B_0$  і в пробірку III — 0.1 мл буферного розчину  $C_0$ . У кожну пробірку додають 0.02 мл свіжої гепаринізованої людської крові, ретельно перемішують і нагрівають на водяній бані при температурі  $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 40 хв. Використовують кров, зібрану заздалегідь, менше як за 3 год, або кров, зібрану заздалегідь у розчин антикоагулянта - розчин цитрат-фосфат-декстрози (ЦФД) менше як за 24 год до проведення випробування.

Готують три розчини, що містять, відповідно:

3.0 мл буферного розчину  $A_0$  і 12.0 мл води *P* (розчин  $A_1$ ),

4.0 мл буферного розчину  $B_0$  і 11.0 мл води *P* (розчин  $B_1$ ),

4.75 мл буферного розчину  $B_0$  і 10.25 мл води *P* (розчин  $C_1$ ).

До пробірок I, II і III, відповідно, додають 1.5 мл розчину  $A_1$ , 1.5 мл розчину  $B_1$  і 1.5 мл розчину  $C_1$ . Паралельно готують три інші пробірки, замінюючи розчин *S2* водою *P*. Одночасно центрифугують пробірки з випробовуваним і контрольним розчинами точно при 2500 г у тій самій горизонтальній центрифугі протягом 5 хв. Після центрифугування вимірюють оптичну гус-

тину (2.2.25) надосадової рідини за довжини хвилі 540 нм, використовуючи як компенсаційний розчин основний буферний розчин. Гемолітичне число, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_{exp}}{A_{100}} \cdot 100,$$

де:

$A_{100}$  = оптична густина розчину в пробірці III,

$A_{exp}$  = оптична густина розчину в пробірці I або II, або для відповідних контрольних розчинів.

Гемолітичне число розчину в пробірці I має бути не більше 10 %, а гемолітичні числа розчинів у пробірці II і відповідній контрольній пробірці не мають відрізнятися більше як на 10 %.

**Стерильність (2.6.1).** Контейнери мають витримувати випробування на стерильність. В асептичних умовах поміщають у контейнер 100 мл стерильного розчину 9 г/л натрію хлориду і струшують контейнер для забезпечення повного змочування внутрішньої поверхні. Фільтрують вміст контейнера крізь мембранний фільтр і поміщають мембрану у відповідне живильне середовище, відповідно до методу випробування на стерильність.

**Пірогени (2.6.8).** Розчин *S1* має витримувати випробування на пірогени. Уводять на 1 кг маси кролика 10 мл розчину.

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Розчин *S1* має витримувати випробування на аномальну токсичність. Уводять кожній миші 0.5 мл розчину.

### ПАКУВАННЯ

Контейнери пакують у захисні оболонки.

У контейнері при витяганні із захисної оболонки не має виявлятися просочування і наявність росту мікроорганізмів. Захисна оболонка має бути досить міцною для того, щоб витримувати обіг у звичайних умовах.

Захисна оболонка має бути виконана таким чином, щоб її не можна було розкрити і повторно герметизувати без видимих ознак порушення герметизації.

### МАРКУВАННЯ

Маркування контейнерів має відповідати національному законодавству і міжнародним угодам. На етикетці зазначають:

- назву і адресу виробника,
- номер серії, який дозволяє простежити історію контейнера і полімерного матеріалу, з якого він виготовлений.

Частину етикетки залишають незаповненою для:

- зазначення групи крові, номера посилання та іншої інформації, необхідної згідно з національним законодавством і міжнародними угодами, а також забезпечення наявності вільної площі для додаткового маркування.

## 3.2. Контейнери

На етикетці захисної оболонки або етикетці контейнера, видимій крізь оболонку, зазначають:

- дату закінчення терміну придатності,
- те, що при витяганні із захисної оболонки контейнер слід використати протягом 10 діб.

Фарби або інші речовини, що використовуються для друку або напису на етикетках, не мають дифундувати в пластичний матеріал контейнера і мають бути чітко помітні до моменту використання контейнера.

### 3.2.4. ПОРОЖНІ СТЕРИЛЬНІ КОНТЕЙНЕРИ З ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

Якщо немає інших зазначень, відповідно до статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3) природа і склад матеріалів, з яких виготовляють контейнери, мають відповідати вимогам статті "Матеріали для контейнерів для людської крові та компонентів крові" (3.1.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

Контейнери мають витримувати випробування, зазначені в статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3), а також наступні випробування для виявлення речовин, що екстрагуються.

**Розчин порівняння.** Воду для ін'єкцій Р нагрівають у колбі з боросилікатного скла в автоклаві при температурі 110 °С протягом 30 хв.

**Речовини, що окиснюються.** Свіжоприготовлений розчин S2 (3.2.3) поміщають у колбу з боросилікатного скла в кількості, що відповідає 8 % від номінального об'єму контейнера. Одночасно з випробовуваним розчином в іншій колбі з боросилікатного скла готують холодний розчин, використовуючи такий самий об'єм свіжоприготовленого розчину порівняння. До кожного розчину додають 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату і 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р. Витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв. До кожного розчину додають 0.1 г калію йодиду Р. Витримують у захищеному від світла місці протягом 5 хв і відразу титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю Р. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Кислотність або лужність.** До об'єму розчину S2, що відповідає 4 % номінального об'єму контейнера, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну Р. Розчин має залишитися безбарвним. Забарвлення розчину має змінитися до рожевого при додаванні 0.4 мл 0.01 М розчину натрію гидроксиду. Додають 0.8 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої і 0.1 мл розчину метилового червоного Р. Забарвлення розчину має змінитися до оранжево-червоного або червоного.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.00004 % (0.4 ppm). 15 мл розчину S2 мають витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням 1.2 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р і 13.8 мл води Р.

**Амонію солі (2.4.1).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 5 мл розчину S2 доводять водою Р до об'єму 14 мл. Розчин має витримувати випробування на амонію солі.

**Сухий залишок.** 100 мл розчину S2, попередньо підігрітого до температури 105 °С, випарюють насухо в склянці з боросилікатного скла необхідної місткості. 100 мл розчину порівняння випарюють насухо за тих же умов (контрольний дослід). Сушать до постійної маси за температури від 100 °С до 105 °С. Маса залишку від розчину S2 не має перевищувати 3 мг, з урахуванням контрольного досліді.

**Оптична густина (2.2.25).** Вимірюють оптичну густину розчину S2 в області від 230 нм до 360 нм, використовуючи розчин порівняння як компенсаційний розчин. Оптична густина в області від 230 нм до 250 нм не має перевищувати 0.30 і в області від 251 нм до 360 нм не має перевищувати 0.10.

**Ди(2-етилгексил)фталат, що екстрагується.** Як екстрагент використовують 96 % спирт Р, розведений водою Р до одержання відносної густини (2.2.5) від 0.9389 до 0.9395, визначеної за допомогою пікнометра.

**Основний розчин.** 0.100 г ди(2-етилгексил)фталату Р розчиняють в екстрагенті і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Еталонні розчини:**

- 20.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.
- 10.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.
- 5.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.
- 2.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.
- 1.0 мл основного розчину доводять екстрагентом до об'єму 100.0 мл.

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) еталонних розчинів у максимумі за довжини хвилі 272 нм, використовуючи як компенсаційний розчин екстрагент, і будують криву залежності оптичної густини від концентрації ди(2-етилгексил)фталату.

**Методика екстракції.** Контейнер наповнюють екстрагентом, використовуючи донорську трубку і голку або адаптер. Об'єм екстрагенту, попередньо підігрітого до температури 37 °С в щільно закупореній колбі, дорівнює половині номінального об'єму контейнера. Повністю видаляють повітря з контейнера і герметично закривають донорську трубку. Заповнений контейнер занурюють в горизонтальному положенні у водяну баню, в якій підтримують температуру (37±1) °С протягом (60±1) хв, не струшуючи. Витягають контейнер із водяної бані, обережно перевертають його десять разів, потім переносять вміст у скляну колбу. Відразу вимірюють оптичну густину в максимумі за довжини хвилі 272 нм, використовуючи як компенсаційний розчин екстрагент.

Визначають вміст ди(2-етилгексил)фталату, у міліграмах на 100 мл екстракту, використовуючи калібрувальну криву. Вміст не має перевищувати:

- 10 мг на 100 мл для контейнерів із номінальним об'ємом від 300 мл до 500 мл;
- 13 мг на 100 мл для контейнерів із номінальним об'ємом від 150 мл до 300 мл;
- 14 мг на 100 мл для контейнерів із номінальним об'ємом до 150 мл.

## ПАКУВАННЯ

Як зазначено у статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3).

## МАРКУВАННЯ

Як зазначено у статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3).

### 3.2.5. СТЕРИЛЬНІ КОНТЕЙНЕРИ З ПЛАСТИФІКОВАНОГО ПОЛІВІНІЛХЛОРИДУ ДЛЯ ЛЮДСЬКОЇ КРОВІ, ЩО МІСТЯТЬ РОЗЧИН АНТИКОАГУЛЯНТА

Стерильні пластмасові контейнери, які містять розчин антикоагулянта, що відповідає вимогам статті "Розчини антикоагулянтів і консервантів для людської крові", використовують для забору, зберігання і введення крові. Перед наповненням вони мають відповідати опису і характеристикам, наведеним у статті "Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові та компонентів крові" (3.2.4).

Якщо немає інших зазначень, відповідно до статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3), природа і склад матеріалів, з яких виготовляють контейнери, мають відповідати вимогам статті "Матеріали для контейнерів для людської крові та компонентів крові" (3.1.1).

## ВИПРОБУВАННЯ

Контейнери мають витримувати випробування, зазначені у статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3), а також наступні випробування — визначення об'єму розчину антикоагулянта і речовин, що екстрагуються.

**Об'єм розчину антикоагулянта.** Розчин антикоагулянта переносять з контейнера в градуйований циліндр. Об'єм не має відрізнятися від зазначеного на етикетці більше як ( $\pm 10$ ) %.

**Спектрофотометричне визначення (2.2.25).** Вимірюють оптичну густину розчину антикоагулянта з контейнера в області довжин хвиль від 250 нм до 350 нм, використовуючи як компенсаційний розчин розчин антикоа-

гулянта того самого складу, який не був у контакті з пластичним матеріалом. Оптична густина в максимумі за довжини хвилі 280 нм не має перевищувати 0.5.

**Ди(2-етилгексил)фталат, що екстрагується.** Розчин антикоагулянта обережно видаляють із контейнера за допомогою гнучкої з'єднувальної трубки. Використовуючи лійку, прикріплену до трубки, наповнюють контейнер водою Р, залишають у контакті протягом 1 хв, обережно стискаючи контейнер, потім повністю звільняють від вмісту. Повторюють промивання.

Контейнер, звільнений від вмісту і промитий зазначеним чином, має витримувати випробування на ди(2-етилгексил)фталат, що екстрагується, зазначене в статті "Порожні стерильні пластмасові контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові та компонентів крові" (3.2.4).

## ПАКУВАННЯ І МАРКУВАННЯ

Як зазначено у статті "Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові" (3.2.3).

### 3.2.6. КОМПЛЕКТИ ДЛЯ ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ ТА КОМПОНЕНТІВ КРОВІ

Комплекти для переливання крові та компонентів крові складаються в основному з пластмасової трубки, до якої приєднані деталі, необхідні для того, щоб комплект був придатний для переливання належним чином. Комплекти включають пристрій для проколювання пробки, фільтр для крові, крапельницю, регулятор течії, з'єднувальний елемент Luer і, як правило, пристрій для ін'єкції під час переливання. Якщо комплекти передбачається використати разом із контейнерами, для яких необхідний повітряний фільтр, його можна включити у пристрій для проколювання пробки або можна використати окремий пристрій для введення повітря. Камера, що включає фільтр для крові, крапельниця і основна трубка мають бути прозорими. Матеріал і конструкцію комплекту вибирають таким чином, щоб гарантувати відсутність гемолітичних ефектів. Комплекти мають відповідати діючим на даний час стандартам відносно розмірів і експлуатаційних характеристик.

Усі частини комплекту, які можуть знаходитися в контакті з кров'ю і компонентами крові, мають бути стерильними і вільними від пірогенів. Кожний комплект постачається в індивідуальній упаковці, яка зберігає стерильність вмісту. Комплекти не підлягають повторній стерилізації або повторному використанню.

Комплекти для переливання крові та компонентів крові мають бути вироблені відповідно до правил належної виробничої практики для медичних виробів і будь-яких відповідних національних регламентуючих документів.

## ВИПРОБУВАННЯ

*Випробування проводять на стерильних комплектах.*



**Розчин S.** Готують замкнену циркуляційну систему з трьох комплектів і посудини з боросилікатного скла місткістю 300 мл. До посудини приєднують термостат, що підтримує температуру рідини у посудині  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Через систему пропускають 250 мл води для ін'єкцій Р у напрямі, що використовується для переливання, протягом 2 год зі швидкістю 1 л/год (наприклад, використовуючи перистальтичний насос, приєднаний до настільки малого відрізка відповідної силіконової трубки, наскільки це можливо). Збирають весь розчин і охолоджують.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 25 мл розчину S додають 0.15 мл розчину BRP індикатора Р. Забарвлення розчину має змінитися до синього при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. До 25 мл розчину S додають 0.2 мл розчину метилового оранжевого Р. Забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S в області від 230 нм до 250 нм не має перевищувати 0.30, в області від 251 нм до 360 нм — не перевищувати 0.15.

**Етиленоксид.** Не більше 0.001 % (10 ppm), якщо на етикетці зазначено, що для стерилізації використаний етиленоксид. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 1.5 м x 6.4 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії Р з нанесеним шаром макроголу 1500 Р (3 г на 10 г);
- газ-носії гелій для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температура колонки  $40^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ .

Перевіряють відсутність піків, що заважають визначенню етиленоксиду, використовуючи для випробування нестерилізований комплект або іншу хроматографічну систему, наприклад:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3.2 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії Р, з нанесеним шаром трисціанотоксипропаном Р (2 г на 10 г);
- газ-носії гелій для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температура колонки  $60^\circ\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб  $100^\circ\text{C}$ ;
- температура детектора  $150^\circ\text{C}$ ;
- полуменево-іонізаційний детектор.

**Розчин етиленоксиду.** Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду Р поміщають у флакон

місткістю 50 мл, закривають пробкою, закріплюють пробку і зважують з точністю до 0.1 мг. Шприц з поліетилену або поліпропілену місткістю 50 мл наповнюють газоподібним етиленоксидом Р, залишають газ у контакті зі стінками шприца близько 3 хв, звільняють шприц від вмісту і знову наповнюють 50 мл газоподібного етиленоксиду Р. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно вводять ці 25 мл етиленоксиду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою, і знову зважують флакон. Збільшення маси має становити від 45 мг до 60 мг; ця величина використовується для розрахунку точної концентрації розчину (близько 1 г/л).

**Випробування.** Комплект після видалення упаковки зважують. Розрізають комплект на частини з максимальним розміром сторін 1 см і поміщають їх у флакон місткістю від 250 мл до 500 мл, що містить 150 мл диметилацетаміду Р. Закривають флакон пробкою і закріплюють її. Флакон витримують у сушильній шафі при температурі  $(70 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Витягають із флакона 1 мл гарячого газу і вводять його в колонку. Розраховують вміст етиленоксиду у флаконі, використовуючи калібрувальну криву і висоту одержаного піка.

**Калібрувальна крива.** У серію із семи флаконів того самого типу, що використовують для випробування, кожний з яких містить по 150 мл диметилацетаміду Р, вводять 0 мл, 0.05 мл, 0.10 мл, 0.20 мл, 0.50 мл, 1.00 мл і 2.00 мл розчину етиленоксиду, відповідно. Одержані таким чином розчини містять близько 0 мкг, 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 500 мкг, 1000 мкг і 2000 мкг етиленоксиду. Флакони закривають пробками, закріплюють пробки і витримують флакони в сушильній шафі при температурі  $(70 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона і розраховують вміст етиленоксиду.

**Речовини, що відновлюють.** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S. До 20.0 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р і 20.0 мл 0.002 М розчину калію перманганату. Кип'ячать протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду Р і титрують 0.01 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю Р. Паралельно проводять контрольний дослід. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 2.0 мл.

**Сторонні частки.** Комплект наповнюють через вхідний отвір розчином 0.1 г/л натрію лаурилсульфату Р, попередньо профільтрованого крізь скляний фільтр (16) і нагрівають до температури  $37^\circ\text{C}$ . Збирають рідину через вихідний отвір. При дослідженні в належних умовах видимості рідина має бути прозорою і практично вільною від видимих часток і волокон (передбачається, що частки і волокна, що мають діаметр 50 мкм і більше, видимі неозброєним оком).

**Швидкість потоку.** Через повний комплект з повністю відкритим регулятором течії пропускають 50 мл розчину в'язкістю 3 мПа·с (3 сП) (наприклад, розчин 33 г/л макроголу 4000 Р при температурі  $20^\circ\text{C}$ ) при

гідростатичному натиску, що дорівнює 1 м). Час, необхідний для протікання 50 мл розчину, не має перевищувати 90 с.

**Стійкість до тиску.** Герметизують кінці комплекту і будь-які пристрої для входу повітря. Приєднують комплект до вихідного отвору для стислого повітря, забезпеченого регулятором тиску. Занурюють комплект у резервуар з водою при температурі від 20 °С до 23 °С. Поступово прикладають надмірний тиск 100 кПа і витримують протягом 1 хв. З комплекту не мають виділятися бульбашки повітря.

**Прозорість.** Як еталонну суспензію використовують вихідну суспензію (2.2.1), розведenu у співвідношенні 1:8 для комплектів, що мають пробірки із зовнішнім діаметром менше 5 мм, і 1:16 для комплектів, що мають пробірки із зовнішнім діаметром 5 мм або більше. Пропускають еталонну суспензію через комплект і порівнюють із заповненим водою Р комплектом з тієї ж партії. Мають спостерігатися каламутність і наявність бульбашок.

**Сухий залишок.** 50.0 мл розчину S випарюють насухо на водяній бані й сушать до постійної маси в сушильній шафі з температурою від 100 °С до 105 °С. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 50.0 мл води для ін'єкцій Р. Різниця між масами залишків не має перевищувати 1.5 мг.

**Стерильність (2.6.1).** Комплекти мають витримувати випробування на стерильність. Якщо зазначено, що комплекти мають бути стерильними тільки всередині, пропускають через комплект 50 мл буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 (2.6.12) і використовують його для проведення випробування методом мембранної фільтрації.

Якщо зазначено, що комплекти мають бути стерильними як всередині, так і зовні, розкривають упаковку з дотриманням необхідних запобіжних засобів щодо асептики і:

- при використанні методу прямого висівання на середовища поміщають комплект або його компоненти у відповідний контейнер, що містить достатню кількість живильного середовища для забезпечення повного занурення;
- при використанні методу мембранної фільтрації поміщають комплект або його компоненти у відповідний контейнер, що містить достатню кількість буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 (2.6.12), для забезпечення загального промивання протягом 10 хв.

**Пірогени (2.6.8).** П'ять комплектів з'єднують разом і пропускають через одержану установку 250 мл стерильного, вільного від пірогенів, розчину 9 г/л натрію хлориду Р (швидкість потоку не має перевищувати 10 мл/хв). В асептичних умовах збирають розчин у контейнер, вільний від пірогенів. Одержаний розчин має витримувати випробування на пірогени. Уводять на 1 кг маси кролика 10 мл розчину.

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, на етикетці має бути зазначено, що комплект стерилізований з використанням етиленоксиду.

### 3.2.8. СТЕРИЛЬНІ ОДНОРАЗОВІ ПЛАСТМАСОВІ ШПРИЦІ

Стерильні одноразові пластмасові шприци — медичні вироби, призначені для безпосереднього введення ін'єкційних лікарських засобів. Вони постачаються стерильними і вільними від пірогенів і не підлягають повторній стерилізації або повторному використанню. Вони складаються з циліндра і поршня, який може бути забезпечений еластомерним ущільнювальним кільцем; можуть бути забезпечені голкою, яка може не зніматися. Кожний шприц повинен мати індивідуальну упаковку для збереження стерильності.

Циліндр шприца має бути досить прозорим для того, щоб без ускладнень визначити дозування і помітити наявність повітряних бульбашок і сторонніх часток.

Пластмасові і еластомерні матеріали, з яких виготовлені циліндр і поршень, мають відповідати певній специфікації або вимогам компетентного уповноваженого органу. Матеріали, що найчастіше застосовуються, — поліпропілен і поліетилен. Шприци мають відповідати діючим на даний момент стандартам відносно розмірів і експлуатаційних характеристик.

На внутрішню стінку циліндра може бути нанесене силіконове масло (3.1.8) для забезпечення плавної роботи шприца, але не в надлишку, який міг би забруднити вміст під час використання.

Чорнило, фарба і клеї для маркування шприца або виконання написів на упаковці і, якщо необхідно, на комплекті шприц/упаковка не мають проникати крізь стінки шприца.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** Розчин готують таким чином, щоб запобігти забрудненню сторонніми частками. Використовуючи достатню кількість шприців для одержання 50 мл розчину, наповнюють шприци до їх номінального об'єму водою для ін'єкцій Р і витримують при температурі 37 °С протягом 24 год. Об'єднують вміст шприців у контейнері з боросилікатного скла.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього Р1. Забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду або 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

### 3.2. Контейнери

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S в області від 220 нм до 360 нм не має перевищувати 0.40.

**Етиленоксид.** Не більше 0.001 % (10 ppm), якщо на етикетці зазначено, що для стерилізації використаний етиленоксид. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 1.5 м x 6.4 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії P, з нанесеним шаром макрогелю 1500 P (3 г на 10 г);
- газ-носіє гелій для хроматографії P;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температура колонки 40 °С;
- температура блока вводу проб 100 °С;
- температура детектора 150 °С.

Перевіряють відсутність піків, що заважають визначенню етиленоксиду, використовуючи для випробування нестерилізований комплект або іншу хроматографічну систему, наприклад:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 3 м x 3.2 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії P, з нанесеним шаром трисціаноетоксипропану P (2 г на 10 г);
- газ-носіє гелій для хроматографії P;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температура колонки 60 °С;
- температура блока вводу проб 100 °С;
- температура детектора 150 °С;
- полуменево-іонізаційний детектор.

**Розчин етиленоксиду.** Готують у витяжній шафі. 50.0 мл диметилацетаміду P поміщають у флакон місткістю 50 мл, закривають пробкою, закріплюють пробку і зважують з точністю до 0.1 мг. Шприц з поліетилену або поліпропілену місткістю 50 мл наповнюють газоподібним етиленоксидом P, залишають газ у контакті зі стінками шприца близько 3 хв, звільняють шприц від вмісту і знову наповнюють 50 мл газоподібного етиленоксиду P. Приєднують до шприца гіподермальну голку і знижують об'єм газу в шприці від 50 мл до 25 мл. Повільно уводять ці 25 мл етиленоксиду у флакон, обережно струшуючи і уникаючи контакту між рідиною і голкою, і знову зважують флакон. Збільшення маси має становити від 45 мг до 60 мг; ця величина використовується для розрахунку точної концентрації розчину (близько 1 г/л).

**Калібрувальна крива.** У серію із семи флаконів того самого типу, що використовують при проведенні випробування, кожний з яких містить по 150 мл диметилацетаміду P, уводять 0 мл, 0.05 мл, 0.10 мл, 0.20 мл, 0.50 мл, 1.00 мл і 2.00 мл розчину етиленоксиду, відповідно. Одержані таким чином розчини містять близько 0 мкг, 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 500 мкг, 1000 мкг і 2000 мкг етиленоксиду. Закривають флакони пробками, закріплюють пробки і витримують флакони в сушильній шафі при температурі (70±1) °С протягом 16 год. Хроматографують 1 мл парової фази кожного флакона і розраховують вміст етиленоксиду.

**Випробування.** Комплект шприца після видалення упаковки зважують, розрізають на частки з максимальним розміром сторін 1 см і поміщають їх у флакон місткістю від 250 мл до 500 мл, що містить 150 мл диметилацетаміду P. Закривають флакон пробкою і закріплюють її. Флакон витримують у сушильній шафі при температурі (70±1) °С протягом 16 год. Витягають із флакона 1 мл гарячого газу і вводять його в колонку. Розраховують вміст етиленоксиду у флаконі, використовуючи калібрувальну криву і висоту одержаного піка.

**Силіконове масло.** Площу внутрішньої поверхні шприца в квадратних сантиметрах обчислюють за формулою:

$$2\sqrt{V \cdot \pi \cdot h},$$

де:

V = номінальний об'єм шприца, в кубічних сантиметрах,

h = висота градування, в сантиметрах.

Беруть достатню кількість шприців для одержання площі внутрішньої поверхні від 100 см<sup>2</sup> до 200 см<sup>2</sup>. У кожний шприц уводять об'єм метиленхлориду P, що дорівнює половині номінального об'єму шприца, і доводять до номінального об'єму за допомогою повітря. Промивають розчинником внутрішню поверхню, відповідну номінальному об'єму, перевертанням шприца десять разів, закриваючи з'єднувальний елемент для голки пальцем, покритим пластмасовою плівкою, інертною до метиленхлориду. Зливають витяги у висушену до постійної маси зважену чашку і повторюють операцію. Об'єднані витяги упарюють досуха на водяній бані. Висушують при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса залишку не має перевищувати 0.25 мг на 1 см<sup>2</sup> площі внутрішньої поверхні.

Інфрачервоний спектр (2.2.24) одержаного залишку повинен мати смуги поглинання, типові для силіконового масла, при 805 см<sup>-1</sup>, 1020 см<sup>-1</sup>, 1095 см<sup>-1</sup>, 1260 см<sup>-1</sup> та 2960 см<sup>-1</sup>.

**Речовини, що відновлюють.** До 20.0 мл розчину S додають 2 мл кислоти сірчаної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять протягом 3 хв і відразу охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Паралельно проводять контрольний дослід, використовуючи 20.0 мл води для ін'єкцій P. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 3.0 мл.

**Прозорість.** Шприц наповнюють водою P (контрольний зразок), інший шприц наповнюють вихідною суспензією (2.2.1), розведеною у співвідношенні 1:10. Використовують вихідну суспензію, яку перед застосуванням витримують при температурі (20±2) °С протягом 24 год. При порівнянні неозброєним оком у розсіяному світлі на темному фоні має бути помітна каламутність суспензії.

**Стерильність (2.6.1).** Шприци, заявлені як стерильні, мають витримувати випробування на стерильність, яке проводять таким чином. В асептичних умовах розкривають упаковку, виймають шприц, розбирають його на деталі і поміщають кожну деталь у контейнер, що містить достатню кількість живильного середовища для того, щоб деталь була повністю занурена. Використовують обидва рекомендовані середовища (2.6.1).

**Шприци, заявлені як стерильні тільки зсередини, мають відповідати вимогам випробування на стерильність, яке проводять таким чином.** Для кожного випробовуваного шприца використовують 50 мл живильного середовища. В асептичних умовах знімають захисні пристрої голки і занурюють голку в живильне середовище. Промивають шприц п'ять разів за допомогою положення поршня, що забезпечує максимально можливе наповнення.

**Пірогени (2.6.8).** Шприци з номінальним об'ємом, що дорівнює або перевищує 15 мл, мають витримувати випробування на пірогени. Наповнюють не менше трьох шприців до їх номінального об'єму вільним від пірогенів розчином 9 г/л натрію хлориду Р і витримують при температурі 37 °С протягом 2 год. Об'єднують розчини в асептичних умовах у вільному від пірогенів контейнері, і відразу проводять випробування, використовуючи на 1 кг маси кролика 10 мл одержаного розчину.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці *упаковки* має бути зазначено:

- номер серії;
- опис шприца;
- "тільки для одноразового застосування".

На етикетці *вторинної упаковки* зазначають:

- метод стерилізації;
- "стерильно" або "стерильно тільки зсередини";
- інформацію, що ідентифікує виробника;
- "шприц не можна використовувати, якщо упаковка пошкоджена або ослаблений протектор стерильності".

### 3.2.9. ГУМОВІ ЗАКУПОРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ КОНТЕЙНЕРІВ З ВОДНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ДЛЯ ПОРОШКІВ І ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ

Гумові закупорювальні засоби для контейнерів з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, порошків і ліофілізованих порошків виготовляють із матеріалів, одержаних вулканізацією (поперечним зшиванням) макромолекулярних органічних речовин (еластомерів) з відповідними добавками. Вимоги даної статті поширюються також на закупорювальні засоби для контейнерів, призначених для ліофілізованих порошків і продуктів, які розчиняють у воді безпосередньо перед застосуванням. Вимоги

статті не поширюються на закупорювальні засоби, виготовлені із силіконового еластомера (які відповідають вимогам статті "Силіконовий еластомер для закупорювальних засобів і трубок" (3.1.9)), до ламінованих або лакованих закупорювальних засобів. Еластомери одержують із природної або синтетичної сировини за допомогою полімеризації, адитивної полімеризації або поліконденсації. Природа основних компонентів і різних добавок (наприклад, вулканізаторів, каталізаторів, стабілізаторів, пігментів) залежить від необхідних властивостей готового виробу.

Гумові закупорювальні засоби можна класифікувати за двома типами: пробки типу I — пробки, що відповідають найсуворішим вимогам і є кращими; пробки типу II — пробки, що мають механічні властивості, придатні для використання в спеціальних цілях (наприклад, для багаторазового проколювання), але не відповідають настільки суворим вимогам, як пробки типу I, через їх хімічний склад.

До закупорювальних засобів, що застосовуються для пакування конкретного лікарського засобу, ставляться такі вимоги:

- компоненти лікарського засобу, що знаходяться в контакті із пробкою, не мають абсорбуватися на поверхні пробки і мігрувати всередину неї або крізь пробку такою мірою, щоб шкідливо впливати на лікарський засіб,
- пробки не мають виділяти в лікарський засіб будь-які речовини в таких кількостях, щоб впливати на стабільність лікарського засобу або може бути потенційно небезпечними відносно токсичності.

Пробки мають бути сумісні з лікарським засобом, для якого вони використовуються, протягом усього затвердженого періоду зберігання і використання.

Виробник лікарського засобу має одержати від постачальника гарантії того, що склад пробок не змінювався і є ідентичним складу пробок, що використовувалися в ході випробувань на сумісність. Якщо постачальник інформує виробника лікарського засобу про зміни в складі, випробування на сумісність слід повторити в повному об'ємі або частково, залежно від характеру змін.

Пробки перед застосуванням мийуть і, якщо необхідно, стерилізують.

## ВЛАСТИВОСТІ

Гумові закупорювальні засоби еластичні; вони напівпрозорі або непрозорі і не мають характерного забарвлення, яке залежить від добавок, що застосовують. Вони практично не розчинні в тетрагідрофурани, в якому, проте, може спостерігатися значне оборотне набухання. Пробки однорідні і практично не мають задирок і сторонніх включень (наприклад, волокон, механічних часток, відходів гуми).

*Ідентифікація типу гуми, використаної для виготовлення закупорювальних засобів, виходить за рамки даної статті. Ідентифікаційне випробування, наведене нижче, розмежовує еластомерні і нееластомерні пробки, але не диференціює різні типи гуми. Можуть бути*

## 3.2. Контейнери

виконані інші ідентифікаційні випробування з метою виявлення відмінностей у серіях порівняно з пробками, що використовувалися для проведення випробувань на сумісність. Для цього можуть бути застосовані один або більше таких аналітичних методів: визначення відносної густини, визначення сульфатної золи, визначення вмісту сірки, тонкошарова хроматографія екстракту, ультрафіолетова абсорбційна спектрофотометрія екстракту, інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія продуктів піролізу.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Еластичність матеріалу має бути такою, щоб смугу з поперечним перерізом від 1 мм<sup>2</sup> до 5 мм<sup>2</sup> можна було розтягнути вручну принаймні в два рази від попередньої довжини. Будучи розтягнутою вдвічі за 1 хв, вона має стискатися до попередньої довжини менш як у 1.2 рази протягом 30 с.

**В.** Від 1 г до 2 г матеріалу нагрівають у термостійкій пробірці над відкритим полум'ям до висушування зразка і продовжують нагрівання до конденсації пари продуктів піролізу біля верхнього краю пробірки. Осаджують декілька крапель продуктів піролізу на диск з калію бромідом. Інфрачервоний спектр (2.2.24) одержаного диска має відповідати спектру типового зразка.

**С.** Вміст загальної золи (2.4.16) має знаходитися в межах ( $\pm 10$ ) % від результату, одержаного для типового зразка.

### ВИПРОБУВАННЯ

*Випробовувані зразки перед випробуванням слід вимити і простерилізувати.*

**Розчин S.** Нерозрізані пробки в кількості, що відповідає площі поверхні близько 100 см<sup>2</sup>, поміщають у відповідну скляну тару, заливають водою для ін'єкцій P, кип'ятять протягом 5 хв і промивають п'ять разів холодною водою для ін'єкцій P. Промиті пробки поміщають у широкогорлу колбу (скло класу I, 3.2.1), додають 200 мл води для ін'єкцій P і зважують. Закривають отвір колби лабораторною склянкою із боросилікатного скла. Нагрівають в автоклаві таким чином, щоб протягом від 20 хв до 30 хв була досягнута температура ( $121 \pm 2$ ) °C, і витримують при цій температурі близько 30 хв. Охолоджують до кімнатної температури протягом близько 30 хв і доводять до первинної маси водою для ін'єкцій P. Збовтують і негайно відділяють розчин від пробок декантацією. Збовтують розчин S перед початком кожного випробування.

**Холостий розчин.** Готують аналогічно з розчином S, використовуючи 200 мл води для ін'єкцій P.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II для пробок типу I і еталон III для пробок типу II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон GY<sub>5</sub>.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього P1. Забарвлення індикатора має змінитися до синього або жовтого при додаванні не більше 0.3 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду або 0.8 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої.

**Оптична густина.** Випробування проводять протягом 5 год після приготування розчину S. Розчин S фільтрують за допомогою мембранного фільтра, що має розмір пор близько 0.45 мкм, відкидаючи перші декілька мілілітрів фільтрату. Вимірюють оптичну густина (2.2.25) фільтрату в області від 220 нм до 360 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин (як зазначено при приготуванні розчину S). Оптична густина не має перевищувати 0.2 для пробок типу I або 4.0 для пробок типу II. Якщо необхідно, розводять фільтрат перед вимірюванням оптичної густини і коригують результат з урахуванням розведення.

**Речовини, що відновлюють** Випробування проводять протягом 4 год після приготування розчину S. До 20.0 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P і 20.0 мл 0.002 M розчину калію перманганату. Кип'ятять протягом 3 хв і охолоджують. Додають 1 г калію йодиду P і негайно титрують 0.01 M розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину крохмалю P. Проводять контрольний дослід, використовуючи 20.0 мл холостого розчину. Різниця між об'ємами титранту не має перевищувати 3.0 мл (для пробок типу I) і 7.0 мл (для пробок типу II).

**Амонію солі (2.4.1, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 14 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на амонію солі.

**Цинк, що екстрагується.** Не більше 5 мкг в 1 мл розчину S.

Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 мл розчину S доводять 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину цинку (10 ppm Zn) P 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Важкі метали, що екстрагуються (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). Розчин S має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P.

**Сухий залишок.** 50.0 мл розчину S упарюють насухо на водяній бані і сушать до постійної маси при температурі від 100 °C до 105 °C. Маса залишку не має перевищувати 2.0 мг для гуми типу I і 4.0 мг для гуми типу II.

**Леткі сульфіді.** Пробки, якщо необхідно, розрізані на частки, із загальною площею поверхні  $(20 \pm 2)$  см<sup>2</sup> поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл і додають 50 мл розчину 20 г/л *кислоти лимонної Р*. Розміщують над шийкою колби шматочок *свинцево-ацетатного паперу Р* і витримують папір у цьому положенні, помістивши зверху перевернуту склянку для зважування. Нагрівають в автоклаві при температурі  $(121 \pm 2)$  °С протягом 30 хв. Будь-яка чорна пляма на папері не має бути інтенсивнішою за пляму еталона, приготованого паралельно з випробовуванням розчином із використанням 0.154 мг *натрію сульфіді Р* і 50 мл розчину 20 г/л *лимонної кислоти Р*.

*Для випробувань на проникність, фрагментацію і самогерметизацію використовують пробки, оброблені як зазначено при приготуванні розчину S і висушені.*

**Проникність.** Для пробок, які передбачається проколувати гіподермальною голкою, виконують таке випробування. 10 відповідних флаконів наповнюють до номінального об'єму *водою Р*, закривають випробовуваними пробками і закріплюють ковпачками. Проколюють пробки голкою перпендикулярно до поверхні пробок, використовуючи для кожної пробки нову змащену гіподермальну голку з довгим зрізом<sup>(1)</sup> (кут зрізу  $(12 \pm 2)$ °) і зовнішнім діаметром 0.8 мм. Необхідне для проколювання зусилля, визначене з точністю до  $(\pm 0.25 \text{ Н})$  (25 гс), не має перевищувати 10 Н (1 кгс) для кожної пробки.

**Фрагментація.** Для пробок, які передбачається проколувати гіподермальною голкою, виконують таке випробування. Якщо пробки призначені для водних лікарських засобів, у 12 чистих флаконів додають об'єм *води Р*, що на 4 мл менший від номінального об'єму, закривають флакони випробовуваними проб-

ками, закріплюють за допомогою ковпачків і видержують протягом 16 год. Якщо пробки призначені для сухих лікарських засобів, закривають випробовуваними пробками 12 чистих флаконів. До чистого шприца приєднують змащену гіподермальну голку з довгим зрізом<sup>(1)</sup> (кут зрізу  $(12 \pm 2)$ °) і зовнішнім діаметром 0.8 мм, використовуючи для кожної пробки нову, вводять у флакон 1 мл *води Р* і видаляють 1 мл повітря. Для кожної пробки виконують цю операцію чотири рази, проколюючи кожний раз в іншому місці. Для кожної пробки використовують нову голку і перевіряють, чи не затупилася голка в ході випробування. Рідину, що знаходиться у флаконі, пропускають крізь фільтр із розміром пор близько 0.5 мкм. Підраховують кількість фрагментів гуми, видимих неозброєним оком. Загальна кількість фрагментів не має перевищувати 5. Ця межа ґрунтується на припущенні, що неозброєним оком видні фрагменти діаметром, що дорівнює або більше 50 мкм; у сумнівних випадках фрагменти переглядають під мікроскопом для перевірки їх природи і розміру.

**Самогерметизація.** Для пробок, призначених для використання в багатодозових контейнерах, виконують таке випробування. 10 відповідних флаконів заповнюють до номінального об'єму *водою Р*, закривають випробовуваними пробками і закріплюють ковпачками. Використовуючи для кожної пробки нову гіподермальну голку із зовнішнім діаметром 0.8 мм, проколюють кожну пробку десять разів, щоразу в іншому місці. Занурюють флакони вертикально в розчин 1 г/л *метиленового синього Р* і знижують зовнішній тиск до 27 кПа протягом 10 хв. Підвищують тиск до атмосферного і залишають флакони в розчині протягом 30 хв. Промивають флакони іззовні. Жоден із флаконів не повинен мати будь-яких слідів забарвленого розчину.

<sup>(1)</sup> Див. ISO 7864 "Стерильні гіподермальні голки для одноразового використання".

# **ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ**

## 5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ ПО СТЕРИЛЬНОСТІ

### 5.1.5. ЗАСТОСУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ $F_0$ ПРИ ПАРОВІЙ СТЕРИЛІЗАЦІЇ ВОДНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Дана стаття має інформаційний і рекомендаційний характер.

Для процесу стерилізації насиченою парою під величиною  $F_0$  розуміють летальність мікроорганізмів (для яких величина  $Z$  дорівнює 10), визначену як еквівалентний час у хвилинах при температурі 121 °С, забезпечувану при стерилізації лікарського засобу у контейнері.

Для процесу парової стерилізації величина  $Z$  установлює зв'язок між термічною стійкістю мікроорганізмів і зміною температури. Величина  $Z$  відповідає зміні температури, що призводить до десятикратної зміни величини  $D$ .

Величина  $D$  (величина десятикратного зниження) — це значення параметра стерилізації (тривалості або поглиненої дози), необхідне для зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів до 10 % від їх вихідного числа. Величина  $D$  має сенс тільки для строго визначених умов стерилізації.

Загальна величина  $F_0$  для процесу стерилізації враховує фази циклу нагрівання й охолодження і може бути обчислена як інтеграл від ступеня летальності за часом в дискретних інтервалах температури.

Якщо цикл парової стерилізації вибирається на основі концепції  $F_0$ , велику увагу слід приділяти тому, щоб довести, що стерильність досягнута. Додатково до валідації процесу стерилізації може бути також необхідно проводити безперервний мікробіологічний контроль у процесі виробництва, щоб показати, що мікробіологічні параметри знаходяться у встановлених межах і дають значення ступеня надійності стерилізації (СНС)  $10^{-6}$  або краще.

Застосовуються такі математичні формули:

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log N) = D_{121} \log IF$$

де:

$D_{121}$  — величина  $D$  для спор тест-мікроорганізмів (5.1.2) при температурі 121 °С;

$N_0$  — вихідне число життєздатних мікроорганізмів;

$N$  — кінцеве число життєздатних мікроорганізмів;

$IF$  — фактор інактивації.

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log D_1 - \log D_2} ,$$

де:

$D_1$  — величина  $D$  для мікроорганізмів при температурі  $T_1$ ;

$D_2$  — величина  $D$  для мікроорганізмів при температурі  $T_2$ .

$$IF = N_0 - N = 10^{\frac{t}{D}} ,$$

де:

$t$  — час дії;

$D$  — величина  $D$  для мікроорганізмів в умовах дії.



## **5.3. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ І КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ**

### **1. ВСТУП**

1.1. Загальні положення та точність

### **2. РАНДОМІЗАЦІЯ ТА НЕЗАЛЕЖНІСТЬ ОКРЕМИХ ВИПРОБУВАНЬ**

### **3. КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ, ЗАСНОВАНІ НА КІЛЬКІСНИХ ЕФЕКТАХ**

3.1. Статистичні моделі

3.1.1. Загальні принципи

3.1.2. Рутинні кількісні визначення

3.1.3. Розрахунки й обмеження

3.2. Модель паралельних ліній

3.2.1. Вступ

3.2.2. План кількісного визначення

3.2.2.1. Схема повної рандомізації

3.2.2.2. Схема рандомізованих блоків

3.2.2.3. Схема латинських квадратів

3.2.2.4. Перехресна схема

3.2.3. Дисперсійний аналіз

3.2.4. Випробування на вірогідність

3.2.5. Оцінка активності та довірчих меж

3.2.6. Втрачені результати

3.3. Модель кутових коефіцієнтів

3.3.1. Вступ

3.3.2. План кількісного визначення

3.3.3. Дисперсійний аналіз

3.3.3.1. План (hd+1)

3.3.3.2. План (hd)

3.3.4. Випробування на вірогідність

3.3.5. Оцінка активності і довірчих меж

3.3.5.1. План (hd+1)

3.3.5.2. План (hd)

### **4. КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЕФЕКТАМИ**

4.1. Вступ

4.2. Метод пробитів

4.2.1. Табулювання результатів

4.2.2. Випробування на вірогідність

4.2.3. Оцінка активності та довірчих меж

4.2.4. Недостовірні кількісні визначення

4.3. Метод логітів

4.4. Інші форми кривої

4.5. 50% ефективна доза (середня ефективна доза)

### **5. ПРИКЛАДИ**

5.1. Модель паралельних ліній

5.1.1. Дводозове спільне кількісне визначення; схеми повної рандомізації

5.1.2. Тридозове кількісне визначення із використанням схеми латинських квадратів

5.1.3. Чотиридозова схема рандомізованих блоків

5.1.4. П'ятидозове спільне кількісне визначення з використанням схеми повної рандомізації

5.1.5. Дводозова перехресна схема

5.2. Модель кутових коефіцієнтів

5.2.1. Схема повної рандомізації (0,3,3)

5.2.2. Схема повної рандомізації (0,4,4,4)

5.3. Альтернативні ефекти

5.3.1. Використання методу пробитів при зіставленні випробовуваного зразка зі стандартом

5.3.2. Використання методу логітів та інших аналогічних методів при зіставленні випробовуваного зразка зі стандартом

5.3.3. Визначення ED<sub>50</sub> речовини з використанням методу пробитів

### **6. ОБ'ЄДНАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ**

6.1. Вступ

6.2. Зважене об'єднання результатів кількісних визначень

6.2.1. Розрахунок вагових коефіцієнтів

6.2.2. Однорідність оцінок активності

6.2.3. Розрахунок зваженої середньої та довірчої меж

6.2.4. Зважене середнє та довірчі межі розкиду в межах кількісних визначень і між ними

6.3. Незважене об'єднання результатів кількісних визначень

6.4. Приклад зваженої середньої активності з довірчими межами

### **7. ДОДАТОК**

7.1. Загальні лінійні моделі

7.2. Неоднорідність дисперсій

7.3. Викиди та робасні методи

7.4. Корельовані помилки

### **8. ТАБЛИЦІ ТА ГЕНЕРУЮЧІ ПРОЦЕДУРИ**

8.1. F — розподіл

8.2. t — розподіл

8.3.  $\chi^2$  — розподіл

8.4.  $\Phi$  — розподіл

8.5. Випадкові розміщення

8.6. Латинські квадрати

### **9. СЛОВНИК СИМВОЛІВ**

### **10. ЛІТЕРАТУРА**

### 1. ВСТУП

Дана стаття може бути використана для планування біологічних кількісних визначень, що включені до Фармакопеї, і з аналізу одержаних результатів. Вона призначена фахівцям, для яких статистика не є ні основною спеціальністю, ні основною сферою відповідальності; для тих, хто несе відповідальність за проведення кількісних визначень та інтерпретацію їх результатів, часто без допомоги і порад фахівців в галузі статистики. Наведені у даній статті методи розрахунків не є обов'язковими при проведенні біологічних кількісних визначень, які самі є обов'язковою частиною Фармакопеї. Допускається використання альтернативних методів за умови, що вони не поступаються щодо надійності методам, описаним у даній статті. Існує широкий спектр програмного забезпечення, що може вибиратися з урахуванням наявного обладнання та кваліфікації аналітика.

Рекомендується вдаватися до поради фахівця у таких ситуаціях: якщо необхідно детально проробити план і методи аналізу, придатні для наукового дослідження або розробки нового препарату; якщо необхідний аналіз перевизначених кривих доза-ефект (що може виникнути, наприклад, при проведенні імунологічних кількісних визначень); якщо неможливо дотримуватися обмежень, що накладаються на кількісне визначення даною статтею, прикладами можуть бути необхідність адаптувати план кількісного визначення до конкретних лабораторних умов або недоцільність однакового числа рівнорозташованих доз.

#### 1.1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ТА ТОЧНІСТЬ

Біологічні методи аналізу використовують для кількісного визначення таких субстанцій і препаратів, активність яких не може бути коректно визначена за допомогою хімічних або фізичних методів. Де це можливо, в основу кількісних визначень покладений принцип порівняння зі стандартним препаратом: визначається кількість випробовуваної речовини, що має такий самий біологічний ефект, як і задана кількість, *Одиниця*, стандартного препарату. Істотною умовою проведення таких біологічних кількісних визначень є одночасне виконання випробувань для стандартного препарату і випробовуваної речовини в ідентичних умовах.

Деякі кількісні визначення (наприклад, визначення титру вірусу) не припускають вираження активності випробовуваного зразка через активність стандарту. Такі випробування наведені в розділі 4.5.

Будь-яка оцінка активності, заснована на біологічному кількісному визначенні, містить випадкову похибку, обумовлену неусувною варіабельністю біологічних ефектів. Доцільно, якщо можливо, проводити обчислення цієї похибки за результатами кожного кількісного визначення, навіть у разі використання офіційного методу. Із урахуванням цього нижче наведені методи планування кількісних визначень і обчислення похибок. Перед тим, як зупинитися на тім чи іншому методі, слід у кожному разі провести попередне

випробування, що включає достатнє число кількісних визначень, і переконатися в можливості застосування цього методу.

Довірчий інтервал активності характеризує точність, з якою активність оцінена за результатами кількісного визначення. Він розраховується з урахуванням плану експерименту й обсягу вибірки. При проведенні біологічних кількісних визначень звичайно вибирається 95 % довірчий інтервал. Методи математичної статистики використовуються для обчислення меж такого довірчого інтервалу, для якого з імовірністю 95 % справедливе твердження, що він містить справжнє значення визначуваної ефективності. Прийнятна ця точність чи ні, визначається вимогами, сформульованими в монографії Фармакопеї на випробовуваний зразок.

Терміни "середнє значення" і "стандартне відхилення" використовуються в даному розділі відповідно до їхніх визначень у більшості сучасних керівництв з біометрії.

Терміни "заявлена активність" або "активність, зазначена в тексті маркування", "прийнята активність", "передбачувана активність", "відношення активностей" і "встановлювана активність" використовуються в даному додатку для позначення таких понять:

- "заявлена активність" або "активність, зазначена в тексті маркування": для готового продукту — номінальна величина, що задається, виходячи з відомої активності вихідного матеріалу; для вихідного матеріалу — активність, встановлена виробником;
- "прийнята активність" — активність стандартного препарату;
- "передбачувана активність": тимчасово прийнята активність випробовуваного зразка, виходячи з якої розраховуються дози, які вважають еквівалентними використовуваним дозам стандартного препарату;
- "відношення активностей" для випробовуваного зразка — відношення еквівалентних доз стандартного препарату і випробовуваного зразка в умовах кількісного визначення;
- "встановлена активність" — активність, розрахована за даними кількісного визначення.

У підрозділі 9 (словник символів) наведені найбільш важливі позначення, використовувани у даній статті. Якщо використовується позначення, не розшифроване у словнику символів, або символ використовується в іншому значенні, це обумовлюється.

### 2. РАНДОМІЗАЦІЯ ТА НЕЗАЛЕЖНІСТЬ ОКРЕМИХ ВИПРОБУВАНЬ

Різні випробування мають співвідноситися з різними експериментальними одиницями (тварини, пробірки та ін.) відповідно до якого-небудь строго випадкового процесу. Будь-який інший вибір експериментальних умов випробування, не домовлених заздалегіть в плані експерименту, також має проводитися випадковим способом. Прикладами можуть бути вибір розміщення боксів у лабораторії та порядок проведення випро-

бувань. Зокрема, група тварин, які одержали однакові дози якого-небудь зразка, не має піддаватися випробуванням разом (у той самий час або у тому самому місці). Винятки можливі лише коли є вагомні докази на користь того, що пов'язаний із цими факторами розкид (наприклад, між часом або розташуванням) можна не брати до уваги.

Рандомізація може здійснюватися з використанням комп'ютерів із вбудованою функцією випадкових чисел. При цьому слід переконатися, що при повторних запусках процедури щоразу генерується нова послідовність випадкових чисел.

Зразки, що впливають на кожну випробовувану одиницю, мають бути незалежні, наскільки це можливо. У межах кожної випробовуваної групи розведення, призначені для кожного з випробувань, мають бути не просто розведеннями однієї й тієї самої дози, але мають готуватися окремо. Якщо ця умова не виконана, варіабельність, властива зразку, не буде цілком представлена дисперсією похибки випробування. У результаті залишкова похибка буде занижена, що призведе до:

- 1) не виправданій жорсткості випробувань при дисперсійному аналізі (див. розділи 3.2.3 і 3.2.4);
- 2) заниження дійсних довірчих меж, що, як показано в розділі 3.2.5, розраховують, виходячи з оцінки  $s^2$  (середній квадрат залишкової похибки).

## 3. КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ, ЗАСНОВАНІ НА КІЛЬКІСНИХ ЕФЕКТАХ

### 3.1. СТАТИСТИЧНІ МОДЕЛІ

#### 3.1.1. Загальні принципи

Біологічні кількісні визначення, включені до Фармакопії, засновані на "принципі розведення". Це означає: передбачається, що випробовуваний зразок містить те саме активне начало, що і стандартний препарат, але відрізняється від останнього співвідношенням активного і неактивного компонентів. У цьому разі випробовуваний зразок можна теоретично одержати зі стандартного препарату шляхом його розведення неактивними компонентами. Для того, щоб перевірити, чи задовольняє конкретне кількісне визначення принципу розведення, слід зіставити залежності доза-ефект для стандартного препарату і випробовуваного зразка. Значуща відмінність цих залежностей дозволяє припустити, що один із них на додаток до активного інгредієнта містить деякі компоненти, що не є інертними і впливають на вимірювані ефекти.

Для того, щоб зробити вплив розведення стандартного препарату більш очевидним, доцільно так перетворити залежність доза-ефект, щоб вона була лінійною в можливо більш широкому інтервалі доз. Для розглядуваних біологічних кількісних визначень інтерес явля-

ють дві статистичні моделі: модель рівнобіжних ліній і модель кутових коефіцієнтів.

Для застосування кожної з них мають виконуватися такі умови:

- 1) різні випробування мають бути розподілені по відношенню до випробовуваних одиниць випадковим способом;
- 2) результати всіх випробувань мають бути розподілені нормально;
- 3) у кожній групі випробувань стандартні відхилення ефектів для стандартного препарату і випробовуваного зразка не мають значущо відрізнятися один від одного.

При розробці методики кількісного визначення слід переконатися в тому, що результати різних кількісних визначень задовольняють ці теоретичні вимоги.

Для виконання умови 1) слід уважно дотримуватися рекомендацій розділу 2.

Умова 2) являє собою припущення, що на практиці реалізується майже завжди. Незначні відхилення від цього припущення не вносять серйозних похибок до аналізу, принаймні, якщо число повторень для кожного з випробувань невелике. Якщо виникли сумніви, для перевірки може бути використане випробування на нормальність, наприклад, критерій Шапіро-Уїлка<sup>1</sup>.

Умова 3) може бути перевірена за допомогою підходящого випробування на однорідність дисперсій (наприклад, критерію Бартлетта<sup>2</sup> або критерію Кокрена<sup>3</sup>). Дуже корисним може бути також аналіз даних у графічному поданні (див. приклади в розділі 5).

Якщо умови 2) і/або 3) не виконуються, у деяких випадках ситуація може бути поліпшена за допомогою перетворення ефектів. Приклади таких перетворень:  $\ln y$ ,  $\sqrt{y}$  або  $y^2$ .

Логарифмічне перетворення  $y \rightarrow \ln y$  може виявитися корисним у разі незадовільної однорідності дисперсій. В деяких випадках воно також може поліпшити характеристику нормальності, якщо розподіл скошений праворуч.

Перетворення  $y \rightarrow \sqrt{y}$  корисне, якщо спостереження відповідають розподілу Пуассона, тобто коли їх одержують шляхом підрахунку.

Перетворення  $y \rightarrow y^2$  може бути корисне, якщо, наприклад, доза виявляється пропорційною площі гнбленої зони, а не вимірюваному діаметру цієї зони.

Кількісні визначення, у яких неможливо виміряти ефект для кожної випробовуваної одиниці, а можна лише підрахувати частку таких одиниць, що відкликаються на кожен вплив, становлять окрему категорію. Вона буде розглянута в розділі 4.

#### 3.1.2. Рутинні кількісні визначення

При проведенні того чи іншого рутинного кількісного визначення звичайно неможливо систематично пе-

<sup>1</sup> Wilk M.B. and Shapiro S.S. "The joint assessment of normality of several independent samples", *Technometrics*, 10: 825-839 (1968)

<sup>2</sup> Bartlett M.S. "Properties of sufficiency and statistical tests", *Proc. Roy. Soc. London, Ser. A*, 160: 280-282 (1937).

<sup>3</sup> Cochran W.G. "Testing a linear relation among variances", *Biometrics*, 7: 17-32 (1951)

ревіряти дотримування умов 1)-3), що обумовлено значною чутливістю статистичних випробувань до обсягу вибірки при невеликому числі вимірів. Однак фахівці зі статистичного аналізу показали, що у разі симетричних збалансованих кількісних визначень невеликі відхилення від однорідності дисперсій і нормальності розподілу не справляють скільки-небудь істотного впливу на результати кількісного визначення. Питання про застосовність статистичної моделі слід ставити лише, якщо серія кількісних визначень дає привід засумніватися в її обґрунтованості. При цьому може виникнути необхідність провести нову серію попередніх досліджень, як описано в розділі 3.1.1.

Є ще дві необхідні умови, що залежать від використаної статистичної моделі.

У разі використання моделі паралельних ліній:

- 4А) У всьому інтервалі випробовуваних доз залежність ефекту від логарифма дози може бути подана у вигляді прямої лінії.
- 5А) Для будь-якого випробовуваного зразка в рамках кількісного визначення, що проводиться, ця пряма рівнобіжна відповідній прямій для стандартного препарату.

У разі використання моделі кутових коефіцієнтів:

- 4В) У всьому інтервалі випробовуваних доз залежність ефекту від дози може бути подана для кожного зразка у вигляді прямої лінії.
- 5В) Для будь-якого випробовуваного зразка в рамках кількісного визначення, що проводиться, ця пряма перетинає вісь у в тій самій точці, що і пряма для стандартного препарату (іншими словами, функції ефектів усіх випробовуваних зразків при нульовій дозі дорівнюють функціям ефекту стандартного препарату).

Умови 4А і 4В можуть бути перевірені лише, якщо кількісне визначення передбачає, принаймні, три розведення для кожного з випробовуваних зразків. Використання кількісних визначень, що передбачають лише одне або два розведення, обґрунтовано лише, якщо накопичений досвід свідчить, що умови лінійності та паралельності або збігу точок перетину завжди виконуються.

Після одержання результатів кількісного визначення, перед обчисленням відносної активності кожного з випробовуваних зразків, проводиться дисперсійний аналіз, мета якого — переконатися в тому, що умови 4А і 5А (або 4В і 5В) виконані. Із цією метою розраховують загальну суму квадратів, яку підрозділяють на суми квадратів, що відповідають кожній з умов, які перевіряються. Різниця загальної суми квадратів і цих сум являє собою залишкову похибку випробування. Із використанням  $F$ -критерію вирішується питання, чи можна співвіднести цю похибку з відповідним джерелом розкиду.

Після обґрунтування застосовності моделей активності будь-якого з випробовуваних зразків може бути розрахована по відношенню до стандартного препарату і виражена у вигляді відношення активнос-

тей або перерахована в підхожі одиниці, наприклад, у міжнародні одиниці. Для кожного набору даних можуть бути також визначені довірчі межі.

Кількісні визначення, що використовують модель паралельних ліній, обговорюються в розділі 3.2. Кількісні визначення, що використовують модель кутових коефіцієнтів, зазначені в розділі 3.3.

Якщо не виконується хоча б одна з перерахованих п'яти умов (1-3, 4А, 5А або 1-3, 4В, 5В), зазначені в цій статті методи розрахунку незастосовні, і метод кількісного визначення вимагає спеціального аналізу.

Інше перетворення не має використовуватися, доки не переконаємося, що невиконання умов не випадковість, а результат деякої систематичної зміни умов випробування. У цьому разі перед тим, як нове перетворення буде прийняте для проведення рутинних кількісних визначень, слід повторити попередні дослідження, зазначені в розділі 3.1.1.

Надмірно велика кількість результатів, що відбраковуються через непаралельність або нелінійність при проведенні рутинного кількісного визначення, у якому зіставляються подібні матеріали, швидше за все свідчить про неправильно сплановане число повторень. Нерідко це обумовлено недостатньо повним обліком джерел розкиду, що веде до заниженої оцінки залишкової похибки і, відповідно, до високих значень  $F$ -відношення.

У рамках одного кількісного визначення не завжди можливо врахувати всі можливі джерела розкиду (наприклад, розкид, пов'язаний із проведенням експериментів у різні дні). У цьому разі може виявитися, що довірчі інтервали, визначені за результатами повторних кількісних визначень того самого зразка, недостатньо задовільно узгоджуються між собою.

Виникає проблема, пов'язана з інтерпретацією окремих довірчих інтервалів. Для одержання більш надійної оцінки довірчого інтервалу може виявитися необхідним провести кілька незалежних кількісних визначень, об'єднати одержані результати і на їхній підставі одержати одну оцінку активності довірчих інтервалів (див. розділ 6).

Для контролю якості рутинних кількісних визначень рекомендується фіксувати на контрольних діаграмах усі одержані оцінки кутових коефіцієнтів ліній регресії та залишкових похибок.

— Надмірно велике значення залишкової похибки може свідчити про технічні проблеми. Цю ситуацію слід проаналізувати і, якщо виявляться порушення в ході кількісного визначення, його слід повторити. Надмірно велике значення залишкової похибки може також свідчити про наявність випадкових викидів. Ефект, що виявляється сумнівним через невідповідність процедури в ході кількісного визначення, слід відкинути. Обґрунтованим можна також вважати відкидання сумнівного ефекту після завершення кількісного визначення, якщо вдається простежити причину викиду і переконатися, що вона обумовлена збоями в кількісному визначенні. Відкидання або збереження ефектів, що подаються як викиди, може виявитися серйозним джерелом необ'єктивності. У загальному

випадку не рекомендується відкидати ефекти лише на підставі значущості випробування на викиди.

— Час від часу на практиці може зустрічатися винятково мала залишкова похибка. Це призводить до того, що  $F$ -відношення перевищує критичне значення. У цьому разі можна вважати обґрунтованою заміну залишкової похибки окремого кількісного визначення залишковою похибкою, усередненою за всім архівом даних, зафіксованих на контрольних діаграмах.

#### 3.1.3. Розрахунки й обмеження

Відповідно до загальних принципів коректного планування випробування на план кількісного визначення звичайно накладаються такі три обмеження. Вони забезпечують вираш як щодо точності, так і щодо простоти обчислень.

- Число розведень має бути однаковим для кожного з випробовуваних зразків;
- при використанні моделі паралельних ліній відношення двох послідовних доз має бути сталим у всіх випробуваннях; при використанні моделі кутових коефіцієнтів потрібна сталість різниці двох послідовних доз;
- число випробовуваних одиниць має бути однаковим у всіх випробуваннях.

Якщо використовуваний план задовольняє ці вимоги, розрахунки спрощуються. Формули для розрахунків наведені в розділах 3.2 і 3.3. Рекомендується використовувати спеціально розроблене програмне забезпечення. Існує кілька програм, за якими можна легко обробити будь-який із планів кількісного визначення, зазначений у окремих статтях. Не обов'язково, щоб усі ці програми використовували однакові формули й алгоритми, але усі вони мають давати однакові результати.

Плани кількісних визначень, що не задовольняють наведені вище вимоги, можуть бути коректні та цілком припустимі. Однак необхідні для розрахунків формули занадто складні і тому не наводяться в даній статті. Стислий опис методів, використовуваних для розрахунків, дається в розділі 7.1. Ці методи можуть також використовуватися, якщо плани задовольняють зазначені обмеження. У цьому разі вони еквівалентні спрощеним формулам.

Формули для планів із обмеженнями, наведені в даній статті, можуть бути використані, наприклад, для створення спеціальних програм із використанням електронних таблиць. Приклади з розділу 5 можуть у цьому разі бути використані для уточнення формул і для перевірки роботи програми.

## 3.2. МОДЕЛЬ ПАРАЛЕЛЬНИХ ЛІНІЙ

### 3.2.1. Вступ

Модель паралельних ліній ілюструється Рис.3.2.1.-1. Логарифми доз відкладають на горизонтальній осі так, щоб їхні значення зростали зліва направо. Ефекти

відкладають на вертикальній осі. Окремі ефекти кожного з випробувань показані чорними крапками. Дві лінії являють собою результати розрахунків для стандартного препарату і випробовуваного зразка.

*Зуваження.* У цій статті використовуються натуральні логарифми ( $\ln$  або  $\log_e$ ). При цьому термін "антилогарифм" означає  $e^x$ . Однак можливо також використання десяткових логарифмів ( $\lg$  або  $\log_{10}$ ). Цьому відповідає антилогарифм  $10^x$ .

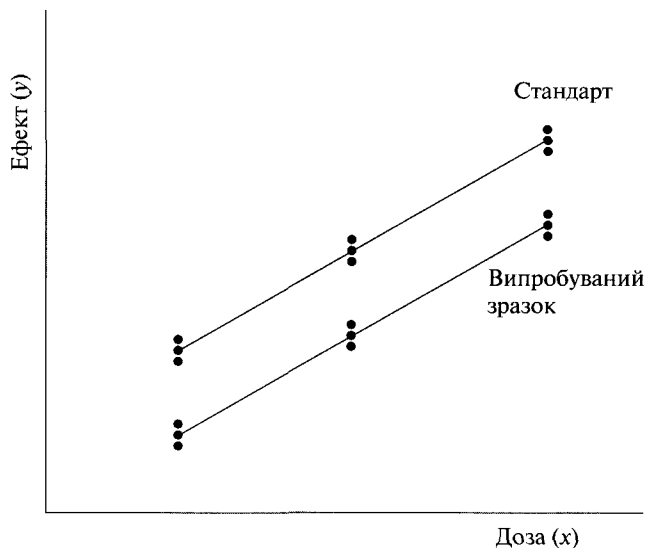


Рисунок 3.2.1.-1. Модель паралельних ліній у разі кількісного визначення (3+3)

Для задовільного кількісного визначення передбачувана активність випробовуваного зразка має бути близькою до справжньої активності. Виходячи з цієї передбачуваної активності та прийнятої активності стандарту, готуються розведення з рівною (по можливості) активністю, тобто очікується, що відповідні дози стандартного препарату і випробовуваного зразка дадуть однакові ефекти. Якщо немає інформації щодо передбачуваної активності, проводиться серія попередніх кількісних визначень у широкому інтервалі доз для визначення області, в якій залежність є лінійною.

Чим ближче передбачувана активність випробовуваного зразка до справжньої, тим ближче одна до іншої будуть розташовуватися лінії, оскільки вони повинні давати однакові ефекти при рівних дозах. Горизонтальна відстань між лініями являє собою відношення "справжньої" активності випробовуваного зразка до його передбачуваної активності. Чим більша відстань між лініями, тим менш точна передбачувана активність випробовуваного зразка. Якщо лінія, що відповідає випробовуваному зразку, розташовується праворуч від лінії, що відповідає стандартному препарату, це означає, що передбачувана активність завищена, і остаточна оцінка активності буде менша за цю передбачувану активність. Аналогічно, якщо лінія, що відповідає випробовуваному зразку, розташовується ліворуч від лінії, що відповідає стандартному препарату, це означає, що передбачувана активність занижена, і остаточна оцінка активності буде більшою за цю передбачувану активність.

**3.2.2. План кількісного визначення**

Наступні міркування корисні при оптимізації плану кількісного визначення щодо точності.

- 1) Відношення кутового коефіцієнта до залишкової похибки має бути настільки великим, наскільки можливо.
- 2) Інтервал доз має бути великим, наскільки можливо.
- 3) Прямі мають розташовуватися як можна ближче одна до іншої, тобто передбачувана активність має бути хорошою оцінкою справжньої активності.

Окремі випробування можуть співвідноситися з випробовуваними одиницями (тварини, пробірки та ін.) різними способами.

**3.2.2.1. Схема повної рандомізації**

Якщо вся сукупність випробовуваних одиниць досить однорідна і немає ніяких підстав думати, що в межах певним чином організованих груп розкид результатів буде меншим, розподіл одиниць за групами проводиться випадковим чином.

Якщо підгрупи одиниць, утворювані за якою-небудь ознакою (наприклад, розташування у просторі або дата випробування), більш однорідні, ніж уся сукупність у цілому, точність кількісного визначення може бути підвищена шляхом уведення до плану випробування одного або декількох обмежень. Ретельно продуманий розподіл одиниць із урахуванням таких обмежень дозволяє виключити несуттєві джерела розкиду.

**3.2.2.2. Схема рандомізованих блоків**

В основі цієї схеми лежить можливість виділити ідентифіковану причину розкиду; прикладами можуть бути: різна чутливість різних приплодів експериментальних тварин або розходження між чашками Петрі у разі мікробіологічного кількісного визначення методом дифузії. Відповідно до цієї схеми кожне випробування має повторюватися однакове число разів у кожному із блоків (приплід або чашка Петрі). Схема застосовна, якщо блок досить великий для здійснення всіх випробувань. Приклад наведений у розділі 5.1.3. Допускається також використання схеми рандомізованих блоків із повтореннями. Випробування мають розподілятися випадковим чином у межах кожного блока. Алгоритм, що дає випадкові розміщення, наведений у розділі 8.5.

**3.2.2.3. Схема латинських квадратів**

Ця схема використовується, якщо є дві різні причини розкиду ефектів, кожна з яких може характеризуватися  $k$  різними рівнями або позиціями. Наприклад, у разі кількісного визначення антибіотиків із використанням пластин, випробування можуть бути організовані на великій пластині у вигляді масиву розміром  $k \times k$ , причому кожне випробування зустрічається по одному разу в кожному стовпці й у кожному рядку. Схема застосовна, якщо число рядків, стовпців і випробувань однакове. Ефекти подаються у вигляді квадрата,

відомого під назвою латинського. Розкиди, обумовлені розходженнями ефекту між  $k$  рядками і між  $k$  стовпцями, можуть бути згруповані, що зменшує похибку. Приклад наведений у розділі 5.1.2. Алгоритм розрахунку латинських квадратів наведений у розділі 8.6.

**3.2.2.4. Перехресна схема**

Ця схема корисна, якщо експеримент може бути підрозділений на блоки, але в кожному блоці випробування може здійснюватися лише двічі. Таким блоком може бути, наприклад, одна експериментальна одиниця, що може бути протестована двічі. Ця схема призначена для підвищення точності шляхом усунення впливу розходжень між одиницями за рахунок їх компенсації при загальних рівнях ефекту у двох експериментах. У разі двох доз стандартного препарату і випробовуваного зразка схему називають схемою з подвійним перехрестям.

Експеримент розбивають на дві стадії, розділені достатнім проміжком часу. Одиниці підрозділяються на чотири групи, і на першій стадії експерименту в кожній групі здійснюється одне з чотирьох випробувань. Одиниці, що одержали на першій стадії один зразок, на другій стадії одержують інший зразок; одиниці, що одержали на першій стадії малі дози, на другій стадії одержують великі дози. Розподіл доз показаний у Табл. 3.2.2.-1. Приклад наведений у розділі 5.1.5.

Таблиця 3.2.2.-1

*Розподіл доз у перехресній схемі*

Група одиниць	Стадія I	Стадія II
1	$S_1$	$T_2$
2	$S_2$	$T_1$
3	$T_1$	$S_2$
4	$T_2$	$S_1$

**3.2.3. Дисперсійний аналіз**

У цьому розділі наведені необхідні для проведення аналізу формули. Їхньому тлумаченню можуть сприяти спеціально розроблені приклади, наведені в розділі 5.1. Якщо необхідно, можна також звернутися до словника символів (розділ 9).

Наведені формули придатні для симетричних кількісних визначень, у яких один або декілька випробовуваних зразків ( $T$ ,  $U$  та ін.) порівнюються зі стандартним препаратом ( $S$ ). Треба підкреслити, що формули можуть бути використані лише, якщо дози відрізняються одна від одної однакове число разів, якщо кожний зі зразків випробовувався однакове число разів і якщо кожне випробування повторювалося однакове число разів. А якщо ні, то не слід намагатися застосувати ці формули.

За винятком деяких уточнень залишкового члена основний статистичний аналіз результатів кількісного визначення однаковий для схем повної рандомізації, рандомізованих блоків і латинських квадратів. Фор-

### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

мули для перехресної схеми дещо відрізняються і наведені у прикладі 5.1.5. Виходячи із зазначеного в розділі 3.1 і перетворюючи, якщо необхідно, ефекти, значення у усереднюють щодо кожної групи і щодо кожного зразка відповідно до Табл. 3.2.3.-1. Слід також розрахувати лінійні контрасти, пов'язані з нахилами прямих "логарифм дози — ефект". Ще три формули, необхідні для проведення дисперсійного аналізу, наведені в Табл. 3.2.3.-2.

Сумарний розкид ефектів, що відповідає різним випробуванням, підрозділяється далі відповідно до Табл. 3.2.3.-3; суми квадратів при цьому обчислюють із використанням даних з Табл. 3.2.3.-1, 3.2.3.-2. Сума

квадратів, обумовлена нелінійністю, може бути обчислена лише, якщо кількісне визначення містило принаймні по три дози кожного зі зразків.

Залишкова похибка кількісного визначення знаходиться шляхом віднімання розкиду, що враховується планом експерименту, із сумарного розкиду для ефекту (Табл.3.2.3.-4). У цій таблиці  $\bar{y}$  — середнє значення усіх ефектів, зареєстрованих при кількісному визначенні. Слід зазначити, що для латинського квадрата число повторних ефектів ( $n$ ) дорівнює числу рядків, стовпців і випробувань ( $dh$ ).

Дисперсійний аналіз завершують таким чином. Обчислюють середні квадрати шляхом ділення кожної

Таблиця 3.2.3.-1

Формули для  $d$ -дозових кількісних визначень із використанням моделі паралельних ліній

	Стандартний препарат ( $S$ )	Перший випробуваний зразок ( $T$ )	Другий випробуваний зразок ( $U$ та ін.)
Середній ефект для нижньої дози	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Середній ефект для другої дози	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Середній ефект для верхньої дози	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Сумарний ефект для зразка	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$ та ін.
Лінійний контраст	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d - 1/2(d+1)P_S$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d - 1/2(d+1)P_T$	$L_U = \dots$ та ін.

Таблиця 3.2.3.-2

Додаткові формули дисперсійного аналізу

$H_p = \frac{n}{d}$	$H_L = \frac{12n}{d^3 - d}$	$K = \frac{n(P_S + P_T + \dots)^2}{hd}$
---------------------	-----------------------------	---

Таблиця 3.2.3.-3

Формули для розрахунку сум квадратів і ступенів свободи

Джерело варіацій (розкиду)	Число ступенів свободи ( $f$ )	Сума квадратів
Зразки	$h - 1$	$SS_{prep} = H_p (P_S^2 + P_T^2 + \dots) - K$
Лінійна регресія	1	$SS_{reg} = \frac{1}{h} H_L (L_S + L_T + \dots)^2$
Непаралельність	$h - 1$	$SS_{par} = H_L (L_S^2 + L_T^2 + \dots) - SS_{reg}$
Нелінійність*	$h(d - 2)$	$SS_{lin} = SS_{treat} - SS_{prep} - SS_{reg} - SS_{par}$
Випробування	$hd - 1$	$SS_{treat} = n (S_1^2 + \dots + S_d^2 + T_1^2 + \dots + T_d^2 + \dots) - K$

\* Не обчислюється для дводозових кількісних визначень

Оцінка залишкової похибки

Джерело варіацій (розкиду)		Число ступенів свободи ( $f$ )	Сума квадратів
Блоки (рядки)*		$n - 1$	$SS_{block} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Стовпці**		$n - 1$	$SS_{col} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Залишкова похибка***	Повна рандомізація	$hd(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat}$
	Рандомізовані блоки	$(hd - 1)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block}$
	Латинський квадрат	$(hd - 2)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block} - SS_{col}$
Сумарно		$nhd - 1$	$SS_{tot} = \sum (y - \bar{y})^2$

суми квадратів на відповідне число ступенів свободи. Далі оцінюють значущість відношень середнього квадрата для кожної змінної до залишкової похибки  $s^2$  (так зване  $F$ -відношення). Для цього можна використовувати Табл. 8.1 або відповідні підпрограми комп'ютерних програм.

### 3.2.4. Випробування на вірогідність

Результати кількісного визначення вважаються "статистично вірогідними" за таких умов:

- 1) Проведені обчислення свідчать про значущість лінійної регресії, тобто обчислене значення ймовірності не більше 0.05. Якщо ця умова не виконується, неможливо розрахувати довірчий інтервал з надійністю 95 %.
- 2) Проведені обчислення свідчать, що відхилення від паралельності незначуще, тобто обчислене значення ймовірності не менше 0.05. Це означає, що умова 5А (розділ 3.1) виконана.
- 3) Проведені обчислення свідчать, що нелінійність незначуща, тобто обчислене значення ймовірності не менше 0.05. Це свідчить про те, що виконується умова 4А (розділ 3.1).

У разі спільного кількісного визначення для декількох випробовуваних зразків значуще відхилення від паралельності може бути обумовлене тим, що кутовий коефіцієнт залежності "логарифм дози — ефект" для одного зі зразків відрізняється від цієї величини для інших зразків. У цьому разі припустимо не відкидати все кількісне визначення в цілому, а виключити дані, пов'язані з цим зразком, і повторити статистичний аналіз спочатку.

Після того, як статистична вірогідність установлена, активності та довірчі межі можуть бути розраховані з використанням методів, описаних у наступному розділі.

\* Не обчислюється для схеми повної рандомізації  
 \*\* Обчислюється лише для схеми латинських квадратів  
 \*\*\* Залежить від плану кількісного визначення

### 3.2.5. Оцінка активності та довірчих меж

Якщо позначити через  $I$  відстань між сусідніми значеннями логарифма дози кожного зі зразків, однакою для всіх прямих кутовий коефіцієнт ( $b$ ) у разі кількісного визначення, що включає  $d$  доз для кожного зразка, обчислюється за формулою:

$$b = \frac{H_L (L_S + L_T + \dots)}{Inh} \quad (3.2.5.-1)$$

Логарифм відношення активностей для випробовуваного зразка (наприклад,  $T$ ) обчислюють за формулою:

$$M'_T = \frac{P_T - P_S}{db} \quad (3.2.5.-2)$$

Розрахована активність являє собою оцінку "справжньої активності" кожного з випробовуваних зразків. Довірчі межі можуть бути розраховані як антилогарифми виразу:

$$CM'_T \pm \sqrt{(C - 1)(CM'^2_T + 2V)}, \quad (3.2.5.-3)$$

де:  $C = \frac{SS_{reg}}{SS_{reg} - s^2 t^2}$  і  $V = \frac{SS_{reg}}{b^2 dn}$

Значення  $t$  може бути отримане з Табл.8.2 при  $p = 0.05$  і числі ступенів свободи, рівному числу ступенів свободи залишкової похибки. Оцінка активності ( $R_T$ ) і відповідні довірчі межі можуть бути знайдені шляхом множення одержаних результатів на  $A_T$  після антилогарифмування. Якщо виявляється, що активності вихідних розчинів, приготованих, виходячи з передбачуваної та прийнятої активностей, не рівні, слід увести поправковий коефіцієнт (див. приклади 5.1.2 і 5.1.3).



#### 3.2.6. Втрачені результати

У разі збалансованого кількісного визначення можлива втрата одного або більше ефектів через випадковість, абсолютно ніяк не пов'язану із процедурою кількісного визначення, наприклад, через смерть тварини. Якщо може бути доведено, що випадковість ніяк не пов'язана зі складом уведеного зразка, можливість проведення точних розрахунків зберігається, однак формули значно ускладнюються і можуть бути пояснені лише в рамках загальних лінійних моделей (див. розділ 7.1). Поряд із цим є наближений метод, у якому простота збалансованого плану зберігається шляхом заміни втраченого ефекту розрахованим значенням. Втрату інформації, що при цьому має місце, ураховують таким чином: число ступенів свободи для загальної суми квадратів і для залишкової похибки зменшується на число втрачених ефектів, і для обчислення відсутніх величин використовують одну з наведених нижче формул. Однак цей метод наближений і перевагу слід віддавати точним розрахункам.

Якщо втрачено більше як один результат спостереження, може бути використана та сама формула. У цьому разі для усіх втрачених значень, крім одного, проводять грубі оцінки. Потім це значення обчислюють за відповідною формулою з урахуванням усіх даних, включаючи і зроблені припущення. Це обчислене значення включають до загального масиву даних і аналогічний розрахунок проводять для першої з грубих оцінок, потім для другої, третьої і т.д. Після того, як будуть уточнені всі оцінки втрачених значень, процедуру повторюють із використанням більш точних наближень. Такі цикли обчислень повторюють, доки два послідовних цикли не дадуть такі самі значення. Звичайно збіжність досягається швидко.

Якщо число втрачених даних відносно невелике у порівнянні із загальним числом спостережень у випробуванні (наприклад, менше 5%), така їхня заміна, супроводжувана зменшенням числа ступенів свободи на число втрачених даних, дає звичайно цілком задовільне наближення. Проте результати треба інтерпретувати з великою обережністю, особливо якщо втрачені результати, пов'язані переважно з однією групою або з одним блоком, і у разі неясностей або незвичайних ситуацій слід проконсультуватися з фахівцем із біометрії. Особливо непросто є питання заміни втрачених результатів у разі випробувань без повторень.

#### Схема повної рандомізації

У цьому разі втрачена величина може бути замінена середнім арифметичним усіх інших ефектів у межах однієї групи.

#### Схема рандомізованих блоків

Втрачена величина замінюється обчисленою за формулою:

$$y' = \frac{nB' + kT' - G'}{(n-1)(k-1)}, \quad (3.2.6.-1)$$

де:

$B'$  — сума ефектів для блока, в якому втрачений результат;

$T'$  — відповідна сума за групою;

$G'$  — сума усіх ефектів, зареєстрованих у даному кількісному визначенні.

#### Схема латинських квадратів

Втрачена величина  $y'$  замінюється обчисленою за формулою:

$$y' = \frac{k(B' + C' + T') - 2G'}{(k-1)(k-2)}, \quad (3.2.6.-2)$$

де:

$B'$  і  $C'$  — суми ефектів у рядку і у стовпці, що містять втрачений результат. У цьому разі  $k = n$ .

#### Схема перехрещення

Якщо результат випадково втрачений при використанні схеми перехрещення, слід звернутися до посібника зі статистики (наприклад, до книги D.J.Finney, див. розділ 10), оскільки застосування тієї чи іншої формули визначається конкретними комбінаціями випробувань.

### 3.3. МОДЕЛЬ КУТОВИХ КОЕФІЦІЄНТІВ

#### 3.3.1. Вступ

Ця модель може використовуватися, наприклад, у разі деяких мікробіологічних кількісних визначень, у яких незалежна змінна являє собою концентрацію істотного фактора росту, що не переважає оптимальну концентрацію середовища. Модель кутових коефіцієнтів ілюструє Рис. 3.3.1.-1.

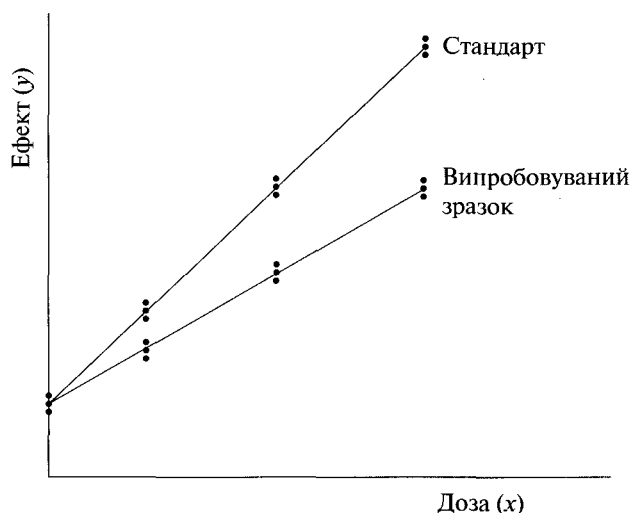


Рисунок 3.3.1.-1. Модель кутових коефіцієнтів для кількісного визначення  $2 \times 3 + 1$

Дози відкладаються на горизонтальній осі; початок координат відповідає нульовій дозі; дози зростають зліва направо. Ефекти відкладаються на вертикальній осі. Окремі ефекти кожного випробування показані чорними крапками. Дві лінії являють собою залежності доза-ефект, розраховані для стандартного препа-

рату і випробовуваного зразка, виходячи із припущення, що вони перетинають вісь ординат в точці нульової дози. На відміну від моделі паралельних ліній, ефекти не подані у вигляді логарифмів.

Так як і у разі кількісних визначень, заснованих на моделі паралельних ліній, важливо, щоб передбачувана активність була якнайближче до справжньої активності. Також важливо приготувати (якщо можливо) розведення стандартного препарату і випробовуваного зразка із рівними активностями. Чим точніше буде передбачувана активність, тим ближче одна до одної будуть розташовуватися обидві лінії. Відношення кутів коефіцієнтів являє собою співвідношення "справжньої" і передбачуваної активностей випробовуваного зразка. Якщо кут нахилу лінії, відповідної випробовуваному зразку, більше кута нахилу лінії, відповідної стандартному препарату, це означає, що активність була занижена, і остаточна оцінка активності буде більшою за передбачувану активність. Аналогічно, якщо кут нахилу лінії, відповідної випробовуваному зразку, менше кута нахилу лінії, відповідної стандартному препарату, це означає, що активність була завишена і остаточна оцінка активності буде меншою за передбачувану активність.

У ході проведення аналізу для всіх ефектів має перевірятися дотримання умов 1), 2) і 3), сформульованих у розділі 3.1. Подальший дисперсійний аналіз описаний у розділі 3.3.3; він передбачає, зокрема, можливість перевірки дотримання умов 4В і 5В, сформульованих у розділі 3.1.

#### 3.3.2. План кількісного визначення

Використання методів статистичного аналізу, описуваних у цьому розділі, накладає на кількісні визначення такі обмеження:

- як стандартний препарат, так і випробовуваний зразок мають випробовуватися при однаковому числі рівновіддалених на графіку розведень;
- бажана наявність додаткової групи експериментальних одиниць, що не піддаються випробуванням (холості випробування);
- у всіх групах має бути однакове число експериментальних одиниць.

Як уже зазначалося в розділі 3.1.3, плани експериментів, що не задовольняють ці вимоги, можуть бути правильними і застосовними. Однак описувані тут прості методи статистичного аналізу в цьому разі не застосовні, і слід або проконсультуватися із фахівцем, або скористатися підходящим програмним забезпеченням.

Звичайно кращим є план кількісного визначення, що передбачає по дві дози на зразок і одне холосте випробування. Це так званий  $(2h+1)$ -точковий план із загальним нулем. Він забезпечує найвищу точність у поєднанні з можливістю перевірити дотримання зазначених вище обмежень. Однак лінійність залежностей аж до нульової дози можна припускати не завжди. Якщо припустима невелика втрата точності, можна прийняти план, що не передбачає холостих випробувань. У цьому разі найкраще випробовувати по три до-

зи кожного зразка;  $(3h)$ -точковий план із загальним нулем. Ці дози визначаються таким чином:

- стандарт уводиться в дозі, яка має бути близькою до верхньої дози, що дає середній ефект на лінійній ділянці залежності "доза-ефект", але не має її перевершувати;
- інші дози рівномірно розподіляються між верхнього дозою і нульовою дозою;
- випробовуваний зразок уводиться відповідно в дозах, що визначаються, виходячи із передбачуваної активності матеріалу.

Можливе використання цілком рандомізованої схеми, схеми рандомізованих блоків або схеми латинських квадратів, описаних у розділі 3.2.2. Використання будь-якої з цих схем припускає обчислення суми квадратів похибки так само, як і для моделі паралельних ліній. Нижче описується схема аналізу для випадку, коли зі стандартом порівнюється один або декілька випробовуваних зразків.

#### 3.3.3. Дисперсійний аналіз

##### 3.3.3.1. План $(hd+1)$

Ефекти перевіряють відповідно до вимог розділу 3.1 і, якщо необхідно, перетворюють. Потім ефекти усереднюють за кожним експериментом і за кожним зразком відповідно до Табл. 3.3.3.1.-1. Додатково розраховують середній ефект холостих випробувань ( $B$ ).

Суми квадратів при проведенні дисперсійного аналізу розраховують відповідно до Табл. 3.3.3.1.-1 — 3.3.3.1.-3. Сума квадратів, обумовлена нелінійністю, може бути розрахована лише якщо в ході кількісного визначення досліджувалося принаймні по три дози для кожного зразка. Залишкову похибку кількісного визначення знаходять шляхом віднімання розкиду, що враховується планом експерименту, із сумарного розкиду для ефекту (Табл. 3.3.3.3.-4).

Далі дисперсійний аналіз завершують таким чином. Обчислюють середні квадрати шляхом ділення кожної суми квадратів на відповідне число ступенів свободи. Далі оцінюють значущість відношень середнього квадрата для кожної змінної до залишкової похибки  $s^2$  ( $F$ -відношення). Для цього можна використовувати Табл. 8.1 або відповідні підпрограми комп'ютерних програм.

##### 3.3.3.2. План $hd$

В основному, формули залишаються тими самими, що і для плану  $(hd+1)$ , за винятком декількох невеликих відмінностей:

— Величина  $B$  виключається з усіх формул.

$$K = \frac{n(P_S + P_T + \dots)^2}{hd}$$

— Величина  $SS_{\text{blank}}$  виключається з дисперсійного аналізу.

Формули для *d*-дозових кількісних визначень із використанням моделі кутових коефіцієнтів для кожного зразка і холостого випробування

	Стандартний препарат ( <i>S</i> )	Перший випробовуваний зразок ( <i>T</i> )	Другий випробовуваний зразок ( <i>U</i> та ін.)
Середній ефект для нижньої дози	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Середній ефект для другої дози	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Середній ефект для верхньої дози	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Сумарний ефект для зразка	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$
Лінійні добутки	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d$	$L_U = \dots$
Точки перетину	$a_S = (4d + 2)P_S - 6L_S$	$a_T = (4d + 2)P_T - 6L_T$	$a_U = \dots$
Кутові коефіцієнти	$b_S = 2L_S - (d + 1)P_S$	$b_T = 2L_T - (d + 1)P_T$	$b_U = \dots$
Значення за групами	$G_S = S_1^2 + \dots + S_d^2$	$G_T = T_1^2 + \dots + T_d^2$	$G_U = \dots$
Нелінійність(*)	$J_S = G_S - \frac{P_S^2}{d} - \frac{3b_S^2}{d^3 - d}$	$J_T = G_T - \frac{P_T^2}{d} - \frac{3b_T^2}{d^3 - d}$	$J_U = \dots$

Таблиця 3.3.3.1.-2

Додаткові формули для проведення дисперсійного аналізу

$H_B = \frac{nhd^2 - nhd}{hd^2 - hd + 4d + 2}$	$H_1 = \frac{n}{4d^3 - 2d^2 - 2d}$	$a = \frac{a_S + a_T + \dots}{h(d^2 - d)}$	$K = \frac{n(B + P_S + P_T + \dots)^2}{hd + 1}$
--	------------------------------------	--	---

Таблиця 3.3.3.1.-3

Формули для розрахунку сум квадратів і ступенів свободи

Джерело розкиду	Число ступенів свободи ( <i>f</i> )	Сума квадратів
Регресія	$h$	$SS_{reg} = SS_{treat} - SS_{blank} - SS_{int} - SS_{lin}$
Холості випробування	1	$SS_{blank} = H_B (B - a)^2$
Точки перетину	$h - 1$	$SS_{int} = H_1 ((a \frac{2}{S} + a \frac{2}{T} + \dots) - h(d^2 - d)^2 a^2)$
Нелінійність*	$h(d - 2)$	$SS_{lin} = n(J_S + J_T + \dots)$
Випробування	$hd$	$SS_{treat} = n(B^2 + G_S + G_T + \dots) - K$

Таблиця 3.3.3.1.-4

Оцінка залишкової похибки

Джерело розкиду	Число ступенів свободи ( <i>f</i> )	Сума квадратів
Блоки (рядки)**	$n - 1$	$SS_{block} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Стовпці***	$n - 1$	$SS_{col} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Залишкова похибка****	Повна рандомізація	$(hd + 1)(n - 1)$ $SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat}$
	Рандомізовані блоки	$hd(n - 1)$ $SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block}$
	Латинський квадрат	$(hd - 1)(n - 1)$ $SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block} - SS_{col}$
Сумарно	$nhd + n - 1$	$SS_{tot} = \sum (y - \bar{y})^2$

\* Не розраховується для дводозових кількісних визначень

\*\* Не розраховується для схеми повної рандомізації

\*\*\* Обчислюється лише для схеми латинських квадратів

\*\*\*\* Залежить від плану кількісного визначення

### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

- Число ступенів свободи для випробувань дорівнює  $(hd-1)$ .
- Число ступенів свободи для залишкової похибки розраховують, як описано для моделі паралельних ліній (див. Табл. 3.2.3.-4).

Вірогідність кількісного визначення, активність і довірчий інтервал визначають, як зазначено в розділах 3.3.4 і 3.3.5.

#### 3.3.4. Випробування на вірогідність

Результати кількісного визначення вважаються "статистично достовірними" за умови, що дані дисперсійного аналізу задовольняють такі умови:

- 1) Розкид, обумовлений холостими випробуваннями, для плану  $(hd+1)$  не значущий, тобто розрахована ймовірність не менше 0.05. Це означає, що ефекти, одержані в ході холостих випробувань, не відрізняються значущо від загальної точки перетину і лінійність є дійсною аж до нульової дози.
- 2) Розкид, пов'язаний із точками перетину, — не значущий, тобто розрахована ймовірність не менше 0.05. Це означає, що виконано умову 5В, розділ 3.1.
- 3) Якщо кількісне визначення включає принаймні по три дози на кожний зразок, розкид, обумовлений нелінійністю, не значущий, тобто розрахована ймовірність не менше 0.05. Це означає, що виконано умову 4В, розділ 3.1.

Значуще відхилення, обумовлене холостими випробуваннями, свідчить про те, що припущення лінійності порушується поблизу нульової дози. Якщо це порушення носить скоріше систематичний, ніж випадковий характер, більш підходящим є *hd-план*. При цьому усі ефекти, пов'язані з холостими випробуваннями, слід виключити з розгляду.

Якщо проведений аналіз свідчить про те, що кількісне визначення вірогідне, активність і довірчі межі розраховуються відповідно до розділу 3.3.5.

#### 3.3.5. Оцінка активності та довірчих меж

##### 3.3.5.1. План $(hd+1)$

Загальна точка перетину  $a'$  для зразків може бути обчислена за формулою:

$$a' = \frac{(2d+1)B + (2d-3)ha}{h(2d-3) + 2d + 1} \quad (3.3.5.1.-1)$$

Кутовий коефіцієнт для стандарту обчислюють за формулою:

$$b'_S = \frac{6L_S - 3d(d+1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} \quad (3.3.5.1.-2)$$

Кутові коефіцієнти для кожного із інших зразків розраховують аналогічно. Потім обчислюють відношення активностей для кожного з випробовуваних зразків:

$$R'_T = \frac{b'_T}{b'_S} \quad (3.3.5.1.-3)$$

Для одержання оцінки активності  $R_T$  це відношення слід помножити на передбачувану активність випробовуваного зразка  $A_T$ . Якщо крок не був однаковий для доз стандартного і випробовуваного зразків, активність має бути помножена на  $I_S/I_T$ . На відміну від моделі паралельних ліній, наведені розрахунки не містять антилогарифмування.

Довірчий інтервал для  $R_T'$  обчислюють за формулою:

$$CR'_T - K' \pm \sqrt{(C-1)(CR_T'^2 + 1) + K'(K' - 2CR_T')}, \quad (3.3.5.1.-4)$$

де:

$$C = \frac{b_S'^2}{b_S'^2 - s^2 t^2 V_1} \quad \text{і} \quad K' = (C-1)V_2,$$

при цьому  $V_1$  і  $V_2$  пов'язані з дисперсією і коваріацією чисельника та знаменника  $R_T'$ . Їх обчислюють за формулами:

$$V_1 = \frac{6}{n(2d+1)} \left( \frac{1}{d(d+1)} + \frac{3}{2(2d+1) + hd(d-1)} \right) \quad (3.3.5.1.-5)$$

$$V_2 = \frac{3d(d+1)}{(3d+1)(d+2) + hd(d-1)} \quad (3.3.5.1.-6)$$

Довірчий інтервал множать потім на  $A_T$  і, якщо необхідно, на  $I_S/I_T$ .

##### 3.3.5.2. План $(hd)$

Використовують ті самі формули, що й у попередньому розділі, за винятком таких змін:

$$a' = a \quad (3.3.5.2.-1)$$

$$V_1 = \frac{6}{nd(2d+1)} \left( \frac{1}{(d+1)} + \frac{3}{h(d-1)} \right) \quad (3.3.5.2.-2)$$

$$V_2 = \frac{3(d+1)}{3(d+1) + h(d-1)} \quad (3.3.5.2.-3)$$

## 4. КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ЕФЕКТАМИ

### 4.1. ВСТУП

У ряді випадків кількісне визначення результату впливу зразка на кожну з випробовуваних одиниць виявляється неможливим або надмірно трудомістким завданням. У той же час можуть бути зафіксовані такі результати як, наприклад, загибель тварини або поява у неї симптомів гіпоглікемії. Такий результат або на-

стає, або ні; і загальний підсумок випробування визначається числом випробовуваних одиниць, для яких він настав. Такі кількісні визначення називаються кількісними визначеннями з альтернативними ефектами або кількісними визначеннями типу "все або нічого".

Завдання в цьому разі аналогічне описаному в розділі 3.1. Відмінність полягає в тім, що замість  $n$  різних ефектів для кожної групи реєструють одне значення: відсоток випробовуваних одиниць, що дали позитивний результат. Якщо одержані результати подати графічно як функцію логарифма дози, виходить сигмоїдна крива, а не лінійна функція. Для аналізу цієї сигмоїдної кривої використовують ту або іншу математичну функцію. Звичайно використовують кумулятивну функцію нормального розподілу. Ця функція має певні переваги з теоретичної точки зору. Вона, очевидно, є найкращою, коли ефект відбиває толерантність експериментальних одиниць. Якщо ефекти пов'язані із процесами росту, кращою є логістична функція, хоча, як правило, розходження результатів, одержаних за цими двома моделями, дуже незначне.

У рамках методу максимальної правдоподібності оцінки кутових коефіцієнтів і розташування кривих можуть бути одержані лише з використанням ітераційних процедур. Існує багато таких процедур, що призводять до однакових результатів, але відрізняються за ефективністю внаслідок різної швидкості збіжності. Один із найбільш швидких методів заснований на безпосередній оптимізації функції максимальної правдоподібності (див. розділ 7.1). Він може бути легко реалізований за допомогою комп'ютерної програми, що має спеціальну вбудовану процедуру.

На жаль, більшість таких процедур не дає оцінки довірчого інтервалу, і методи одержання такої оцінки занадто складні для викладу в цій статті. Метод, що нижче викладається, не належить до числа найбільш швидких. Він обраний тому, що є відносно простим у порівнянні з альтернативними методами. Цей метод може бути використаний для кількісних визначень, у яких один або декілька випробовуваних зразків порівнюються зі стандартним препаратом. Крім цього, мають виконуватися такі умови:

- 1) Взаємозв'язок ефектів із логарифмами дози має бути поданим у вигляді кумулятивної кривої нормального розподілу.
- 2) Криві для стандартного препарату і випробовуваного зразка мають бути паралельними, тобто вони повинні мати ідентичну форму і відрізнятися тільки розташуванням по горизонталі.
- 3) Теоретично не має існувати ефекту у відповідь на надзвичайно низькі дози, і має бути неможлива відсутність ефекту у відповідь на надзвичайно високі дози.

## 4.2. МЕТОД ПРОБИТИВ

Сигмоїдну криву можна перетворити в лінійну залежність шляхом заміни кожного ефекту, тобто заміни частки позитивних ефектів у кожній групі, відповідним значенням кумулятивного стандартного нормального розподілу. Ці значення, часто називані "нор-

митами", теоретично змінюються в межах від  $-\infty$  до  $+\infty$ . Раніше було прийнято до кожного нормиту додавати число 5; таким чином одержували так звані "пробити". Це полегшувало розрахунки вручну за рахунок виключення від'ємних величин. Із появою комп'ютерів необхідність додавати 5 відпадає. Тому метод, що викладається нижче, вірніше було б називати методом нормитів. Однак оскільки словосполучення "метод пробитів" міцно укоренилося в літературі, воно зберігається й у цій статті з історичних міркувань.

На перший погляд здається, що після лінеаризації ефектів можна було б застосувати аналіз, зазначений у розділі 3.2 для моделі паралельних ліній. Однак це не так, оскільки не виконується умова однорідності дисперсій: дисперсія мінімальна, коли нормит дорівнює нулю, і зростає як для позитивних, так і для негативних значень нормиту. Відповідно слід надати більшої ваги середній частині кривої і меншій ваги її краям. Це здійснюється за допомогою зазначеного нижче методу. Далі наводиться дисперсійний аналіз, а також оцінка активності та довірчих меж.

### 4.2.1. Табулювання результатів

Дані заносяться у стовпці Табл. 4.2.1.-1 відповідно до наведеного нижче розшифрування.

- (1) Доза стандарту або випробовуваного зразка.
- (2) Число  $n$  одиниць, підданих випробуванню.
- (3) Число  $r$  одиниць, що дали позитивний ефект при випробуванні.
- (4) Логарифм  $x$  дози.
- (5) Частка позитивних ефектів  $p = r/n$  у групі.

*Далі починається перший цикл.*

- (6) Стовпчик  $Y$  при першій ітерації заповнюють нулями.
- (7) Відповідне значення  $\Phi = \Phi(Y)$  функції кумулятивного стандартного нормального розподілу (див. також Табл. 8.4).

Значення, наведені у стовпчиках з (8) по (10), обчислюють за формулами:

$$(8) \quad Z = \frac{e^{-Y^2/2}}{\sqrt{2\pi}} \quad (4.2.1.-1)$$

$$(9) \quad y = Y + \frac{p - \Phi}{Z} \quad (4.2.1.-2)$$

$$(10) \quad w = \frac{nZ^2}{\Phi - \Phi^2} \quad (4.2.1.-3)$$

Значення, наведені у стовпчиках (11) — (15) можна легко обчислити, виходячи зі значень стовпчиків (4), (9) і (10):  $wx$ ,  $wy$ ,  $wx^2$ ,  $wy^2$  і  $wxy$ ; за значеннями цих стовпчиків також обчислюють суми — окремо для кожного зразка.

Розраховані таким чином суми переносяться з Табл. 4.2.1.-1 у стовпчики (1) — (6) Табл. 4.2.1.-2.

Таблиця 4.2.1.-1

Перша робоча таблиця

	(1) доза	(2) <i>n</i>	(3) <i>r</i>	(4) <i>x</i>	(5) <i>p</i>	(6) <i>Y</i>	(7) <i>Φ</i>	(8) <i>Z</i>	(9) <i>y</i>	(10) <i>w</i>	(11) <i>wx</i>	(12) <i>wy</i>	(13) <i>wx<sup>2</sup></i>	(14) <i>wy<sup>2</sup></i>	(15) <i>wxy</i>
<i>S</i>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
										Σ =	Σ =	Σ =	Σ =	Σ =	Σ =
<i>T</i>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
										Σ =	Σ =	Σ =	Σ =	Σ =	Σ =
і т. д.															

Таблиця 4.2.1.-2

Друга робоча таблиця

	(1) Σ <i>w</i>	(2) Σ <i>wx</i>	(3) Σ <i>wy</i>	(4) Σ <i>wx<sup>2</sup></i>	(5) Σ <i>wy<sup>2</sup></i>	(6) Σ <i>wxy</i>	(7) <i>S<sub>xx</sub></i>	(8) <i>S<sub>xy</sub></i>	(9) <i>S<sub>yy</sub></i>	(10) $\bar{x}$	(11) $\bar{y}$	(12) <i>a</i>
<i>S</i>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<i>T</i>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
і т. д.	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
							Σ =	Σ =				

Значення, наведені в інших стовпчиках, обчислюють за формулами:

$$(7) \quad S_{xx} = \sum wx^2 - \frac{(\sum wx)^2}{\sum w} \quad (4.2.1.-4)$$

$$(8) \quad S_{xy} = \sum wxy - \frac{(\sum wx)(\sum wy)}{\sum w} \quad (4.2.1.-5)$$

$$(9) \quad S_{yy} = \sum wy^2 - \frac{(\sum wx)(\sum wy)}{\sum w} \quad (4.2.1.-6)$$

$$(10) \quad \bar{x} = \frac{\sum wx}{\sum w} \quad (4.2.1.-7)$$

$$(11) \quad \bar{y} = \frac{\sum wy}{\sum w} \quad (4.2.1.-8)$$

Тепер може бути обчислений загальний кутівий коефіцієнт *b*:

$$b = \frac{\sum S_{xy}}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.1.-9)$$

Точку перетину *a* з віссю ординат розраховують аналогічним способом для стандартного препарату і для випробовуваного зразка:

$$(12) \quad a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (4.2.1.-10)$$

Далі значення, наведені у стовпчику (6) першої робочої таблиці замінюють значеннями  $Y = a + bx$ , і цикли обчислень повторюють, доки різниця між двома наступними циклами не стане досить малою (наприклад, максимальна різниця *Y* не стане менше 10<sup>-8</sup>).

#### 4.2.2. Випробування на вірогідність

Перш ніж переходити до обчислення активностей і довірчих інтервалів, слід оцінити вірогідність кількісного визначення. Якщо кожний зі зразків випробувався як мінімум у трьох дозах, відхилення від лінійності може бути кількісно виражене таким чином. До Табл. 4.2.1.-2 додають тринадцятий стовпчик і заповнюють його значеннями величини

$$S_{yy} - \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} \quad (4.2.2.-1)$$

Сумарне значення за цим стовпчиком є мірою відхилення від лінійності; воно розподілене приблизно як  $\chi^2$  із числом ступенів свободи  $N - 2h$ . Значущість цієї величини може бути оцінена за допомогою Табл. 8.3 або підхожої комп'ютерної програми. Якщо при рівні ймовірності 0.05 обчислена величина значуща, кількісне визначення, звичайно, треба відкинути (див. розділ 4.2.4).

Якщо значущого відхилення від лінійності не виявлено, перевіряють відхилення від паралельності при рівні значущості 0.05. Для цього обчислюють величину:

$$\chi^2 = \sum \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} - \frac{(\sum S_{xy})^2}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.2.-2)$$

при числі ступенів свободи, що дорівнює  $h-1$ .

#### 4.2.3. Оцінка активності та довірчих меж

Якщо немає свідчень значущого відхилення від паралельності та лінійності, логарифм відношення активностей  $M_T'$  обчислюють за формулою:

$$M'_T = \frac{a_T - a_S}{b} \quad (4.2.3.-1)$$

і беруть антилогарифм. Далі задаються значеннями  $t = 1.96$  і  $s = 1$  і обчислюють довірчі межі як антилогарифм від

$$CM'_T - (C - 1)(\bar{x}_S - \bar{x}_T) \pm \sqrt{(C - 1) \left( V \sum S_{xx} + C \left( M'_T - \bar{x}_S + \bar{x}_T \right)^2 \right)}, \quad (4.2.3.-2)$$

де:

$$C = \frac{b^2 \sum S_{xx}}{b^2 \sum S_{xx} - s^2 t^2} \quad i \quad V = \frac{1}{\sum w} + \frac{1}{\sum w_T}$$

#### 4.2.4. Невірогідні кількісні визначення

Якщо випробування, наведене у розділі 4.2.2, свідчить про значуще відхилення від лінійності, кількісне визначення звичайно слід відкинути. Якщо є аргументи на користь збереження кількісного визначення, формули дещо змінюються. Значення  $t$  беруть відповідним до  $p = 0.05$  при тім самим числі ступенів свободи, що використовувалося при перевірці лінійності. Як  $s^2$  беруть значення  $\chi^2$ , ділене на те саме число ступенів свободи (звичайно виходить величина більша за 1).

Випробування на паралельність також дещо видозмінюється. Значення  $\chi^2$ , відповідне непаралельності, ділиться на відповідне число ступенів свободи. Одержане значення ділиться на розраховане вище значення  $s^2$ . Одержане  $F$ -відношення з  $h-1$  і  $N - 2h$  ступенями свободи оцінюють звичайним способом при рівні значущості 0.05.

#### 4.3. Метод логітів

Як зазначалося в розділі 4.1, у деяких випадках більш підходящим може виявитися метод логітів (логіт-перетворень). Назва методу походить від назви функції логіт-перетворення, що є зворотною по відношенню до функції логістичного розподілу. Процедура в цьому разі аналогічна до зазначеної для методу пробитів за винятком того, що змінюються дві формули:

$$\Phi = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad (4.3.-1)$$

$$Z = \frac{e^{-Y}}{(1 + e^{-Y})^2} \quad (4.3.-2)$$

#### 4.4. Інші форми кривої

При аналізі альтернативних ефектів методи пробитів і логітів охоплюють практично всі ситуації, що можуть зустрітися в рамках Фармакопеї. Однак якщо форма

кривої "логарифм дози — ефект" виявляється відмінною від форм цих двох кривих, може виявитися необхідним взяти іншу залежність  $\Phi$ . При цьому як  $Z$  береться перша похідна від  $\Phi$ .

Наприклад, якщо крива виявляється несиметричною, підходящим може виявитися розподіл Гомпертса. У цьому разі

$$\Phi = 1 - e^{-e^Y} \quad i \quad Z = e^{Y-e^Y}.$$

#### 4.5. 50 % ефективна доза (середня ефективна доза)

У деяких типах кількісних визначень потрібно визначити 50 % ефективну дозу, тобто дозу, позитивні ефекти на яку дають 50 % одиниць (ЕД<sub>50</sub>). Для визначення цієї дози може бути використаний метод пробитів. Але оскільки при цьому не потрібно співвідносити цю дозу зі стандартним препаратом, формули дещо відрізняються.

*Зауваження.* Стандартний препарат може бути в цьому разі використаний факультативно з метою валідації кількісного визначення. Звичайно кількісне визначення вважається обґрунтованим, якщо ЕД<sub>50</sub>, обчислена для стандартного препарату, достатньо близька до прийнятого значення ЕД<sub>50</sub>. Що саме означає в цьому контексті словосполучення "достатньо близька", визначається конкретними вимогами окремої статті.

Табулювання ефектів, одержаних для випробовуваних зразків і, можливо, для стандартного препарату, проводять так, як наведено в розділі 4.2.1. Перевірка лінійності проводиться так, як описано в розділі 4.2.2. Перевірка паралельності у цьому разі не потрібна. Значення ЕД<sub>50</sub> для випробовуваного зразка  $T$  знаходиться відповідно до розділу 4.2.3; при цьому змінюються формули 4.2.3.-1 і 4.2.3.-2:

$$M'_T = \frac{-a_T}{b} \quad (4.5.-1)$$

$$CM'_T - (C - 1)\bar{x}_T \pm \sqrt{(C - 1) \left( V \sum S_{xx} + C \left( M'_T + \bar{x}_T \right)^2 \right)}, \quad (4.5.-2)$$

де:

$$V = \frac{1}{\sum w},$$

$C$  залишається без змін.

### 5. ПРИКЛАДИ

Цей розділ містить приклади з розв'язаннями, що роз'яснюють використання формул. Приклади підбиралися головним чином із метою проілюструвати статистичні методи розрахунків. Їхній вибір не означає переваги того чи іншого методу кількісного визначення перед альтернативними методами, що допускаються конкретною монографією. Із метою зробити приклади більш придатними для перевірки роботи

### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

комп'ютерних програм, у них зберігається більше число десяткових знаків, ніж звичайно необхідно на практиці. Слід також зазначити, що існують інші еквівалентні методи розрахунків. Ці методи мають приводити точно до таких самих результатів, які одержані у прикладах.

#### 5.1. МОДЕЛЬ ПАРАЛЕЛЬНИХ ЛІНІЙ

##### 5.1.1. Дводозове спільне кількісне визначення з використанням схеми повної рандомізації

*Кількісне визначення кортикотропіну шляхом підшкірних ін'єкцій шурам.*

Стандартний препарат вводять у дозах 0.25 одиниць та 1.0 одиниця на 100 г маси тіла. Передбачається, що обидва випробовувані зразки мають активність 1 одиниця/мг, і їх вводять в таких самих дозах, як і стандартний препарат. Значення ефектів і середні значення наведені в Табл. 5.1.1.-1.

Таблиця 5.1.1.-1

*Перетворений ефект у: маса кислоти аскорбінової (мг) на 100 г надниркової залози*

	Стандартний препарат <i>S</i>		Зразок <i>T</i>		Зразок <i>U</i>	
	<i>S</i> <sub>1</sub>	<i>S</i> <sub>2</sub>	<i>T</i> <sub>1</sub>	<i>T</i> <sub>2</sub>	<i>U</i> <sub>1</sub>	<i>U</i> <sub>2</sub>
	300	289	310	230	250	236
	310	221	290	210	268	213
	330	267	360	280	273	283
	290	236	341	261	240	269
	364	250	321	241	307	251
	328	231	370	290	270	294
	390	229	303	223	317	223
	360	269	334	254	312	250
	342	233	295	216	320	216
	306	259	315	235	265	265
Середнє	332.0	248.4	323.9	244.0	282.2	250.0

Графічне подання результатів не дає підстав сумніватися в однорідності дисперсій і нормальності розподілу. Однак виникають деякі сумніви щодо паралельності для зразка *U*.

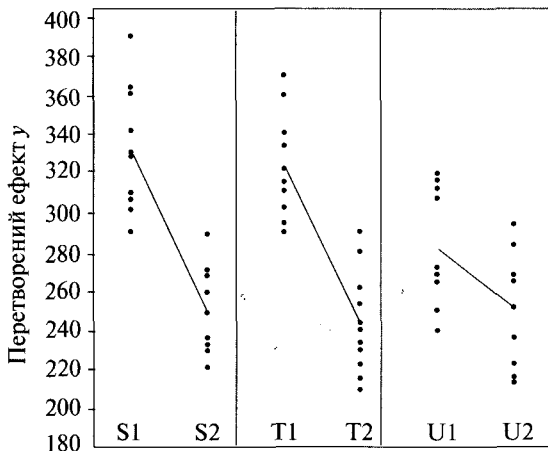


Рисунок 5.1.1.-1.

Розрахунки за формулами, наведеними у Табл. 3.2.3.-1 і 3.2.3.-2, дають такі результати:

$$\begin{aligned}
 P_S &= 580.4 & L_S &= -41.8 \\
 P_T &= 567.9 & L_T &= -39.95 \\
 P_U &= 532.2 & L_U &= -16.1 \\
 H_P &= 10/2 = 5 & H_L &= 120/6 = 20
 \end{aligned}$$

Далі проводять дисперсійний аналіз відповідно до Табл. 4.2.3.-3 і 4.2.3.-4. Результати наведені Табл. 5.1.1.-2.

Таблиця 5.1.1.-2

*Дисперсійний аналіз*

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	<i>F</i> -відношення	Імовірність
Зразки	2	6256.6	3128.3		
Регресія	1	63 830.8	63 830.8	83.38	0.000
Непаралельність	2	8218.2	4109.1	5.37	0.007
Групи	5	78 305.7			
Залишкова похибка	54	41 340.9	765.57		
Сумарно	59	119 646.6			

Аналіз підтвердив високу значущість лінійної регресії. Разом із тим, значущим виявилось й відхилення від паралельності ( $p = 0.0075$ ). Як і можна було очікувати, виходячи з графічного подання даних, пряма, відповідна зразку *U*, не паралельна прямій, відповідній стандартному препарату. На цій підставі зразок *U* виключають і аналіз повторюють лише для зразка *T* і стандартного препарату.

Таблиця 5.1.1.-3

*Дисперсійний аналіз після виключення зразка *U**

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	<i>F</i> -відношення	Імовірність
Зразки	1	390.6	390.6		
Регресія	1	66 830.6	66 830.6	90.5	0.000
Непаралельність	1	34.2	34.2	0.05	0.831
Групи	3	67 255.5			
Залишкова похибка	36	26 587.3	738.54		
Сумарно	39	93 842.8			

Аналіз, проведений без зразка *U*, свідчить про відповідність вимогам лінійності та паралельності. Це дозволяє перейти до розрахунку активності. Розрахунки за формулами розділу 3.2.5 дають такі результати:

Загальний кутовий коефіцієнт:

$$b = \frac{20 (-41.8 - 39.95)}{\ln 4 \times 10 \times 20} = -58.970$$

Логарифм відношення активностей:



### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

$$M'_T = \frac{576.9 - 580.4}{2 \times (-58.970)} = 0.1060$$

$$C = \frac{66830.6}{66830.6 - 738.54 \times 2.028^2} = 1.0476$$

$$V = \frac{66830.6}{(-58970)^2 \times 2 \times 10} = 0.9609$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо такий вираз:

$$1.0476 \times 0.1060 \pm \sqrt{0.0476 \times (1.0476 \times 0.1060^2 + 2 \times 0.9609)} = 0.1110 \pm 0.3034$$

Антилогарифмування дає відношення активностей 1.11 і 95 % довірчий інтервал 0.82÷1.51.

Множення на передбачувану активність зразка  $T$  дає активність 1.11 одиниць/мг і 95 % довірчий інтервал 0.82÷1.51 одиниць/мг.

#### 5.1.2. Тридозове кількісне визначення з використанням схеми латинських квадратів

Кількісне визначення антибіотика методом дифузії в агар із використанням прямокутного лотка

Прийнята активність стандартного препарату становить 4855 МО/мг. Передбачувана активність випробовуваного зразка становить 5600 МО/мг. Вихідні розчини готують таким чином: 25.2 мг стандартного препарату розчиняють у 24.5 мл розчинника; 21.4 мг випробовуваного зразка розчиняють у 23.95 мл розчинника. Випробовувані розчини готують таким чином: спочатку вихідні розчини розбавляють 1/20; потім використовують фактор розведення 1.5.

Латинський квадрат був побудований із використанням методу, наведеного в Розділі 8.6 (Табл. 5.1.2.-1). Ефекти, одержані в ході цього рутинного кількісного визначення, наведені в Табл. 5.1.2.-2 (зони гноблення росту в мм ×10). Середні значення за групами наведені в Табл. 5.1.2.-3. Графічне подання даних (див. Рис. 5.1.2.-1) не дає підстав сумніватися в нормальності розподілу або однорідності дисперсій.

Розрахунки за формулами, наведеними у Табл. 3.2.3.-1 і 3.2.3.-2, дають такі результати:

$$P_S = 529.667 \quad L_S = 35.833$$

$$P_T = 526.333 \quad L_T = 39.333$$

$$H_P = 6/3 = 2 \quad H_L = 72/24 = 3$$

Далі проводять дисперсійний аналіз відповідно до Табл. 3.2.3.-3 і 3.2.3.-4. Результати наведені в Табл. 5.1.2.-4.

Слід зазначити значуще розходження між рядками. Воно свідчить про те, що схема латинських квадратів забезпечує в цьому разі більш високу точність у порівнянні зі схемою повної рандомізації. Висока значущість регресії, а також відсутність значущого відхи-

лення окремих ліній регресії від паралельності дозволяють зробити висновок, що результати кількісного визначення придатні для розрахунку активності.

Таблиця 5.1.2.-1

Розподіл випробувань на лотку

	1	2	3	4	5	6
1	$S_1$	$T_1$	$T_2$	$S_3$	$S_2$	$T_3$
2	$T_1$	$T_3$	$S_1$	$S_2$	$T_2$	$S_3$
3	$T_2$	$S_3$	$S_2$	$S_1$	$T_3$	$T_1$
4	$S_3$	$S_2$	$T_3$	$T_1$	$S_1$	$T_2$
5	$S_2$	$T_2$	$S_3$	$T_3$	$T_1$	$S_1$
6	$T_3$	$S_1$	$T_1$	$T_2$	$S_3$	$S_2$

Таблиця 5.1.2.-2

Виміряні зони гноблення росту, у мм ×10

	1	2	3	4	5	6	Середнє значення за рядком
1	161	160	178	187	171	194	175.2= $R_1$
2	151	192	150	172	170	192	171.2= $R_2$
3	162	195	174	161	193	151	172.7= $R_3$
4	194	184	199	160	163	171	178.5= $R_4$
5	176	181	201	202	154	151	177.5= $R_5$
6	193	166	161	186	198	182	181.0= $R_6$

Середнє значення за стовпцем  
 $=C_1 = 172.8$   $=C_2 = 179.7$   $=C_3 = 177.2$   $=C_4 = 178.0$   $=C_5 = 174.8$   $=C_6 = 173.5$

Таблиця 5.1.2.-3

Середні значення

	Стандартний препарат $S$			Зразок $T$		
	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
Середнє	158.67	176.50	194.50	156.17	174.67	195.50

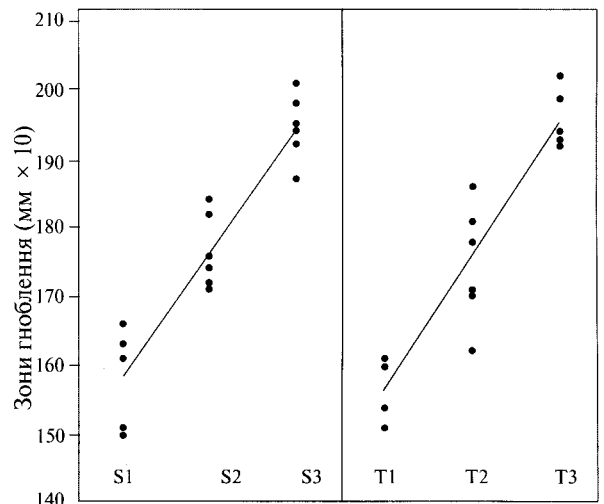


Рисунок 5.1.2.-1.

Таблиця 5.1.2.-4

Дисперсійний аналіз

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F- відношення	Імовірність
Зразки	1	11.1111	11.1111		
Регресія	1	8475.0417	8475.0417	408.1	0.000
Непаралельність	1	18.3750	18.3750	0.885	0.358
Нелінійність	2	5.4722	2.7361	0.132	0.877
Групи	5	8510			
Рядки	5	412	82.40	3.968	0.012
Стовпці	5	218.6667	43.73	2.106	0.107
Залишкова похибка	20	415.3333	20.7667		
Сумарно	35	9556			

Розрахунки за формулами розділу 3.2.5 дають такі результати:

Загальний кутовий коефіцієнт:

$$b = \frac{3 \times (35.833 + 39.333)}{\ln(1.5) \times 6 \times 2} = 46.346$$

Логарифм відношення активностей:

$$M'_T = \frac{526.333 - 529.667}{3 \times 46.346} = -0.023974$$

$$C = \frac{8475.0417}{8475.0417 - 20.7667 \times 2.086^2} = 1.0108$$

$$V = \frac{8475.0417}{46.346^2 \times 3 \times 6} = 0.2192$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо:

$$1.0108 \times (-0.0240) \pm \sqrt{0.0108 \times (1.0108 \times (-0.0240))^2 + 2 \times 0.2192} = -0.02423 \pm 0.06878$$

Антилогарифмування дає відношення активностей 0.9763 і 95 % довірчий інтервал 0.9112÷1.0456.

Оскільки розведення, приготовані, виходячи з передбачуваної активності, не були точно рівноактивними, слід ввести поправковий коефіцієнт

$$\frac{4855 \times 25.2/24.5}{5600 \times 21.4/23.95} = 0.99799$$

Множення на цей коефіцієнт і на передбачувану активність зразка 5600 МО/мг дає активність 5456 МО/мг і 95 % довірчий інтервал 5092÷5843 МО/мг.

5.1.3. Чотиридозова схема рандомізованих блоків

Кількісне визначення антибіотиків турбідиметричним методом

Це кількісне визначення проводять з метою встановлення активності в міжнародних одиницях на флакон.

Прийнята активність для стандартного препарату 670 МО/мг. Передбачувана активність випробовуваного зразка становить 20000 МО/флакон. Вихідні розчини готують таким чином: 16.7 мг стандартного препарату розчиняють у 25 мл розчинника; вміст одного флакона випробовуваного зразка розчиняють у 40 мл розчинника. Робочі розчини готують таким чином: спочатку вихідні розчини розбавляють 1/40; далі використовують фактор розведення 1.5. Пробірки розміщують у водяній бані за схемою рандомізованого блока (див. розділ 8.5). Дані щодо одержаних ефектів наведені в Табл. 5.1.3.-1.

Таблиця 5.1.3.-1

Показник поглинання суспензій (×1000)

Блок	Стандартний препарат S				Зразок T				Середнє значення
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	
1	252	207	168	113	242	206	146	115	181.1
2	249	201	187	107	236	197	153	102	179.0
3	247	193	162	111	246	197	148	104	176.0
4	250	207	155	108	231	191	159	106	175.9
5	235	207	140	98	232	186	146	95	167.4
Середнє значення	246.6	203.0	162.4	107.4	237.4	195.4	150.4	104.4	

Аналіз даних Рис. 5.1.3.-1 не дає підстав сумніватися у справедливості припущень про нормальність розподілу й однорідність дисперсій. Для S<sub>3</sub> стандартне відхилення завелике, але це не ставить дані під сумнів.

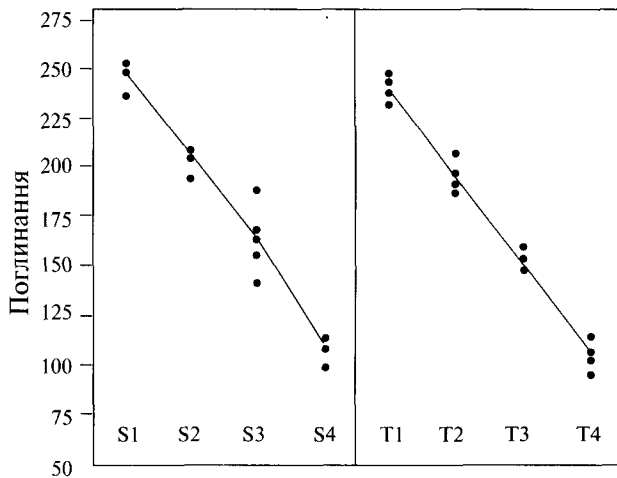


Рисунок 5.1.3.-1.

Розрахунки за формулами, наведеними у Табл. 3.2.3.-1 і 3.2.3.-2, дають такі результати:

$$P_S = 719.4 \quad L_S = -229.1$$

$$P_T = 687.6 \quad L_T = -222$$

$$H_P = 5/4 = 1.25 \quad H_L = 60/60 = 1$$

Далі проводять дисперсійний аналіз відповідно до Табл. 3.2.3.-3 і 3.2.3.-4. Результати наведені в Табл. 5.1.3.-2.

Таблиця 5.1.3.-2

*Дисперсійний аналіз*

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F- відношення	Імовірність
Зразки	1	632.025	632.025		
Регресія	1	101 745.6	101 745.6	1 887.1	0.000
Непаралельність	1	25.205	25.205	0.467	0.500
Нелінійність	4	259.14	64.785	1.202	0.332
Групи	7	102 662			
Блоки	4	876.75	219.188	4.065	0.010
Залишкова похибка	28	1509.65	53.916		
Сумарно	39	105048.4			

Слід зазначити значуще розходження між блоками. Воно свідчить про те, що схема рандомізованих блоків забезпечує в цьому разі більш високу точність у порівнянні зі схемою повної рандомізації. Висока значущість регресії, а також відсутність значущого відхилення окремих ліній регресії від паралельності та лінійності дозволяють зробити висновок, що результати кількісного визначення придатні для розрахунку активності. Розрахунки за формулами розділу 3.2.5 дають такі результати.

Загальний кутовий коефіцієнт:

$$b = \frac{1 \times (-229.1 - 222)}{\ln(1.5) \times 5 \times 2} = -111.255$$

Логарифм відношення активностей:

$$M'_T = \frac{687.6 - 719.4}{4 \times (-111.255)} = 0.071457$$

$$C = \frac{101745.6}{101745.6 - 53.916 \times 2.048^2} = 1.00223$$

$$V = \frac{101745.6}{(-111.255)^2 \times 4 \times 5} = 0.4110$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо:

$$1.00223 \times 0.0715 \pm \sqrt{0.00223 \times (1.00223 \times 0.0715^2 + 2 \times 0.4110)} = 0.07162 \pm 0.04293$$

Антилогарифмування дає відношення активностей 1.0741 і 95 % довірчий інтервал 1.0291+1.1214.

Оскільки розведення, приготувані, виходячи з передбачуваної активності, не були точно рівноактивними, слід ввести поправковий коефіцієнт

$$\frac{670 \times 16.7/25}{20000 \times 1/40} = 0.89512$$

Множення на цей коефіцієнт і на передбачувану активність зразка 20000 МО/флакон дає активність 19228 МО/флакон і 95 % довірчий інтервал 18423+20075 МО/флакон.

**5.1.4. П'ятидозове спільне кількісне визначення з використанням схеми повної рандомізації**

*Кількісне визначення in vitro трьох вакцин гепатиту В у порівнянні зі стандартним препаратом.*

Для кожної вакцини готують по три незалежні серії розведень, кожна з яких містить п'ять дворазових розведень. Після деяких підготовчих операцій, передбачених процедурою кількісного визначення, проводять вимір оптичної густини. Результати наведені в Табл. 5.1.4.-1.

Таблиця 5.1.4.-1

*Оптичні густини*

Розведення	Стандартний препарат S			Зразок T		
	1:16000	0.043	0.045	0.051	0.097	0.097
1:8000	0.093	0.099	0.082	0.167	0.157	0.178
1:4000	0.159	0.154	0.166	0.327	0.355	0.345
1:2000	0.283	0.295	0.362	0.501	0.665	0.576
1:1000	0.514	0.531	0.545	1.140	1.386	1.051

Розведення	Зразок U			Зразок V		
	1:16000	0.086	0.071	0.073	0.082	0.082
1:8000	0.127	0.146	0.133	0.145	0.144	0.173
1:4000	0.277	0.286	0.269	0.318	0.306	0.316
1:2000	0.586	0.489	0.546	0.552	0.551	0.624
1:1000	0.957	0.866	1.045	1.037	1.039	1.068

Відомо, що логарифми оптичних густин лінійно залежать від логарифмів доз. Середні значення логарифмів одержаних ефектів наведені в Табл. 5.1.4.-2.

Таблиця 5.1.4.-2

*Середні значення логарифмів оптичної густини*

S <sub>1</sub>	-3.075	T <sub>1</sub>	-2.344	U <sub>1</sub>	-2.572	V <sub>1</sub>	-2.485
S <sub>2</sub>	-2.396	T <sub>2</sub>	-1.789	U <sub>2</sub>	-2.002	V <sub>2</sub>	-1.874
S <sub>3</sub>	-1.835	T <sub>3</sub>	-1.073	U <sub>3</sub>	-1.305	V <sub>3</sub>	-1.161
S <sub>4</sub>	-1.166	T <sub>4</sub>	-0.550	U <sub>4</sub>	-0.618	V <sub>4</sub>	-0.554
S <sub>5</sub>	-0.635	T <sub>5</sub>	0.169	U <sub>5</sub>	-0.048	V <sub>5</sub>	0.047

Графічне подання результатів не виявило ніяких незвичайних особливостей.

Розрахунки за формулами, наведеними у Табл. 3.2.3.-1 і 3.2.3.-2, дають такі результати.

$$\begin{aligned}
 P_S &= -9.108 & L_S &= 6.109 \\
 P_T &= -5.586 & L_T &= 6.264 \\
 P_U &= -6.544 & L_U &= 6.431 \\
 P_V &= -6.027 & L_V &= 6.384 \\
 H_P &= 3/5 = 0.6 & H_L &= 36/120 = 0.3
 \end{aligned}$$

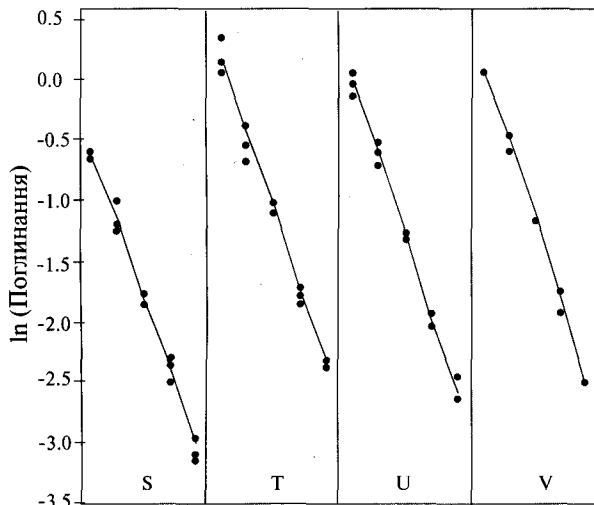


Рисунок 5.1.4.-1.

Далі проводять дисперсійний аналіз відповідно до Табл. 3.2.3.-3 і 3.2.3.-4. Результати наведені в Табл. 5.1.4.-3.

Таблиця 5.1.4.-3

*Дисперсійний аналіз*

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F-відношення	Імовірність
Зразки	3	4.475	1.492		
Регресія	1	47.58	47.58	7126	0.000
Непаралельність	3	0.0187	0.006	0.933	0.434
Нелінійність	12	0.0742	0.006	0.926	0.531
Групи	19	52.152			
Залишкова похибка	40	0.267	0.0067		
Сумарно	59	52.42			

Висока значущість регресії, а також відсутність значущого відхилення окремих ліній регресії від паралельності та лінійності дозволяють зробити висновок, що результати визначення придатні для розрахунку активності.

Розрахунки за формулами розділу 3.2.5 дають такі результати:

Загальний кутовий коефіцієнт:

$$b = \frac{0.3 \times (6.109 + 6.264 + 6.431 + 6.384)}{\ln 2 \times 3 \times 4} = 0.90848$$

Логарифм відношення активностей:

$$M'_T = \frac{-5.586 - (-9.108)}{5 \times 0.90848} = 0.7752$$

$$C = \frac{47.58}{47.58 - 0.0067 \times 2.021^2} = 1.00057$$

$$V = \frac{47.58}{0.9085^2 \times 5 \times 3} = 3.8436$$

Для логарифма довірчих меж зразка T одержуємо такий вираз:

$$1.00057 \times 0.7752 \pm$$

$$\pm \sqrt{0.00057 \times (1.00057 \times 0.7752^2 + 2 \times 3.8436)} = 0.7756 \pm 0.0689$$

Антилогарифмування дає відношення активностей 2.171 і 95 % довірчі межі 2.027+2.327.

Усі зразки мають прийнятну активність 20 мкг протеїну/мл. Звідси знаходимо активність випробовуваного зразка T 43.4 мкг протеїну/мл і 95 % довірчий інтервал 40.5+46.5 мкг протеїну/мл. Таким же чином обчислюють активність і довірчі межі для інших випробовуваних зразків. Результати наведені в Табл. 5.1.4.-4.

Таблиця 5.1.4.-4

*Остаточні оцінки активностей і 95 % довірчих інтервалів випробовуваних вакцин (мг протеїну / мл)*

	Нижня межа	Оцінка	Верхня межа
Вакцина T	40.5	43.4	46.5
Вакцина U	32.9	35.2	37.6
Вакцина V	36.8	39.4	42.2

**5.1.5. Дводозова перехресна схема (схема подвійного перехреснення)**

*Кількісне визначення інсуліну шляхом підшкірних ін'єкцій кроликам.*

Стандартний зразок вводився в дозах 1 і 2 одиниці на мілілітр. Еквівалентні дози випробовуваного зразка визначалися, виходячи з передбачуваної активності 40 одиниць на мілілітр. Кроликам підшкірно вводилося по 0.5 мл відповідного розчину згідно із планом, наведеним у Табл. 5.1.5.-1; одержані ефекти наведені в Табл. 5.1.5.-2. Високі значення дисперсії свідчать про розкид, обумовлений розходженням між кроликами, і про необхідність використовувати перехресну схему.

Таблиця 5.1.5.-1

*Організація випробувань*

	Група кроликів			
	1	2	3	4
1 <sup>й</sup> день	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
2 <sup>й</sup> день	T <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>

Таблиця 5.1.5.-2

*Ефекти у: сума результатів визначень вмісту глюкози в крові (мг/100мл) через 1 год і 2.5 год*

	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4	
	S <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>
	112	104	65	72	105	91	118	144
	126	112	116	160	83	67	119	149
	62	58	73	72	125	67	42	51
	86	63	47	93	56	45	64	107
	52	53	88	113	92	84	93	117
	110	113	63	71	101	56	73	128
	116	91	50	65	66	55	39	87
	101	68	55	100	91	68	31	71
Середнє значення	95.6	82.8	69.6	93.3	89.9	66.6	72.4	106.8

### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

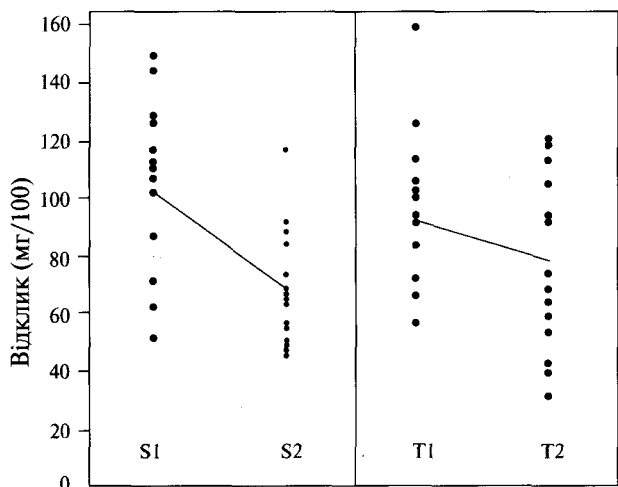


Рисунок 5.1.5.-1.

При розглянутій схемі кількісного визначення застосування дисперсійного аналізу складніше, ніж при будь-якій іншій схемі за рахунок того, що доданок суми квадратів, обумовлений паралелізмом, і доданок, обумовлений розходженнями між кроликами, не є незалежними. Для перевірки паралельності ліній регресії додатково потрібний другий поправковий коефіцієнт для середнього квадрата похибки, який утворюється вираховуванням доданка, пов'язаного з паралельністю, і двох доданків, пов'язаних із "взаємодією", із доданка, пов'язаного з розходженнями між кроликами.

Доданки, пов'язані із "взаємодією", виникають у ході дисперсійного аналізу за рахунок повторень у кожній із груп :

дні × зразок; дні × регресія; дні × паралельність.

Ці коефіцієнти характеризують тенденцію доданків (зразки, регресія і паралельність) змінюватися від одного дня до іншого. Таким чином,  $F$  — відношення забезпечують перевірку цих аспектів вірогідності кількісного визначення. Якщо одержані значення  $F$  виявляються високозначущими, результати кількісного визначення слід інтерпретувати з особливою ре-

гельністю; по можливості кількісне визначення слід повторити.

Дисперсійний аналіз проводиться шляхом застосування формул, наведених у Табл. 3.2.3.-1 — 3.2.3.-3 окремо за днями, а також для об'єднаного набору даних. Застосування формул, наведених у Табл. 3.2.3.-1 — 3.2.3.-2, дає такі результати:

$$\begin{aligned} \text{День 1} \quad P_S &= 165.25 & L_S &= -13 \\ P_T &= 162.25 & L_T &= -8.75 \\ H_P &= 8/2 = 4 & H_L &= 96/6 = 16 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{День 2} \quad P_S &= 173.38 & L_S &= -20.06 \\ P_T &= 176.00 & L_T &= -5.25 \\ H_P &= 8/2 = 4 & H_L &= 96/6 = 16 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Об'єднані дані} \quad P_S &= 169.31 & L_S &= -16.53 \\ P_T &= 169.13 & L_T &= -7.00 \\ H_P &= 16/2 = 8 & H_L &= 192/6 = 32 \end{aligned}$$

Із урахуванням формул, наведених у Табл. 3.2.3.-3, одержуємо:

День 1	День 2	Об'єднані дані
$SS_{\text{prep}} = 18.000$	$SS_{\text{prep}} = 13.781$	$SS_{\text{prep}} = 0.141$
$SS_{\text{regr}} = 3784.5$	$SS_{\text{regr}} = 5125.8$	$SS_{\text{regr}} = 8859.5$
$SS_{\text{par}} = 144.5$	$SS_{\text{par}} = 1755.3$	$SS_{\text{par}} = 1453.5$

Коефіцієнти взаємодії розраховують як:

День 1 + День 2 — об'єднані дані:

$$\begin{aligned} SS_{\text{days} \times \text{prep}} &= 31.64 \\ SS_{\text{day} \times \text{regr}} &= 50.77 \\ SS_{\text{days} \times \text{par}} &= 446.27 \end{aligned}$$

Додатково до цього розраховують суму квадратів, обумовлену розкидом між днями:

$$SS_{\text{days}} = \frac{1}{2}N(D_1^2 + D_2^2) - K = 478.52,$$

Таблиця 5.1.5.-3

Дисперсійний аналіз

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F- відношення	Імовірність
Непаралельність	1	1453.5	1453.5	1.064	0.311
Дні × зразки	1	31.6	31.6	0.023	0.880
Дні × регресія	1	50.8	50.8	0.037	0.849
Залишкова похибка між групами кроликів	28	38 258.8	1366.4		
Блоки (кролики)	31	39 794.7	1283.7		
Зразки	1	0.14	0.14	0.001	0.975
Регресія	1	8859.5	8859.5	64.532	0.000
Дні	1	478.5	478.5	3.485	0.072
Дні × непаралельність	1	446.3	446.3	3.251	0.082
Залишкова похибка у межах груп кроликів	28	3844.1	137.3		
Сумарно	63	53 423.2			

і суму квадратів, що відноситься до блоків (розкид між кроликами)

$$SS_{blocks} = 2 \sum B_i^2 - K = 39794.7,$$

де:  
 $B_i$  — середній ефект у розрахунку на одного кролика.

Далі проводять дисперсійний аналіз, результати якого наведені в Таблиці 5.1.5.-3.

Розрахунки за формулами розділу 3.2.5 дають такі результати:

Загальний кутовий коефіцієнт:

$$b = \frac{32 \times (-16.53 - 7)}{\ln 2 \times 16 \times 2} = -33.95,$$

Логарифм відношення активностей:

$$M'_T = \frac{169.13 - 169.31}{2 \times (-33.95)} = 0.00276,$$

$$C = \frac{8859.5}{8859.5 - 137.3 \times 2.048^2} = 1.0695,$$

$$V = \frac{8859.5}{(-33.95)^2 \times 2 \times 16} = 0.2402.$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо:

$$1.0695 \times 0.00276 \pm \sqrt{0.0695 \times (1.0695 \times 0.00276^2 + 2 \times 0.2402)} = 0.00295 \pm 0.18279$$

Антилогарифмування дає відношення активностей 1.003 і 95 % довірчі межі 0.835-1.204.

Множення на  $A_T = 40$  дає активність 40.1 одиниць / мл і 95 % довірчі межі 33.4-48.2 одиниць / мл.

**5.2. МОДЕЛЬ КУТОВИХ КОЕФІЦІЄНТІВ**

**5.2.1. Схема повної рандомізації (0,3,3)**

*Кількісне визначення фактора VIII*

У лабораторії проводять постановку хромогенного кількісного визначення активності фактора VIII у концентратах. Лабораторія не має попереднього досвіду у проведенні такого кількісного визначення. Готують по три еквівалентні розведення стандартного препарату і випробовуваного зразка. Крім цього готують також холостий дослід, хоча і немає підстав очікувати, що залежність доза-ефект буде лінійною в області малих доз. Число повторень кожного розведення дорівнює восьми; це більше, ніж потрібно при проведенні рутинного кількісного визначення.

Показники поглинання

Концентрація	Холостий дослід	Стандартний препарат S (МО/мл)			Зразок T (МО/мл)		
	B	S <sub>1</sub> 0.01	S <sub>2</sub> 0.02	S <sub>3</sub> 0.03	T <sub>1</sub> 0.01	T <sub>2</sub> 0.02	T <sub>3</sub> 0.03
	0.022	0.133	0.215	0.299	0.120	0.188	0.254
	0.024	0.133	0.215	0.299	0.119	0.188	0.253
	0.024	0.131	0.216	0.299	0.118	0.190	0.255
	0.026	0.136	0.218	0.297	0.120	0.190	0.258
	0.023	0.137	0.220	0.297	0.120	0.190	0.257
	0.022	0.136	0.220	0.305	0.121	0.191	0.257
	0.022	0.138	0.219	0.299	0.121	0.191	0.255
	0.023	0.137	0.218	0.302	0.121	0.190	0.254
Середнє значення	0.0235	0.1351	0.2176	0.2996	0.1200	0.1898	0.2554

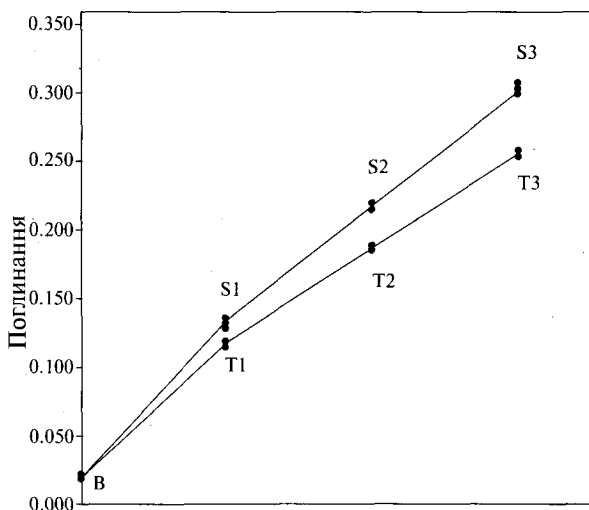


Рисунок 5.2.1.-1.

Графічне подання результатів показує, що залежність "доза-ефект" справді відхиляється від лінійної в області малих доз. На цій підставі результати холостих дослідів не будуть братися до розрахунків. (Для обґрунтування цього рішення вимагаються, безумовно, додаткові кількісні визначення). Розрахунки за формулами, наведеними в Табл. 3.3.3.1.-1 і 3.3.3.1.-2, дають такі результати:

$$P_S = 0.6524 \quad P_T = 0.5651$$

$$L_S = 1.4693 \quad L_T = 1.2656$$

$$a_S = 0.318 \quad a_T = 0.318$$

$$b_S = 0.329 \quad b_T = 0.271$$

$$G_S = 0.1554 \quad G_T = 0.1156$$

$$J_S = 4.17 \cdot 10^{-8} \quad J_T = 2.84 \cdot 10^{-6}$$

а також:

$$H_1 = 0.09524 \quad a' = 0.05298 \quad K = 1.9764$$

Далі проводять дисперсійний аналіз з використанням формул, наведених у Табл. 3.3.3.1.-3 і 3.3.3.1.-4.

Таблиця 5.2.1.-2

*Дисперсійний аналіз*

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F-відношення	Імовірність
Регресія	2	0.1917	0.0958	24850	0.000
Точки перетину	1	$3 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$7 \cdot 10^{-4}$	0.978
Нелінійність	2	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	2.984	0.061
Групи	5	0.1917			
Залишкова похибка	42	$1.62 \cdot 10^{-4}$	$3.86 \cdot 10^{-6}$		
Сумарно	47	0.1919			

Висока значущість регресії та відсутність значущих відхилень від лінійності і точки перетину осі ординат дають підстави для обчислення активності.

Кутовий коефіцієнт стандарту:

$$b'_S = \frac{6 \times 1.469 - 36 \times 0.0530}{84} = 0.0822$$

Кутовий коефіцієнт зразка:

$$b'_T = \frac{6 \times 1.266 - 36 \times 0.0530}{84} = 0.0677$$

Формула 3.3.5.1.-3 дає:

$$R = \frac{0.0677}{0.0822} = 0.823$$

$$C = \frac{0.0822^2}{0.0822^2 - 3.86 \cdot 10^{-6} \times 2.018^2 \times 0.0357} = 1.000083$$

$$K' = 0.000083 \times 0.75 = 0.000062.$$

Для 95 % довірчих меж одержуємо:

$$0.823 \pm \sqrt{0.000083 \times 1.678 + 0.000062 \times (-1.646)} = 0.823 \pm 0.006.$$

Таким чином, одержуємо оцінку відношення активностей 0.823 і 95 % довірчі межі 0.817±0.829.

**5.2.2. Схема повної рандомізації (0,4,4,4)**

*Кількісне визначення in vitro вакцин проти грипу*

Вміст антигена гемаглютиніна (АГ) у двох вакцинах визначають методом радіальної імунодифузії. У тексті маркування обох вакцин зазначена активність 15 мкг АГ на одну дозу. Це еквівалентно концентрації 30 мкг АГ/мл. Прийнята активність стандарту становить 39 мкг АГ/мл.

Досліджують чотири концентрації стандарту і випробовуваних вакцин, розрахованих, виходячи із прийнятих та зазначених в тексті маркування активностей; у кожному разі число повторень дорівнює двом. Після встановлення рівноваги між внутрішнім і зовнішнім реагентами вимірюють площі кільцевих зон осадження. Результати наведені в Табл. 5.2.2.-1.

Таблиця 5.2.2.-1

*Площі зон осадження (мм<sup>2</sup>)*

Конц. (мг/мл)	Стандартний препарат S		Вакцина Т		Вакцина U	
	I	II	I	II	I	II
7.5	18.0	18.0	15.1	16.8	15.4	15.7
15.0	22.8	24.5	23.1	24.2	20.2	18.6
22.5	30.4	30.4	28.9	27.4	24.2	23.1
30.0	35.7	36.6	34.4	37.8	27.4	27.0

Графічне подання результатів не виявляє ніяких незвичайних особливостей.

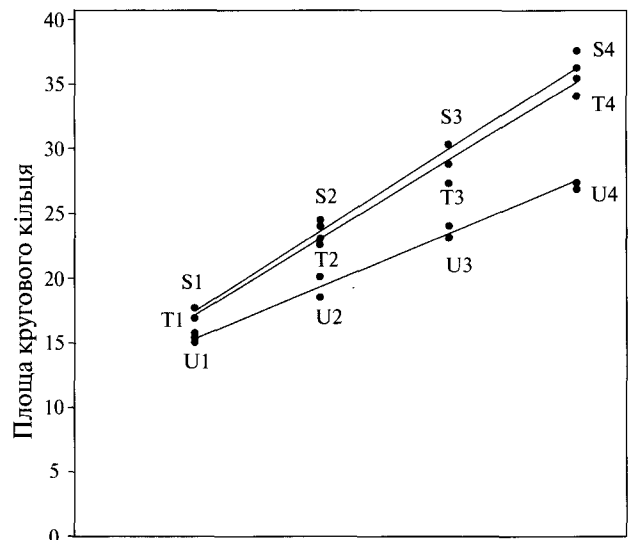


Рисунок 5.2.2.-1.

Розрахунки за формулами, наведеними в Табл. 3.3.3.1.-1 і 3.3.3.1.-2, дають такі результати:

$P_S = 108.2$	$P_T = 103.85$	$P_U = 85.8$
$L_S = 301.1$	$L_T = 292.1$	$L_U = 234.1$
$a_S = 141.0$	$a_T = 116.7$	$a_U = 139.8$
$b_S = 61.2$	$b_T = 64.95$	$b_U = 39.2$
$G_S = 3114.3$	$G_T = 2909.4$	$G_U = 1917.3$
$J_S = 0.233$	$J_T = 2.227$	$J_U = 0.083$

а також

$$H_1 = 0.0093 \quad a' = 11.04 \quad K = 14785.8$$

Далі дисперсійний аналіз завершується з використанням формул, наведених у Табл. 3.3.3.1.-3 і 3.3.3.1.-4. Результати наведені в Табл. 5.2.2.-2.

Таблиця 5.2.2.-2

Дисперсійний аналіз

Джерело розкиду	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F- відношення	Імовірність
Регресія	3	1087.7	362.6	339.5	0.000
Точки перетину	2	3.474	1.737	1.626	0.237
Нелінійність	6	5.066	0.844	0.791	0.594
Групи	11	1096.2			
Залишкова похибка	12	12.815	1.068		
Сумарно	23	1109.0			

Висока значущість регресії і відсутність значущих відхилень від лінійності і точки перетину осі ординат дають підстави для обчислення активності.

Кутовий коефіцієнт стандартного препарату:

$$b'_S = \frac{6 \times 301.1 - 60 \times 11.04}{180} = 6.356$$

Кутовий коефіцієнт вакцини T:

$$b'_T = \frac{6 \times 292.1 - 60 \times 11.04}{180} = 6.056$$

Кутовий коефіцієнт вакцини U:

$$b'_U = \frac{6 \times 234.1 - 60 \times 11.04}{180} = 4.123$$

Це призводить до таких значень відношень коефіцієнтів активностей. Для вакцини T:  $6.056/6.356 = 0.953$ ; для вакцини U:  $4.123/6.356 = 0.649$ .

$$C = \frac{6.356^2}{6.356^2 - 1.068 \times 2.179^2 \times 0.0444} = 1.0056$$

$$K' = 0.0056 \times 0.625 = 0.0035$$

Довірчі межі обчислюємо за формулою 3.3.5.1.-4.

Для вакцини T:

$$0.955 \pm \sqrt{0.0056 \times 1.913 + 0.0035 \times (-1.913)} = 0.955 \pm 0.063$$

Для вакцини U:

$$0.649 \pm \sqrt{0.0056 \times 1.423 + 0.0035 \times (-1.301)} = 0.649 \pm 0.058.$$

Вміст АГ в 1 мл знаходять шляхом множення відношення активностей і відповідних довірчих меж на передбачувану активність 30 мкг/мл. Результати наведені в Табл. 5.2.2.-3.

Таблиця 5.2.2.-3

Оцінки вмісту АГ (мкг/мл)

	Нижня межа	Оцінка	Верхня межа
Вакцина T	13.4	14.3	15.3
Вакцина U	8.9	9.7	10.6

**5.3. АЛЬТЕРНАТИВНІ ЕФЕКТИ**

**5.3.1. Використання методу пробитів при зіставленні випробовуваного зразка зі стандартним препаратом**

Кількісне визначення *in vivo* протидифтерійної вакцини.

Проводять кількісне визначення протидифтерійної вакцини (передбачувана активність 140 МО/флакон) по відношенню до стандартного препарату (прийнята активність 132 МО/флакон). Виходячи з цього, готують еквівалентні дози та вводять випадковим чином групам морських свинок. Через визначений проміжок часу це викликає зараження тварин токсином дифтерії. Підраховують число тварин, що вижили. Результати наведені в Табл. 5.3.1.-1.

Таблиця 5.3.1.-1

Вихідні дані кількісного визначення

Стандартний препарат (S) прийнята активність 132 МО/флакон			Випробовуваний зразок (T) передбачувана активність 140 МО/флакон		
Доза (МО/мл)	Число заражених тварин	Число тварин, що вижили	Доза (МО/мл)	Число заражених тварин	Число тварин, що вижили
1.0	12	0	1.0	11	0
1.6	12	3	1.6	12	4
2.5	12	6	2.5	11	8
4.0	11	10	4.0	11	10

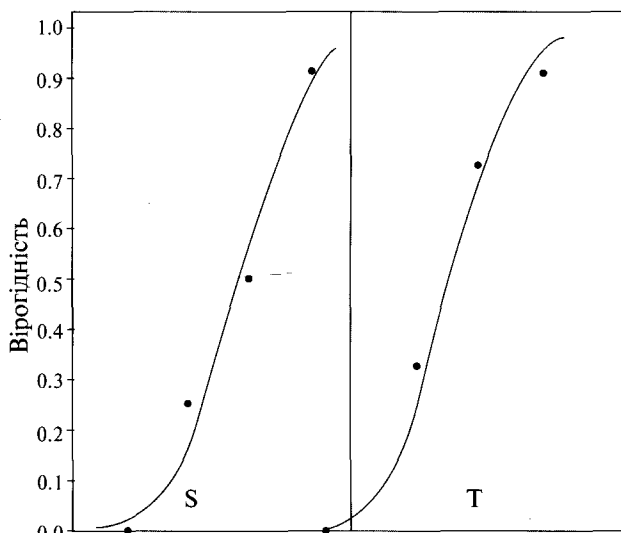


Рисунок 5.3.1.-1.



Таблиця 5.3.1.-2

Перша робоча таблиця для першого циклу

Вак-цина	доза	n	r	x	p	Y	Φ	Z	y	W	wx	wy	wx <sup>2</sup>	wy <sup>2</sup>	wxy
S	1.0	12	0	0.000	0.000	0	0.5	0.399	-1.253	7.64	0.00	-9.57	0.00	12.00	0.00
	1.6	12	3	0.470	0.250	0	0.5	0.399	-0.627	7.64	3.59	-4.79	1.69	3.00	-2.25
	2.5	12	6	0.916	0.500	0	0.5	0.399	0.000	7.64	7.00	0.00	6.41	0.00	0.00
	4.0	11	1	1.386	0.909	0	0.5	0.399	1.025	7.00	9.71	7.18	13.46	7.36	9.95
T	1.0	11	0	0.000	0.000	0	0.5	0.399	-1.253	7.00	0.00	-8.78	0.00	11.00	0.00
	1.6	12	4	0.470	0.333	0	0.5	0.399	-0.418	7.64	3.59	-3.19	1.69	1.33	-1.50
	2.5	11	8	0.916	0.727	0	0.5	0.399	0.570	7.00	6.42	3.99	5.88	2.27	3.66
	4.0	11	10	1.386	0.909	0	0.5	0.399	1.025	7.00	9.71	7.18	13.46	7.36	9.95

Таблиця 5.3.1.-3

Друга робоча таблиця для першого циклу

Вак-цина	Σw	Σwx	Σwy	Σwx <sup>2</sup>	Σwy <sup>2</sup>	Σwxy	S <sub>xx</sub>	S <sub>xy</sub>	S <sub>yy</sub>	$\bar{x}$	$\bar{y}$	a
S	29.92	20.30	-7.18	21.56	22.36	7.70	7.79	12.58	20.64	0.68	-0.24	-1.36
T	28.65	19.72	-0.80	21.03	21.97	12.11	7.46	12.66	21.95	0.69	-0.03	-1.17

Таблиця 5.3.1.-4

Перша робоча таблиця для другого циклу

Вак-цина	доза	n	r	x	p	Y	Φ	Z	y	w	wx	wy	wx <sup>2</sup>	wy <sup>2</sup>	wxy
S	1.0	12	0	0.000	0.000	-1.36	0.086	0.158	-1.911	3.77	0.00	-7.21	0.00	13.79	0.00
	1.6	12	3	0.470	0.250	-0.58	0.279	0.336	-0.672	6.74	3.17	-4.53	1.49	3.04	-2.13
	2.5	12	6	0.916	0.500	0.15	0.561	0.394	-0.001	7.57	6.94	-0.01	6.36	0.00	-0.01
	4.0	11	10	1.386	0.909	0.93	0.824	0.258	1.260	5.07	7.03	6.39	9.75	8.05	8.86
T	1.0	11	0	0.000	0.000	-1.17	0.122	0.202	-1.769	4.20	0.00	-7.43	0.00	13.14	0.00
	1.6	12	4	0.470	0.333	-0.39	0.349	0.370	-0.430	7.23	3.40	-3.11	1.60	1.34	-1.46
	2.5	11	8	0.916	0.727	0.35	0.637	0.375	0.591	6.70	6.14	3.96	5.62	2.34	3.63
	4.0	11	10	1.386	0.909	1.13	0.870	0.211	1.311	4.35	6.03	5.70	8.36	7.48	7.90

Таблиця 5.3.1.-5

Друга робоча таблиця після достатнього числа циклів

Вак-цина	Σw	Σwx	Σwy	Σwx <sup>2</sup>	Σwy <sup>2</sup>	Σwxy	S <sub>xx</sub>	S <sub>xy</sub>	S <sub>yy</sub>	$\bar{x}$	$\bar{y}$	a
S	18.37	14.80	-2.14	14.85	17.81	5.28	2.93	7.00	17.56	0.81	-0.12	-2.05
T	17.96	12.64	-0.55	11.86	18.35	6.76	2.96	7.15	18.34	0.70	-0.03	-1.72

Одержані результати переносять в першу робочу таблицю, інші її стовпчики заповнюють відповідно до розділу 4.2.1. У Табл. 5.3.1.-2 наведені результати першого циклу процедури, описаної у цьому розділі.

Потім дані останніх шести стовпчиків підсумовують для кожного зі зразків окремо, і результати заносять у другу робочу таблицю (див. Табл. 5.3.1.-3). Інші стовпчики заповнюють із використанням формул 4.2.1.-4 — 4.2.1.-10. У результаті одержують загальний кутовий коефіцієнт  $b = 1.655$ .

Далі значення Y першого робочого циклу замінюються на  $a + bx$ , и здійснюється другий цикл (див. Табл. 5.3.1.-4).

Такі цикли повторюють, доки різниця між результатами двох послідовних циклів не стане досить малою.

У результаті одержують другу робочу таблицю (див. Табл. 5.3.2.-5).

Лінійність перевіряють, як зазначено в розділі 4.2.2. Значення  $\chi^2$  для чотирьох ступенів свободи дорівнює  $0.851 + 1.070 = 1.921$ ; цьому відповідає  $p = 0.750$ , що незначуще.

Оскільки відхилення від лінійності немає, перевірка паралельності може бути проведена, як зазначено в тім самім розділі. Обчислюють значення  $\chi^2$  для одного ступеня свободи:

$$(16.71 + 17.27) - \frac{14.15^2}{5.89} = 0.001$$

Цьому відповідає  $p = 0.974$ , що незначуще.

Тепер оцінка логарифма відношення активностей може бути одержана, як зазначено в розділі 4.2.3.

$$M'_T = \frac{-1.721 - (-2.050)}{2.401} = 0.137$$

Далі:

$$C = \frac{2.401^2 \times 5.893}{2.401^2 \times 5.893 - 1^2 \times 1.960^2} = 1.127$$

$$V = \frac{1}{18.37} + \frac{1}{17.96} = 0.110$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо:

$$0.155 - 0.013 \pm \sqrt{0.127 \times (0.649 + 1.127 \times 0.036^2)} = 0.142 \pm 0.288$$

Антилогарифмування і наступне множення на передбачувану активність 140 МО/флакон дають оцінку активності 160.6 МО/флакон і 95 % довірчий інтервал 121.0÷215.2 МО/флакон.

**5.3.2. Використання методу логітів та інших аналогічних методів при зіставленні випробовуваного зразка зі стандартним препаратом**

Нижче наведені результати, які одержують при обробці даних, наведених у розділі 5.3.1, із використанням замість методу пробитів методу логітів і ще двох "класичних" методів, що належать до цієї родини. У даному конкретному випадку наведений матеріал слід розглядати як вправу, а не як пошук альтернативи методу пробитів. Інша форма кривої може бути прийнята, якщо необхідність заміни підтверджується експериментальними даними і теоретичними розрахунками.

Таблиця 5.3.2.-1

Результати використання альтернативних кривих

	Логіт	Гомпіт	Кутовий (*)
Φ	$\frac{1}{1 + e^{-Y}}$	$1 - e^{-e^Y}$	$\frac{1}{2} \sin Y + \frac{1}{2}$
Z	$\frac{1}{(1 + e^{-Y})^2}$	$e^{Y - e^Y}$	$\frac{1}{2} \cos Y$
Кутовий коефіцієнт b	4.101	2.590	1.717
χ <sup>2</sup> (лінійність)	2.15	3.56	1.50
χ <sup>2</sup> (паралельність)	0.0066	0.168	0.0010
Активність	162.9	158.3	155.8
Нижня межа	121.1	118.7	122.6
Верхня межа	221.1	213.3	200.7

$$(*) \begin{cases} \Phi = 0 & \text{і } Z = 0 \text{ при } Y < -\frac{1}{2} \pi \\ \Phi = 1 & \text{і } Z = 0 \text{ при } Y > \frac{1}{2} \pi \end{cases}$$

**5.3.3. Визначення ЕД<sub>50</sub> речовини з використанням методу пробитів**

Кількісне визначення *in vitro* оральної проти поліомієлітної вакцини

Для кількісного визначення ЕД<sub>50</sub> оральної проти поліомієлітної вакцини було випробовувано 10 різних розведень 50 мкл вихідної вакцини по 8 повторень у кожному разі. Результати, одержані на чашках Еліса, наведені в Табл.5.3.3.-1.

Таблиця 5.3.3.-1

Розведення (10<sup>х</sup> мкл вихідної вакцини)

	-3.5	-4.0	-4.5	-5.0	-5.5	-6.0	-6.5	-7.0	-7.5	-8.0
	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-

Одержані результати переносять у першу робочу таблицю, інші її стовпчики заповнюють відповідно до розділу 4.2.1. У Табл. 5.3.3.-2 наведені результати першого циклу процедури, описаної в цьому розділі.

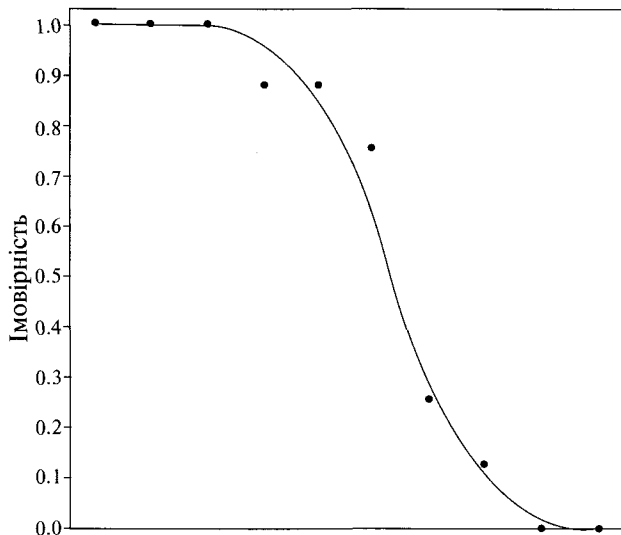


Рисунок 5.3.3.-1.

Потім дані останніх шести стовпчиків підсумовують для кожного зі зразків окремо і результати заносять у другу робочу таблицю (див. Табл. 5.3.3.-3). Інші стовпчики заповнюють із використанням формул 4.2.1.-4 — 4.2.1.-10. У результаті одержують загальний кутовий коефіцієнт b = -0.295.

Далі значення Y першої робочої таблиці в першому циклі замінюють на α + bx і здійснюють другий цикл. Такі цикли повторюють, доки різниця між результатами двох послідовних циклів не стане досить малою. У результаті одержують другу робочу таблицю (див. Табл. 5.3.3.-4).

Перша робоча таблиця для першого циклу

Вак-цина	доза	n	r	x	p	Y	Φ	Z	y	w	wx	wy	wx <sup>2</sup>	wy <sup>2</sup>	wxy
T	10 <sup>-3.5</sup>	8	0	-8.06	0.000	0.00	0.5	0.399	-1.253	5.09	-41.04	-6.38	330.8	8.00	51.4
	10 <sup>-4.0</sup>	8	0	-9.21	0.000	0.00	0.5	0.399	-1.253	5.09	-46.91	-6.38	432.0	8.00	58.8
	10 <sup>-4.5</sup>	8	1	-10.36	0.125	0.00	0.5	0.399	-0.940	5.09	-52.77	-4.79	546.8	4.50	49.6
	10 <sup>-5.0</sup>	8	2	-11.51	0.250	0.00	0.5	0.399	-0.627	5.09	-58.63	-3.19	675.1	2.00	36.7
	10 <sup>-5.5</sup>	8	6	-12.66	0.750	0.00	0.5	0.399	0.627	5.09	-64.50	3.19	816.8	2.00	-40.4
	10 <sup>-6.0</sup>	8	7	-13.82	0.875	0.00	0.5	0.399	0.940	5.09	-70.36	4.79	972.1	4.50	-66.1
	10 <sup>-6.5</sup>	8	7	-14.97	0.875	0.00	0.5	0.399	0.940	5.09	-76.23	4.79	1140.8	4.50	-71.7
	10 <sup>-7.0</sup>	8	8	-16.12	1.000	0.00	0.5	0.399	1.253	5.09	-82.09	6.38	1323.1	8.00	-102.9
	10 <sup>-7.5</sup>	8	8	-17.27	1.000	0.00	0.5	0.399	1.253	5.09	-87.95	6.38	1518.9	8.00	-110.2
	10 <sup>-8.0</sup>	8	8	-18.42	1.000	0.00	0.5	0.399	1.253	5.09	-93.82	6.38	1728.2	8.00	-117.6

Таблиця 5.3.3.-3

Друга робоча таблиця для першого циклу

Вак-цина	Σw	Σwx	Σwy	Σwx <sup>2</sup>	Σwy <sup>2</sup>	Σwxy	S <sub>xx</sub>	S <sub>xy</sub>	S <sub>yy</sub>	$\bar{x}$	$\bar{y}$	a
T	50.93	-674.3	11.17	9484.6	57.50	-312.32	556.92	-164.43	55.05	-13.24	0.219	-3.690

Таблиця 5.3.3.-4

Друга робоча таблиця після достатнього числа циклів

Вак-цина	Σw	Σwx	Σwy	Σwx <sup>2</sup>	Σwy <sup>2</sup>	Σwxy	S <sub>xx</sub>	S <sub>xy</sub>	S <sub>yy</sub>	$\bar{x}$	$\bar{y}$	a
T	19.39	-238.2	0.11	2981.1	26.05	-37.45	55.88	-36.11	26.05	-12.28	0.006	-7.931

Лінійність перевіряють, як зазначено в розділі 4.2.2. Значення χ<sup>2</sup> для восьми ступенів свободи дорівнює 2.711; цьому відповідає p = 0.951, що незначуще.

Тепер оцінка логарифма відношення активностей може бути одержана, як зазначено в розділі 4.5.

$$M'_T = \frac{-(-7.931)}{-0.646} = -12.273$$

Далі:

$$C = \frac{(-0.646)^2 \times 55.883}{(-0.646)^2 \times 55.883 - 1^2 \times 1.960^2} = 1.197$$

$$V = \frac{1}{19.39} = 0.052$$

Для логарифма довірчих меж одержуємо:

$$\begin{aligned} & -14.692 - (-2.420) \pm \\ & \pm \sqrt{0.197 \times (2.882 + 1.197 \times 0.009^2)} = \\ & = -12.272 \pm 0.754 \end{aligned}$$

Ця оцінка виражена у вигляді натуральних логарифмів від розведень. Виразити її в ln(ЕД<sub>50</sub>)/мл можна таким чином: -M<sub>T</sub>' + ln(1000/50):

Оскільки звичайно виражають активність вакцин цього типу з використанням десяткових логарифмів log<sub>10</sub>(ЕД<sub>50</sub>)/мл, результати слід розділити на ln(10). У результаті одержуємо оцінку активності 6.36 log<sub>10</sub>(ЕД<sub>50</sub>)/мл і 95 % довірчі межі 6.30+6.96 log<sub>10</sub>(ЕД<sub>50</sub>)/мл.

## 6. ОБ'ЄДНАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ

### 6.1. ВСТУП

Для задоволення вимог Європейської Фармакопеї звичайно потрібне повторення незалежних кількісних визначень і об'єднання одержаних результатів. У зв'язку з цим виникає питання, у яких випадках і як можна поєднувати результати кількісних визначень.

Два кількісних визначення можуть розглядатися як взаємно незалежні, якщо застосування кожної з доз не справляє ніякого впливу на ймовірності можливих результатів застосування інших доз. Це означає, що для одного кількісного визначення випадкові похибки всіх істотних факторів, що впливають на результат (такі як розведення стандарту і випробовуваного зразка, чутливість біологічного індикатора та ін.), не мають залежати від відповідних випадкових помилок іншого кількісного визначення. Таким чином, кількісні визначення, що проводяться в послідовні дні з використанням однакових збережених розведень стандарту, не є незалежними.

Існує кілька способів об'єднання результатів незалежних кількісних визначень. Три простих наближених методи наведені нижче. Допускається також використання інших методів, за умови, що виконані і необхідні вимоги.

Якщо кількісні визначення ґрунтуються на моделі паралельних ліній або пробитів, активності мають бути

подані перед об'єднанням у логарифмічній формі; активності, знайдені з використанням моделі кутових коефіцієнтів, поєднують без перетворень. Оскільки модель паралельних ліній використовують частіше за модель кутових коефіцієнтів, у цьому розділі використовується символ  $M$ , що позначає логарифм активності. Підставляючи замість  $M$  відношення кутових коефіцієнтів  $R$ , можна використовувати однакові формули для активностей, знайдених із використанням моделі кутових коефіцієнтів. Перед об'єднанням усі оцінки активності мають бути скориговані з урахуванням імовірних активностей усіх випробовуваних зразків.

**6.2. ЗВАЖЕНЕ ОБ'ЄДНАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ**

Цей метод може бути використаний, тільки якщо виконуються такі умови:

- 1) оцінки активності одержані, виходячи з незалежних кількісних визначень;
- 2) для кожного з кількісних визначень  $S$  близьке до 1 (наприклад, не більше 1.11);
- 3) число ступенів свободи окремих залишкових похибок не менше 6; бажано, щоб воно було більше 15;
- 4) окремі оцінки активності утворюють однорідну множину (див. розділ 6.2.2).

Якщо ці умови не виконуються, метод незастосовний. У цьому разі метод, описаний у розділі 6.3, може бути використаний для знаходження найкращої оцінки середньої активності, що потім може бути використана в подальших кількісних визначеннях як передбачувана активність.

**6.2.1. Розрахунок вагових коефіцієнтів**

Передбачається, що проведено аналіз  $n'$  кількісних визначень і одержано  $n'$  значень  $M$  з відповідними довірчими межами.

Для кожного кількісного визначення обчислюється логарифмічний довірчий інтервал  $L$  шляхом віднімання нижньої довірчої межі з верхньої. Для кожного значення  $M$  за рівнянням 6.2.1.-1 розраховується вага  $W$ . У цьому рівнянні  $t$  має те саме значення, що використовувалося при обчисленні довірчих меж.

$$W = \frac{4t^2}{L^2} \tag{6.2.1.-1}$$

**6.2.2. Однорідність оцінок активності**

Однорідність оцінок активності визначають таким чином. Відхилення кожного зі значень  $M$  від зваженого середнього значення підносять у квадрат, множать на відповідну вагу  $W$  і підсумовують за всіма кількісними визначеннями. У результаті одержують статистику, наближено розподілену як  $\chi^2$ , що може бути використана для оцінки однорідності множини логарифмічних оцінок активності:

$$\chi^2 \approx \sum_{n'} W(M - \bar{M})^2, \tag{6.2.2.1.-1}$$

де:

$$\bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W}$$

Якщо обчислене значення  $\chi^2$  не перевищує табличного значення, що відповідає  $(n'-1)$  ступеню свободи, аналізовані активності однорідні. Відповідно, середня активність і межі, одержані за методом, наведеним у розділі 6.2.3, коректні.

Якщо обчислене значення статистики перевищує відповідне табличне значення  $\chi^2$ , активності неоднорідні. Це означає, що розкид між окремими оцінками  $M$  більше, ніж можна було б очікувати, виходячи з оцінок довірчих меж. Отже, між кількісними визначеннями є значущий розкид. У цьому разі умова 4 не виконується і рівняння розділу 6.2.3 незастосовні. Замість них можуть використовуватися рівняння розділу 6.2.4.

**6.2.3. Розрахунок зваженої середньої і довірчих меж**

Для кожного кількісного визначення обчислюють добуток  $WM$  та їхню суму ділять на сумарну (за всіма кількісними визначеннями) вагу. У результаті одержують логарифм зваженої середньої активності:

$$\bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W} \tag{6.2.3.-1}$$

Як стандартна похибка логарифма середньої активності береться квадратний корінь з величини, зворотної сумарній вазі:

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum W}} \tag{6.2.3.-2}$$

і наближені довірчі межі розраховують як антилогарифм величини

$$\bar{M} \pm ts_{\bar{M}} \tag{6.2.3.-3}$$

Значення числа ступенів свободи для  $t$  дорівнює сумі чисел ступенів свободи середніх квадратів похибок індивідуальних кількісних визначень.

**6.2.4. Зважена середня межа і довірча межа розкиду в межах кількісних визначень і між ними**

При об'єднанні результатів декількох кількісних визначень, у яких є повторення випробувань, величина  $\chi^2$  може виявитися значущою. У цьому разі розкид, що спостерігається, може бути поданий у вигляді двох компонентів:

- розкид у межах кількісного визначення:

$$s_M^2 = 1/W,$$

- розкид між кількісними визначеннями:

$$s_{\bar{M}}^2 = \frac{\sum(M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)},$$

де:  
 $\bar{M}$  — незважене середнє значення. Перший компонент змінюється від одного кількісного визначення до іншого, тоді як другий є загальним для усіх  $M$ .

У цьому разі для кожного  $M$  розраховують ваговий коефіцієнт:

$$W' = \frac{1}{s_M^2 + s_{\bar{M}}^2}$$

Він заміняє  $W$  у розділі 6.2.3;  $t$  береться приблизно рівним 2.

**6.3. НЕЗВАЖЕНЕ ОБ'ЄДНАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ**

Найбільш простий спосіб об'єднати  $n'$  оцінок для значень  $M$ , що відповідають  $n'$  кількісним визначенням, — обчислити середнє значення  $M$  й оцінити стандартне відхилення за рівнянням:

$$s_{\bar{M}}^2 = \frac{\sum(M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)} \quad (6.3.-1)$$

Довірчі межі знаходяться у вигляді:

$$\bar{M} \pm ts_{\bar{M}}, \quad (6.3.-2)$$

де:  
 $t$  має  $(n'-1)$  ступенів свободи. Число  $n'$  оцінок для  $M$  звичайно мало, і, відповідно, значення  $t$  досить велике.

**6.4. ПРИКЛАД ЗВАЖЕНОЇ СЕРЕДНЬОЇ АКТИВНОСТІ З ДОВІРЧИМИ МЕЖАМИ**

У Табл.6.4.-1 наведені шість незалежних оцінок активності того ж самого зразка, а також їхній 95 % довірчий інтервал і число ступенів свободи для дисперсій похибок. Умови 1, 2 і 3, сформульовані в розділі 6.2, виконуються. Логарифми активностей і ваги обчислені, як описано в розділі 6.2.

Таблиця 6.4.-1

*Оцінки активностей і довірчих інтервалів шести незалежних кількісних визначень*

Оцінка активності, МО/флакон	Нижня межа, МО/флакон	Верхня межа, МО/флакон	Число ступенів свободи	ln активності, $M$	Вага, $W$
18367	17755	19002	20	9.8183	3777.7
18003	17415	18610	20	9.7983	3951.5
18064	17319	18838	20	9.8017	2462.5
17832	17253	18429	20	9.7887	4003.0
18635	17959	19339	20	9.8328	3175.6
18269	17722	18834	20	9.8130	4699.5

Однорідність оцінок активності обчислюють за формулою 6.2.2.-1, що дає для  $\chi^2$  значення 4.42 при 5 ступенях свободи. Цей результат незначущий ( $p = 0.49$ ) і, отже, всі умови задоволені.

Зважену середню активність обчислюють за формулою 6.2.3.-1; у результаті одержують 9.8085.

За формулою 6.2.3.-2 обчислюють стандартне відхилення 0.00673; формула 6.2.3.-3 дає для 95 % довірчих меж значення 9.7951 і 9.8218, де  $t$  має 120 ступенів свободи.

Шляхом антилогарифмування знаходять активність 18187 МО/флакон при 95 % довірчих межах 17946 ÷ 18431 МО/флакон.

**7. ДОДАТОК**

Неможливо дати вичерпний виклад статистичних методів, використовуваних при проведенні фармакопейних випробувань. Методи, викладені в даному додатку, очевидно, достатні для більшості фармакопейних цілей. Мета цього розділу — дати більш абстрактний огляд альтернативних або більш загальних методів. Рекомендується також звернутися до іншої літератури з даної теми. У разі потреби залучити більш складні та спеціалізовані методи статистичного аналізу рекомендується звернутися до кваліфікованих експертів.

**7.1. ЗАГАЛЬНІ ЛІНІЙНІ МОДЕЛІ**

Викладені у цьому додатку методи можуть бути розглянуті із загальних позицій у термінах загальних лінійних моделей (або узагальнених лінійних моделей, якщо включати до розгляду методи пробитів і логітів). Підхід полягає в наступному. Визначається матриця лінійної структури (матриця планування)  $X$ . Кожний рядок цієї матриці являє собою деяке спостереження, а кожен стовпець — один із лінійних факторів (зразок, блок, стовпець, доза). Наприклад, у разі схеми латинського квадрата, розглянутої в розділі 5.2.1, така матриця складалася б із 36 рядків і 13 стовпців: по одному стовпцю на кожний зі зразків, один стовпець для доз, п'ять стовпців для кожного блока, за винятком першого, і п'ять стовпців для кожного рядка, за винятком першого. Усі стовпці, за винятком стовпця доз, заповнюють 0 або 1 у залежності від того, пов'язане дане спостереження з даним фактором чи ні. Вектор  $Y$  заповнюють (трансформованими, якщо необхідно) результатами спостережень. Шукані параметри обчислюють за формулою  $(X'X)^{-1}X'Y$ , після чого оцінку активності  $m$  безпосередньо обчислюють як відношення відповідних параметрів. Довірчі інтервали розраховуються на основі теореми Феллера:

$$m_L, m_U = \frac{\left[ m - \frac{gv_2}{v_{22}} \pm \frac{ts}{b} \sqrt{v_{11} - 2mv_{12} + m^2v_{22} - g \left[ v_{11} - \frac{v_{12}^2}{v_{22}} \right]} \right]}{(1 - g)}$$

де:

$$g = \frac{r^2 s^2 v_{22}}{b^2};$$

$v_{11}$  і  $v_{22}$  — дисперсійні множники чисельника і знаменника;

$v_{12}$  — коваріаційний множник.

Ці множники можна визначити або безпосередньо з матриці  $(X'X)^{-1}$ , або непрямо, беручи до уваги два такі співвідношення:  $\text{Var}(a_1 - a_2) = \text{Var}(a_1) + \text{Var}(a_2) - 2\text{Cov}(a_1, a_2)$  і  $\text{Cov}(a_1 - a_2, b) = \text{Cov}(a_1, b) - \text{Cov}(a_2, b)$ . Повний дисперсійний аналіз із виділенням усіх факторів дещо складніший, оскільки він передбачає перевизначення матриці  $X$ , до якої при цьому додаються стовпці для пом'якшення припущень паралельності та лінійності, після чого гіпотеза лінійності може бути піддана перевірці. У разі кількісних визначень із альтернативними ефектами лінійні фактори (точки  $a_S, a_T$ , і т.д. перетину з віссю ординат і загальний кутовий коефіцієнт  $b$  знаходять шляхом максимізації наступної суми за групами:

$$n \ln \Phi(a_i + bx) + (n - r) \ln(1 - \Phi(a_i + bx)),$$

де:

$x$  — логарифм дози;

$\Phi$  — визначає форму розподілу;

$i \in \{S, T, \dots\}$ .

## 7.2. НЕОДНОРІДНІСТЬ ДИСПЕРСІЙ

Проблема неоднорідності дисперсій не завжди може бути вирішена шляхом простого перетворення ефектів. У цьому разі один із можливих підходів полягає в залученні методу зваженої лінійної регресії. Для одержання незміщених оцінок як ваги результатів спостережень беруться величини обернено пропорційні дисперсіям похибок. Оскільки справжня дисперсія похибки відома не завжди, ваги можуть підбиратися з використанням лінійної ітераційної процедури. Однак при розрахунку довірчих меж виникають додаткові труднощі.

## 7.3. ВИКИДИ І РОБАСНІ МЕТОДИ

Недоліком використовуваного в даному додатку методу найменших квадратів є занадто висока чутливість до викидів. Очевидний викид може цілком спотворити розрахунки. Цю проблему нерідко розв'язують шляхом виключення викиду з набору даних. Такий підхід може призвести до суб'єктивності в доборі даних і є не завжди коректним. Зовсім непросто дати загальні рекомендації щодо розв'язання питання про те, є чи ні конкретний результат спостережень викидом. Із цим пов'язана поява і розвиток ряду робасних методів. Ці методи менш чутливі до викидів за рахунок того, що результатам, які більшою мірою відрізняються від очікуваного значення, надаються менші ваги. У цьому разі виникає ряд нових проблем, пов'язаних із розрахунком довірчих інтервалів, а також із завданням підходящої функції, що буде мінімізуватися.

## 7.4. КОРЕЛЬОВАНІ ПОХИБКИ

У деяких випадках повна рандомізація буває неможливою чи вкрай небажаною з огляду на міркування практичного характеру. У цих випадках для послідовних доз у межах кожної із серій розведень характерні корельовані похибки. У результаті довірчі інтервали виявляються надмірно звуженими. Існує низка методів, що дозволяють врахувати такий ефект автокореляції.

## 8. ТАБЛИЦІ ТА ГЕНЕРУЮЧІ ПРОЦЕДУРИ

У таблицях, наведених у цьому розділі, зазначені критичні значення для чисел ступенів свободи, що найбільш часто зустрічаються на практиці. Якщо необхідне значення не потрапило до цих таблиць, слід звернутися до більш повних таблиць. Більшість комп'ютерних програм має вмонтовані статистичні функції. Рекомендується використовувати такі функції замість наведених таблиць. Ще одна можлива альтернатива полягає у використанні генеруючих процедур, наведених після кожної з таблиць. Ці процедури дозволяють обчислити ймовірність, що відповідає заданій статистиці та заданим числам ступенів свободи.

### 8.1. F — РОЗПОДІЛ

Якщо оцінюване значення перевищує табличне, воно розглядається як значуще (верхній рядок,  $p = 0.05$ ) або як високозначуще (нижній рядок,  $p = 0.01$ ).  $df_1$  — число ступенів свободи чисельника;  $df_2$  — число ступенів свободи знаменника (див. Табл. 8.1.-1 і 8.1.-2).

### 8.2. t — РОЗПОДІЛ

Якщо оцінюване значення перевищує табличне (див. Табл. 8.2.-1), воно розглядається як значуще ( $p = 0.05$ ) або високозначуще ( $p = 0.01$ ).

*Генеруюча процедура.* Для даного  $t$  при числі ступенів свободи  $df$  значення, що відповідає визначеному  $p$ , може бути обчислене з використанням процедури, зазначеної в розділі 8.1. Для цього слід задати  $F = t^2$ ,  $df_1 = 1$ ,  $df_2 = df$ .

За заданим числом ступенів свободи  $df$  значення  $t$  може також бути обчислене при  $p = 0.05$  таким чином:

$$t = 1.959964 + \frac{2.37228}{df} + \frac{2.82202}{df^2} + \frac{2.56449}{df^3} + \frac{1.51956}{df^4} + \frac{1.02579}{df^5} + \frac{0.44210}{df^7}$$

Точність у цьому разі становить 6 десяткових знаків.

### 5.3. Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень

Таблиця 8.1.-1

df1 → df2 ↓	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	20	∞
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.072	2.978	2.913	2.845	2.774	2.538
	10.044	7.559	6.552	5.994	5.636	5.386	5.057	4.849	4.706	4.558	4.405	3.909
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.849	2.753	2.687	2.61	2.544	2.296
	9.330	6.927	5.953	5.412	5.064	4.821	4.499	4.296	4.155	4.010	3.858	3.361
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.641	2.544	2.475	2.403	2.328	2.066
	8.683	6.359	5.417	4.893	4.556	4.318	4.004	3.805	3.666	3.522	3.372	2.868
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.447	2.348	2.278	2.203	2.124	1.843
	8.096	5.849	4.938	4.431	4.103	3.871	3.564	3.368	3.231	3.088	2.938	2.421
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.337	2.236	2.165	2.089	2.007	1.711
	7.770	5.568	4.675	4.177	3.855	3.627	3.324	3.129	2.993	2.850	2.699	2.169
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.266	2.165	2.092	2.015	1.932	1.622
	7.562	5.390	4.510	4.018	3.699	3.473	3.173	2.979	2.843	2.700	2.549	2.006
50	4.034	3.183	2.790	2.557	2.400	2.286	2.130	2.026	1.952	1.871	1.784	1.438
	7.171	5.057	4.199	3.720	3.408	3.186	2.890	2.698	2.563	2.419	2.265	1.683
∞	3.841	2.996	2.605	2.372	2.214	2.099	1.938	1.831	1.752	1.666	1.571	1.000
	6.635	4.605	3.782	3.319	3.017	2.802	2.511	2.321	2.185	2.039	1.878	1.000

Генеруюча процедура. Візьмемо  $\pi = \pi = 3.14159265358979\dots$ ; df1 і df2 мають той самий зміст, що й вище; F — F-відношення. Тоді така процедура генерує значення p.

Таблиця 8.1.-2

df парне	df непарне і df2 парне	df1 і df2 непарні
$x = df1 / (df1 + df2 / F)$ $s = 1$ $t = 1$ for i=2 to (df1-2) step 2 $t = t * x * (df2 + i - 2) / i$ $s = s + t$ next i $p = s * (1 - x)^{(df2/2)}$	$x = df2 / (df2 + df1 * F)$ $s = 1$ $t = 1$ for i=2 to (df2-2) step 2 $t = t * x * (df1 + i - 2) / i$ $s = s + t$ next i $p = 1 - s * (1 - x)^{(df1/2)}$	$x = \text{atn}(\text{sqr}(df1 * F / df2))$ $cs = \cos(x) : sn = (\sin(x) \ x = x/2)$ $s = 0 : t = sn * cs^2 : v = 0 \ w = 1$ for i=2 to (df2-1) step 2 $s = s + t$ $t = t * i / (i + 1) * cs * cs$ next i for i=1 to (df1-2) step 2 $v = v + w \ w = w * (df2 + i) / (i + 2) * sn * sn$ next i $p = 1 + (t * df2 * v - x - s) / \pi * 4$

Таблиця 8.2.-1

df	p = 0.05	p = 0.01	df	p = 0.05	p = 0.01
1	12.706	63.656	22	2.074	2.819
2	4.303	9.925	24	2.064	2.797
3	3.182	5.841	26	2.056	2.779
4	2.776	4.604	28	2.048	2.763
5	2.571	4.032	30	2.042	2.750
6	2.447	3.707	35	2.030	2.724
7	2.365	3.499	40	2.021	2.704
8	2.306	3.355	45	2.014	2.690
9	2.262	3.250	50	2.009	2.678
10	2.228	3.169	60	2.000	2.660
12	2.179	3.055	70	1.994	2.648
14	2.145	2.977	80	1.990	2.639
16	2.120	2.921	90	1.987	2.632
18	2.101	2.878	100	1.984	2.626
20	2.086	2.845	∞	1.960	2.576

**8.3.  $\chi^2$  — РОЗПОДІЛ**

Таблиця 8.4.-1

df	$p = 0.05$	$p = 0.01$	df	$p = 0.05$	$p = 0.01$
1	3.841	6.635	11	19.675	24.725
2	5.991	9.210	12	21.026	26.217
3	7.815	11.345	13	22.362	27.688
4	9.488	13.277	14	23.685	29.141
5	11.070	15.086	15	24.996	30.578
6	12.592	16.812	16	26.296	32.000
7	14.067	18.475	20	31.410	37.566
8	15.507	20.090	25	37.652	44.314
9	16.919	21.666	30	43.773	50.892
10	18.307	23.209	40	55.758	63.691

Якщо оцінюване значення перевищує табличне, воно розглядається як значуще ( $p=0.05$ ) або високозначуще ( $p=0.01$ ).

*Генеруюча процедура.* Нижче значення  $\chi^2$  позначені  $x^2$ ,  $\phi$  позначає функцію кумулятивного стандартного нормального розподілу  $\Phi$  (див. розділ 8.4),  $df$  має той самий зміст, що і вище. У цих позначеннях генеруюча процедура може бути записана таким чином.

Парне df	Непарне df
$s=0 : t=\exp(-x^2/2)$	$x=\text{sqrt}(x^2) : s=0$
for i=2 to df step 2	$t=x*\exp(-x^2/2)/\text{sqrt}(\text{pi}/2)$
$s=s+t$	for i=3 to df step 2
$t=t*x^2/i$	$s=s+t$
next i	$t=t*x^2/i$
$p=1-s$	next i
	$p=1-s-2*\phi(x)$

x	$\Phi$	x	$\Phi$	x	$\Phi$
0.00	0.500	1.00	0.841	2.00	0.977
0.05	0.520	1.05	0.853	2.05	0.980
0.10	0.540	1.10	0.864	2.10	0.982
0.15	0.560	1.15	0.875	2.15	0.984
0.20	0.579	1.20	0.885	2.20	0.986
0.25	0.599	1.25	0.894	2.25	0.988
0.30	0.618	1.30	0.903	2.30	0.989
0.35	0.637	1.35	0.911	2.35	0.991
0.40	0.655	1.40	0.919	2.40	0.992
0.45	0.674	1.45	0.926	2.45	0.993
0.50	0.691	1.50	0.933	2.50	0.994
0.55	0.709	1.55	0.939	2.55	0.995
0.60	0.726	1.60	0.945	2.60	0.995
0.65	0.742	1.65	0.951	2.65	0.996
0.70	0.758	1.70	0.955	2.70	0.997
0.75	0.773	1.75	0.960	2.75	0.997
0.80	0.788	1.80	0.964	2.80	0.997
0.85	0.802	1.85	0.968	2.85	0.998
0.90	0.816	1.90	0.971	2.90	0.998
0.95	0.829	1.95	0.974	2.95	0.998

**8.5. ВИПАДКОВІ РОЗМІЩЕННЯ**

Необхідність у випадкових розміщеннях виникає при використанні схеми рандомізованих блоків. Наведений нижче алгоритм дозволяє одержати випадкове розміщення  $N$  випробувань, використовуючи вбудований у комп'ютер датчик випадкових чисел.

1.  $N$  випробувань записують у рядок.
2. Генерують випадкове ціле число  $r$  таке, що  $1 \leq r \leq N$ .
3. Міняють місцями  $r$ -тє і  $n$ -тє випробування.
4. Зменшують  $N$  на одиницю ( $N = N-1$ ) і повторюють кроки 2 — 4, доки не стане  $N = 1$ . Наприклад:

1.	$N = 6$	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
2.	$r = 2$		→				←
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$S_2$
4.	$N = 5$						
2.	$r = 4$				→	←	
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 4$						
2.	$r = 4$				↓		
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 3$						
2.	$r = 1$		→		←		
3.		$S_3$	$T_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 2$						
2.	$r = 1$		→		←		
3.		$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 1$						

**8.4.  $\Phi$  — РОЗПОДІЛ (КУМУЛЯТИВНИЙ СТАНДАРТНИЙ НОРМАЛЬНИЙ РОЗПОДІЛ)**

Для від'ємних значень  $x$  значення  $\Phi$  знаходять із Табл. 8.4.-1 як  $1-\Phi(-x)$

*Генеруюча процедура.* Наступна процедура дозволяє обчислити значення  $\Phi$  при  $0 \leq x \leq 8.15$ . Якщо  $x$  більше 8.15, значення  $\Phi$  можна прийняти рівним 1. Для від'ємних  $x$  використовується формула, наведена вище. Ця процедура припускає, що число подається в комп'ютері приблизно 15 десятковими знаками. Якщо число десяткових знаків менше або більше, у процедуру слід внести деякі зміни.

```

s=0 : t=x : i=1
repeat
s=s+t : i=i+2 : t=t*x*x/i
until t<1E-16
phi=0.5+s*exp(-x*x/2)/sqrt(2*pi)
    
```



**8.6. ЛАТИНСЬКІ КВАДРАТИ**

Наведений нижче приклад показує, як можна побудувати латинський квадрат, використовуючи три незалежні розміщення.

1. Генерують випадкове розміщення  $N$  випробувань (див. розділ 8.5):

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
-------	-------	-------	-------	-------	-------

2. Використовуючи це розміщення, можна побудувати простий латинський квадрат. Для цього розміщення "обертають" праворуч таким чином. Одержане на кроці 1 розміщення записують у перший рядок таблиці. Другий рядок формують із першого, зміщуючи кожне випробування на один стовпець праворуч. При цьому найправіше випробування записують у ліву комірку, що звільнилася. Процедуру повторюють, доки кожне випробування не зустрінеться по одному разу в кожному стовпці.

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

3. Генерують два незалежних випадкових розміщення натуральних чисел від 1 до  $N$

Одне для рядків

2	3	6	1	4	5
---	---	---	---	---	---

і одне для стовпців

3	4	6	2	5	1
---	---	---	---	---	---

4. Тепер можна побудувати латинський квадрат, сортуючи рядки і стовпці простого латинського квадрата відповідно до цих перестановок чисел:

	3	4	6	2	5	1
2	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
3	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
6	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
1	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
4	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
5	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

↓

	1	2	3	4	5	6
1	$S_1$	$T_3$	$T_2$	$T_1$	$S_3$	$S_2$
2	$S_2$	$T_2$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$S_1$
3	$T_1$	$S_1$	$S_2$	$T_3$	$T_2$	$S_3$
4	$S_3$	$S_2$	$S_1$	$T_2$	$T_3$	$T_1$
5	$T_3$	$T_1$	$S_3$	$S_1$	$S_2$	$T_2$
6	$T_2$	$S_3$	$T_1$	$S_2$	$S_1$	$T_3$

**9. СЛОВНИК СИМВОЛІВ**

Символ	Визначення
$a$	перетинання з віссю ординат лінії регресії ефектів на дозу або натуральний логарифм дози
$b$	кутовий коефіцієнт лінії регресії ефектів на дозу або на натуральний логарифм дози
$d$	число рівнів дози кожного зі зразків (крім холостого випробування для моделі кутових коефіцієнтів)
$e$	основа натурального логарифма = 2.71828182845905...
$g$	статистика, використовувана в теоремі Феллера $g=(C-1)/C$
$h$	число зразків, використаних при проведенні кількісного визначення, включаючи стандартний зразок
$m$	оцінка активності, одержувана як відношення параметрів у термінах загальних лінійних моделей
$n$	число повторень кожного з випробувань
$p$	імовірність того, що дана статистика виявиться більше оцінюваного значення; також використовується для позначення відношення $r/n$ у методі пробитів
$r$	число одиниць у групі, що дали позитивні ефекти при проведенні кількісних визначень з альтернативними ефектами
$s$	оцінка стандартного відхилення ( $=S^2$ )
$s^2$	оцінка залишкової дисперсії; при дисперсійному аналізі визначається як середній квадрат похибки
$t$	статистика Стьюдента (Табл.8.2)
$v_1, v_{12}, v_{22}$	(ко)варіаційні множники чисельника і знаменника відношення $m$ у теоремі Феллера
$w$	ваговий коефіцієнт
$x$	натуральний логарифм дози
$y$	вихідний ефект або перетворений ефект
$A$	передбачувана активність для випробуваного зразка на стадії підбору доз
$B$	середній ефект холостих випробувань для моделі кутових коефіцієнтів
$C$	статистика, використовувана при розрахунку довірчих інтервалів: $C = 1/1-g$
$C_1 \dots C_n$	середні ефекти по кожному зі стовпців латинського квадрата
$D_1, D_2$	сумарні ефекти для часу I і часу II у подвійному перехресному кількісному визначенні

$F$	відношення двох незалежних оцінок дисперсії (Таблиця 8.1)
$G_S, G_T...$	усереднені за групами ефекти для моделі кутових коефіцієнтів
$H_P, H_L...$	множники, використовувані при проведенні дисперсійного аналізу для моделі паралельних ліній
$H_B, H_1...$	множники, використовувані при проведенні дисперсійного аналізу для моделі кутових коефіцієнтів
$I$	інтервал між сусідніми значеннями логарифма дози для моделі паралельних ліній або між сусідніми значеннями доз для моделі кутових коефіцієнтів
$J_S, J_T...$	характеристики нелінійності, використовувані при проведенні дисперсійного аналізу у випадку моделі кутових коефіцієнтів
$K$	поправковий коефіцієнт, використовуваний при обчисленні сум квадратів у ході дисперсійного аналізу
$L$	ширина довірчого інтервалу в логарифмічній шкалі
$L_S, L_T, ...$	лінійні контрасти для стандартного і випробовуваного зразків
$M'$	логарифм відношення активностей для даного випробовуваного зразка
$N$	сумарне число випробувань у кількісному визначенні (=dh)
$P_S, P_T, ...$	сумарні середні ефекти для стандартного зразка і випробовуваних зразків
$R$	оцінка активності даного випробовуваного зразка
$R'$	відношення активностей для даного випробовуваного зразка
$R_1, ..., R_n$	середній ефект за кожним рядком у схемі латинських квадратів або за кожним блоком у схемі рандомізованих блоків
$S$	стандартний препарат
$S_1, ..., S_d$	середні ефекти на різні дози стандартного препарату $L_S$ ; індекс (1) відповідає нижчій дозі, індекс (d) — вищій дозі
$SS$	сума квадратів, обумовлена даним джерелом розкиду
$T, U, V, ...$	випробовувані зразки
$T_1, ..., T_d$	середні ефекти на різні дози випробовуваного зразка $T$ ; (1) відповідає нижчій дозі, (d) — вищій дозі
$V$	варіаційний множник, використовуваний при обчисленні довірчих інтервалів
$V_1, V_2,$	множники, використовувані при проведенні дисперсійного аналізу для моделі кутових коефіцієнтів

$W$	ваговий множник при об'єднанні результатів кількісних визначень
$X$	лінійна структура або матриця планування у загальних лінійних моделях
$Y$	вектор (перетворених) ефектів у загальних лінійних моделях
$Z$	перша похідна від $\Phi$
$\pi$	3.141592653589793238...
$\Phi$	функція кумулятивного стандартного нормального розподілу (Табл. 8.4)
$\chi^2$	статистика хі-квадрат (Табл. 8.3)

## 10. ЛІТЕРАТУРА

*У цьому розділі наведений список літератури, рекомендованої для подальшого вивчення.*

Finney D.J. Probit Analysis, 3<sup>rd</sup> ed. — Cambridge: Cambridge University Press, 1971.

Nelder J.A., Wedderburn R.W.M. Generalised Linear Models // Journal of the Royal Statistical Society. Series A. — 1972. — No. 135. — P. 370 — 384.

Finney D.J. Statistical method in Biological Assay, 3<sup>rd</sup> ed. — London: Griffin, 1978.

Sokal R.R., Rohlf F.R. Biometry: Principles and Practice of Statistics in Biological Research, 2<sup>nd</sup> ed. — New York: W.H. Freeman, 1981.

Peace K.E. Biopharmaceutical Statistics for Drug Development. — New York/Basel: Marcel Dekker Inc., 1988.

Bowerman B.L., O'Connell R.T. Linear Statistical Models an Applied Approach, 2<sup>nd</sup> ed. — Boston: PWS-KENT Publishing Company, 1990.

*N*

## A1. БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ РЕАКЦІЯМИ

### A1.1. ОЦІНКА ТА ПОРІВНЯННЯ ГРАНИЧНИХ ДОЗ ПРИ ЇХ ПРЯМОМУ ВИЗНАЧЕННІ

У ряді випадків величина ефективної (граничної) дози ЕД може бути одержана для кожного окремого зразка (а не як відсоток тест-об'єктів, що дали позитивний ефект). Тоді оцінкою ефективної дози для даного зразка може служити середнє значення для досить великої групи тварин. При розрахунках знайдені ефективні дози ЕД замінюють їхніми логарифмами  $x = \lg \text{ЕД}$ . Це пов'язано з тим, що розподіл логарифмів звичайно ближчий до нормального за розподіл самих доз. Після того, як обчислені значення

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad (\text{A.1.1.-1})$$

$$x_{н.в.} = x \pm t(P, f) \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}, \quad (\text{A.1.1.-2})$$

знаходять довірчі межі ( $n$  — нижня межа;  $v$  — верхня межа) для ефективної дози:

$$ED_{н.в.} = anti \lg(x_{н.в.}) \quad (\text{A.1.1.-3})$$

Величину  $t(P, f)$  обчислюють або беруть із таблиці для числа ступенів свободи  $f = n - 1$ .

Еквівалентну ефективну дозу та її довірчі межі обчислюють за формулами:

$$M = \bar{x} - \bar{x}^0 \quad (\text{A.1.1.-4})$$

$$M_{н.в.} = M \pm t(P, f) s \sqrt{\frac{1}{n^0} + \frac{1}{n}}, \quad (\text{A.1.1.-5})$$

де

$$\bar{x}^0 = \sum x^0 / n^0; \quad \bar{x} = \sum x / n \quad (\text{A.1.1.-6})$$

$$s = \sqrt{\frac{(x^0 - \bar{x})^2 + (x - \bar{x})^2}{n^0 + n - 2}} \quad (\text{A.1.1.-7})$$

У цьому разі  $t(P, f)$  обчислюють для числа ступенів свободи  $f = n^0 + n - 2$ . Довірчі межі для відношення еквівалентних ефективних доз дорівнюють

$$(ED/ED)_{н.в.} = anti \lg(2 \pm M_{н.в.})$$

$$x_{н.в.} = x \pm t(P, f) \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}, \quad (\text{A.1.1.-8})$$

Якщо розглядуваний ефект не є необоротним, краще використовувати одну групу тест-об'єктів, застосовуючи до кожного з них спочатку один зразок, а потім після інтервалу, необхідного для повного відновлення початкового стану, інший. Одержавши для кожного тест-об'єкта різницю логарифмів граничних доз  $\Delta = x - x^0$ , обчислюють

$$M = \bar{\Delta} = \sum \Delta / n \quad (\text{A.1.1.-9})$$

$$M_{н.в.} = M \pm t_P \sqrt{\frac{\sum (\Delta - \bar{\Delta})^2}{n(n-1)}} \quad (\text{A.1.1.-10})$$

У даному разі  $t(P, f)$  обчислюють для числа ступенів свободи  $f = n - 1$ . Така постановка випробування дозволяє зменшити вплив мінливості вихідних станів і параметрів тест-об'єктів і призводить до звуження довірчих інтервалів. При цьому доцільно розбити групу тест-об'єктів на дві приблизно рівні підгрупи для того, щоб одна з них одержувала спочатку стандартний, а потім випробовуваний зразок, а інша підгрупа — навпаки. Цим забезпечується краща рандомізація.

### А1.2. ЯКІСНЕ ПОРІВНЯННЯ ПРЕПАРАТІВ

Коли який-небудь новий препарат вивчається (наприклад, за залежністю доза-ефект) при наявності іншого препарату з аналогічним впливом, може виникнути необхідність порівняння ефективності цих препаратів при порівнюваних дозах (звичайно при  $ED_{50}$  для кожного). Може знадобитися і доказ ефективності препарату в порівнянні із плацебо.

Якщо  $n_1^+$  і  $n_1^-$  — кількість тест-об'єктів, що дали відповідно позитивну і негативну відповіді при дії першого препарату, а  $n_2^+$  і  $n_2^-$  — те саме для другого препарату, то значущість розходження між цими двома препаратами перевіряють за допомогою критерію "хі-квадрат":

$$\chi^2 = \frac{[|n_1^+ n_2^- - n_1^- n_2^+| - \frac{1}{2}(n_1 + n_2)]^2 (n_1 + n_2)}{n_1 n_2 (n_1^+ + n_2^+) (n_1^- + n_2^-)} \quad (\text{A.1.2.-1})$$

де  $n_1 = n_1^+ + n_1^-$ ,  $n_2 = n_2^+ + n_2^-$  (тобто загальне число випробовуваних об'єктів, що піддавалися впливу відповідно першого і другого препаратів), а  $|n_1 n_2 - n_1 n_2^+|$  позначає абсолютне значення (тобто без урахування знака) відповідного числа. Одержане за формулою (A.1.2.-1) чисельне значення  $\chi^2$  порівнюють з критичними значеннями  $\chi^2(P, f)$ , одержаними для числа ступенів свободи  $f = 1$  і що дорівнюють:

$$\chi^2(95\%, 1) = 3.84;$$

$$\chi^2(99\%, 1) = 6.63;$$

$$\chi^2(99.9\%, 1) = 10.83$$

*Приклад.* Для перевірки ефективності вакцини проти туберкульозу телятам спочатку робили або запобіжне щеплення, або щеплення контрольних засобів, а потім їх заражали мікобактеріями туберкульозу. Результати виявилися такими: із вакцинацією захворіли 6 із 20, без вакцинації — 16 з 19 тварин. Отже,  $n_1^+ = 6$ ;  $n_1^- = 14$ ;  $n_2^+ = 16$ ;  $n_2^- = 3$ ;  $n_1 = 20$ ;  $n_2 = 19$ , так що

$$\chi^2 = \frac{(|6 \cdot 3 - 14 \cdot 16| - 39/2)^2 \cdot 39}{20 \cdot 19 \cdot 22 \cdot 17} = 9.54$$

Знайдене значення  $\chi^2$  більше значення  $\chi^2(99\%, 1) = 6.63$ . Тому з імовірністю більше 99% вакцина ефективна.

# СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ<sup>н</sup>

## 1. ВИБІРКА

- 1.1. Середнє значення та дисперсія
- 1.2. Перевірка однорідності вибірки.  
Виключення значень варіант, що випадають
- 1.3. Довірчі інтервали й оцінка їхньої величини
- 1.4. Однобічні та двобічні довірчі інтервали

## 2. МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ

- 2.1. Об'єднання вибірок
  - 2.1.1. Об'єднана дисперсія й об'єднане середнє
  - 2.1.2. Критерій Бартлета
  - 2.1.3. Критерій Кокрена
- 2.2. Перевірка наявності значущої систематичної похибки

## 3. ПОРІВНЯННЯ ДВОХ МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЗА ВІДТВОРЮВАНІСТЮ

## 4. МЕТРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ

## 5. ПОРІВНЯННЯ СЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДВОХ ВИБІРОК

- 5.1. Розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично невірогідно
- 5.2. Розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично вірогідно
- 5.3. Відоме точне значення величини  $A$

## 6. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТРО- ЛОГІЧНО АТЕСТОВАНОЇ МЕТОДИКИ

- 6.1. Оцінка збіжності результатів паралельних випробувань
- 6.2. Визначення необхідного числа паралельних випробувань
- 6.3. Гарантія якості продукції

## 7. РОЗРАХУНОК І СТАТИСТИЧНА ОЦІНКА ПАРАМЕТРІВ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

## 8. ПОСЛІДОВНА СХЕМА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНИХ ВИМІРІВ

## 9. ПРИКЛАДИ

- 9.1. Обчислення середнього значення та дисперсії
- 9.2. Перевірка однорідності малої вибірки
- 9.3. Обчислення довірчих інтервалів і невизначеностей вимірів
- 9.4. Перевірка гіпотези рівності дисперсій
  - 9.4.1. Об'єднання результатів вибірок різних за обсягом
  - 9.4.2. Об'єднання результатів вибірок рівних за обсягом
- 9.5. Порівняння двох методик аналізу за відтворюваністю
- 9.6. Порівняння середніх результатів двох вибірок
- 9.7. Оцінка якості продукції
- 9.8. Контроль вмісту кислоти саліцилової в спирті саліциловому за допомогою секвенціонального аналізу

## 10. РОЗРАХУНОК НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ФУНКЦІЇ ДЕКІЛЬКОХ ВИПАДКОВИХ ЗМІННИХ

- 10.1. Лінійна модель
  - 10.1.1. Зважене середнє
- 10.2. Підхід Уелча-Сатертуейта
- 10.3. Приклади розрахунків невизначеності функції декількох змінних
  - 10.3.1. Розрахунок невизначеності аналізу готового лікарського засобу за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)
  - 10.3.2. Прогноз невизначеності спектрофотометричного аналізу готового лікарського засобу
  - 10.3.3. Розрахунок середнього значення декількох нерівноточних вибірок

## 11. ДОДАТОК:

Таблиця 11.1. Числові значення контрольного критерію  $Q(P, n)$

Таблиця 11.2. Числові значення критерію Стьюдента  $t(P, \nu)$

Таблиця 11.3. Відсоткові точки розподілу  $\chi^2(P, n)$

Таблиця 11.4. Критерій Кокрена

Таблиця 11.5. Відсоткові точки розподілу Фішера ( $F(P, \nu_1, \nu_2)$ - розподіл)

Таблиця 11.6. Відсоткові точки вибіркового коефіцієнта кореляції  $r$

**ПРИЙНЯТІ ПОЗНАЧЕННЯ**

У цій статті для переважного використання прийняті такі позначення:

<i>A</i>	вимірювана величина;	$X_i, Y_i$	значення змінних $x$ та $y$ , обчислені з рівняння лінійної залежності;
<i>a</i>	вільний член лінійної залежності;	$\bar{x}, \bar{y}$	середні значення вибірки (координати центра лінійної залежності);
<i>b</i>	кутовий коефіцієнт лінійної залежності;	$x_i, y_i$	$i$ -та варіанта ( $i$ -та пара експериментальних значень $x$ та $y$ );
<i>F</i>	критерій Фішера;	$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}$	граничні значення довірчого інтервалу середнього результату;
$f(x, \mu, \sigma)$	функція щільності ймовірності нормального розподілу;	$x_i \pm \Delta_{x_i}$	граничні значення довірчого інтервалу результату одиничного визначення;
$H_0$	нульова гіпотеза;	$\Delta$	різниця деяких величин;
$H_1$	альтернативна гіпотеза;	$\alpha$	рівень значущості, ступінь надійності; похибка першого роду (ймовірність прийняття гіпотези $H_1$ , у той час як насправді вірна гіпотеза $H_0$ );
<i>i</i>	порядковий номер варіанти;	$\beta$	похибка другого роду (ймовірність прийняття гіпотези $H_0$ , у той час як насправді вірна гіпотеза $H_1$ );
<i>L</i>	фактор, використовуваний при оцінці збіжності результатів рівнобіжних визначень;	$\gamma$	критична статистика;
<i>m, n</i>	обсяги вибірки;	$\Delta_x$	напівширина довірчого інтервалу одиничного визначення;
<i>P</i>	довірча ймовірність без конкретизації постановки завдання;	$\Delta_{\bar{x}}$	напівширина довірчого інтервалу середнього результату;
$P_2, P_1$	довірча ймовірність, відповідно, при дво- й однобічній постановці завдання;	$\Delta_{x,r}$	напівширина відносного довірчого інтервалу одиничного визначення;
$Q_1, Q_n$	контрольні критерії для ідентифікації грубих похибок;	$\Delta_{\bar{x},r}$	напівширина відносного довірчого інтервалу середнього результату;
<i>R</i>	розмах варіювання;	$\Delta_{\bar{x},r}$	напівширина відносного довірчого інтервалу середнього результату;
$R_c$	загальний індекс кореляції;	$\Delta_{As,r}$	сумарна невизначеність аналізу;
<i>r</i>	(лінійний) коефіцієнт кореляції;	$\Delta_{FAO,r}$	невизначеність кінцевої аналітичної операції;
$RSD = s_r \cdot 100\%$	відносне стандартне відхилення, у відсотках;	$\Delta_{RS,r}$	невизначеність атестації стандартного зразка;
$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100\%$	відносне стандартне відхилення середнього результату, у відсотках;	$\Delta_{SP,r}$	невизначеність пробопідготовки;
<i>s</i>	стандартне відхилення;	$\delta$	відносна величина систематичної похибки;
$s_r$	відносне (по відношенню до середнього результату) стандартне відхилення;	$\varepsilon, \bar{\varepsilon}$	відносні невизначеності, відповідно, результату окремого визначення і середнього результату;
$s^2$	дисперсія;	$\mu$	справжнє значення вимірюваної величини;
$s_r^2$	відносна дисперсія;	$\nu$	число ступенів свободи; перемінний обсяг вибірки при послідовному аналізі;
$s_{\bar{x}}$	стандартне відхилення середнього результату;	$\nu_{eff}$	"ефективне" число ступенів свободи в підході Уелча-Сатертуейта;
$s_{\bar{x},r}$	відносне (по відношенню до середнього результату) стандартне відхилення середнього результату;	$\Sigma$	знак підсумовування (сума);
$s_{lg}$	логарифмічне стандартне відхилення;	$\sigma^2$	дисперсія генеральної сукупності;
$s_{lg}^2$	логарифмічна дисперсія;	$\chi^2$	критерій хі-квадрат.
$s_{lg\bar{x}}$	логарифмічне стандартне відхилення середнього результату;		
$s_0^2, s_b^2, s_a^2$	загальна дисперсія та дисперсія коефіцієнтів лінійної залежності;		
<i>t</i>	критерій Стьюдента;		Метрологічні характеристики методик і результатів, одержуваних при статистичній обробці даних експерименту, дозволяють проводити оцінку та порівняння як експериментальних методик, так і досліджуваних об'єктів і на цій підставі розв'язувати низку прикладних задач, пов'язаних із визначенням статистичної вірогідності результатів випробування. Зокрема, опи-
<i>U</i>	коефіцієнт для розрахунку меж середнього результату гарантії якості аналізованого продукту;		
<i>x, y</i>	поточні координати в рівнянні лінійної залежності;		

сані нижче статистичні підходи та метрологічні характеристики використовуються при валідації розроблених методик і для оцінки коректності одержаних результатів аналізу.

У главах 1-9 викладені підходи, що застосовуються при статистичному аналізі результатів, які є функцією однієї випадкової змінної. Застосування цих підходів для функції декількох випадкових змінних описано в розділі 10. У розділі 11 наведені необхідні статистичні таблиці.

При викладенні матеріалу використовують терміни, прийняті у загальній статті "Валідація аналітичних методик і випробувань".

## 1. ВИБІРКА

Терміном "вибірка" позначають сукупність статистично еквівалентних результатів (варіант). Як таку сукупність можна, наприклад, розглядати ряд результатів, одержаних при рівнобіжних визначеннях вмісту якої-небудь речовини в однорідній за складом пробі.

Окремі значення варіант вибірки обсягу  $n$  прийнято позначати через  $x_i$  ( $1 \leq i \leq n$ ). Упорядкована у порядку зростання вибірка може бути подана у вигляді

$$x_1; x_2; \dots; x_i; \dots; x_{n-1}; x_n \quad (1.1)$$

Результати, одержані при статистичній обробці вибірки, будуть вірогідні лише якщо ця вибірка однорідна. Перевірка однорідності вибірки обговорюється в розділі 1.2. Але якщо метою випробувань є перевірка однорідності серії препарату (наприклад, при проведенні випробування "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу"), оцінюють усі одержані результати (значення варіант) без попередньої перевірки однорідності вибірки.

### 1.1. СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ ТА ДИСПЕРСІЯ

У більшості випадків середнє вибірки  $\bar{x}$  є найкращою оцінкою справжнього значення вимірюваної величини  $\mu$ , якщо його обчислюють як середнє арифметичне усіх варіант:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (1.2)$$

При цьому розкид варіант  $x_i$  навколо середнього  $\bar{x}$  характеризується величиною стандартного відхилення  $s$ . У кількісному хімічному аналізі величина  $s$  часто розглядається як міра випадкової похибки, властивої даній методиці аналізу. Квадрат цієї величини  $s^2$  називають дисперсією. Величина дисперсії може розглядатися як міра відтворюваності (збіжності) результатів, поданих у даній вибірці. Обчислення величин  $s^2$  і  $s$  проводять за рівняннями 1.5 і 1.6. Іноді для цього попередньо визначають значення відхилень  $d_i$  і число ступенів свободи (число незалежних варіант)  $\nu$ :

$$d_i = x_i - \bar{x} \quad (1.3)$$

$$\nu = n - 1 \quad (1.4)$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{\nu} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{\nu} \quad (1.5)$$

$$s = \sqrt{s^2} \quad (1.6)$$

Стандартне відхилення середнього результату  $s_{\bar{x}}$  обчислюють за формулою:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (1.7)$$

Звичайно при контролі якості лікарських засобів доцільно використовувати відносні (по відношенню до  $\bar{x}$ ) величини — відносне стандартне відхилення  $s_r$ , відносну дисперсію  $s_r^2$  і відносне стандартне відхилення середнього результату  $s_{\bar{x},r}$ . Їх обчислюють за формулами:

$$s_r^2 = \frac{s^2}{\bar{x}^2} \quad (1.5a)$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}} \quad (1.6a)$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_r}{\sqrt{n}} \quad (1.7a)$$

Ці відносні величини, у залежності від розв'язуваної задачі, можуть виражатися також і у відсотках до  $\bar{x}$ . У цьому разі вони часто позначаються, відповідно, як  $RSD$  і  $RSD_{\bar{x}}$ :

$$RSD = s_r \cdot 100 \% \quad (1.6b)$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100 \% \quad (1.7b)$$

У фармакопейному аналізі абсолютні величини звичайно використовують для прямих, а відносні — для непрямих методів аналізу.

Приклад обчислень наведений у розділі 9.1.

Якщо при вимірах одержують логарифми шуканих варіант, середнє вибірки обчислюють як середнє геометричне, використовуючи логарифм варіант:

$$\lg \bar{x}_g = \frac{\sum_{i=1}^n \lg x_i}{n}, \quad (1.8)$$

звідки:

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n} = \text{anti lg} (\lg \bar{x}_g) \quad (1.9)$$

Значення  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$  у цьому разі також розраховують, виходячи з логарифмів варіант, і позначають відповідно через  $s_{\lg}^2$ ,  $s_{\lg}$  і  $s_{\lg \bar{x}}$ .

**1.2. ПЕРЕВІРКА ОДНОРІДНОСТІ ВИБІРКИ.  
ВИКЛЮЧЕННЯ ЗНАЧЕНЬ ВАРІАНТ,  
ЩО ВИПАДАЮТЬ**

Як було зазначено вище, значення  $\bar{x}$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$  можуть бути визнані вірогідними, якщо жодна з варіант вибірки не обтяжена грубою похибкою, тобто якщо вибірка однорідна. Виявлення грубих похибок — дуже делікатне завдання, щодо якого в літературі немає єдиної усталеної думки (див. розділ 7.3. статті 5.3. *Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень*). Це особливо стосується вибірок зовсім малих за обсягом (3-5 вимірів). Перевірку таких вибірок на однорідність доцільно проводити тільки в тому разі, якщо методика метрологічно атестована (див. розділ 6.1). Нижче наводяться підходи, що найчастіше використовують для перевірки однорідності вибірок малих ( $n \leq 10$ ) та великих ( $n > 10$ ) за обсягом.

Перевірка однорідності вибірок малих за обсягом ( $n \leq 10$ ) здійснюється без попереднього обчислення статистичних характеристик. Із цією метою після подання вибірки у вигляді (1.1) для крайніх варіант  $x_1$  і  $x_n$  (які передбачаються такими, що випадають) розраховують значення контрольного критерію  $Q$ , виходячи зі значення розмаху варіювання  $R$ :

$$R = \begin{cases} |x_1 - x_n| & \text{для } n = 3 \dots 7 \\ |x_1 - x_{n-1}| & \text{для } n = 8 \dots 10 \end{cases} \quad (1.10)$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R} \quad (1.11a)$$

$$Q_n = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R} \quad (1.11b)$$

Вибірка визнається неоднорідною, якщо хоча б одне з обчислених значень  $Q_1$  чи  $Q_n$  перевищує табличне значення  $Q(P_1, n)$ , знайдене для довірчої імовірності  $P_1$  (див. Табл. 11.1 Додатка). Варіанти  $x_1$  або  $x_n$ , для яких відповідне значення  $Q > Q(P_1, n)$ , відкидаються, і для одержаної вибірки зменшеного обсягу виконують новий цикл обчислень за рівняннями 1.10 і 1.11 із метою перевірки її однорідності.

При  $|x_1 - x_2| < |x_2 - x_3|$  і  $|x_n - x_{n-1}| < |x_{n-1} - x_{n-2}|$  рівняння 1.11a і 1.11b приймають вид:

$$Q_1 = \frac{|x_2 - x_3|}{R}; \quad Q_n = \frac{|x_{n-1} - x_{n-2}|}{R} \quad (1.12)$$

Одержану в кінцевому підсумку однорідну вибірку використовують для обчислення  $x$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$ .

Приклад обчислень наведений у розділі 9.2.

Для вибірок великих за обсягом ( $n > 10$ ) перевірку однорідності проводять після попереднього обчислення статистичних характеристик  $x$ ,  $s^2$ ,  $s$  і  $s_{\bar{x}}$ . При цьому вибірка визнається однорідною, якщо для усіх варіант (1.3) виконується умова:

$$|d_i| \leq 3s \quad (1.13)$$

Якщо вибірка визнана неоднорідною, варіанти, для яких  $|d_i| > 3s$ , відкидаються як обтяжені грубими похибками з довірчою ймовірністю  $P_2 > 99.0\%$ . У цьому разі для одержаної вибірки скороченого обсягу повторюють цикл обчислень статистичних характеристик за формулами 1.2-1.7 і знову проводять перевірку однорідності. Обчислення статистичних характеристик вважають закінченим, коли вибірка скороченого об'єму виявляється однорідною.

**1.3. ДОВІРЧІ ІНТЕРВАЛИ Й ОЦІНКА  
ЇХ ВЕЛИЧИНИ**

Якщо випадкова однорідна вибірка кінцевого обсягу  $n$  одержана в результаті послідовних вимірів деякої величини  $A$ , що має справжнє значення  $\mu$ , середнє цієї вибірки  $\bar{x}$  слід розглядати лише як наближену оцінку  $A$ . Вірогідність цієї оцінки характеризується величиною довірчого інтервалу  $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}$ , для якої з заданою довірчою ймовірністю  $P$  виконується умова:

$$(\bar{x} - \Delta_{\bar{x}}) \leq \mu \leq (\bar{x} + \Delta_{\bar{x}}) \quad (1.14)$$

Слід зазначити, що даний довірчий інтервал не характеризує (як це нерідко вважається) похибку визначення величини  $\mu$ , оскільки знайдена величина  $\bar{x}$  може бути насправді дуже близькою до справжнього значення. Але справжнє значення невідоме. Одержаний довірчий інтервал характеризує ступінь невизначеності наших знань про справжнє значення  $\mu$  величини  $A$  за результатами послідовних вимірів вибірки кінцевого обсягу  $n$ .

Розрахунок граничних значень довірчого інтервалу при відомому значенні стандартного відхилення  $s$  або для вибірок великих за обсягом проводять за рівнянням:

$$(\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}) = \bar{x} \pm \frac{U(P) \cdot s}{\sqrt{n}}, \quad (1.15)$$

припускаючи, що варіанти, що входять до вибірки, розподілені нормально. При цьому  $U(P)$  — табличне значення функції нормального розподілу.

Для вибірок невеликих за обсягом граничні значення довірчого інтервалу розраховують із використанням критерію Стьюдента:

$$(\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}) = \bar{x} \pm \frac{t(P, \nu) \cdot s}{\sqrt{n}}, \quad (1.16)$$

або з використанням відносних величин:

$$\left(1 \pm \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}}\right) = (1 \pm \Delta_{\bar{x}}, \nu) = 1 \pm \frac{t(P, \nu) \cdot s_r}{\sqrt{n}}, \quad (1.16a)$$

де:  $t(P, \nu)$  — табличне значення критерію Стьюдента (див. Табл. 11.2). Розподіл Стьюдента  $t(P, \nu)$  є узагальненням нормального розподілу  $U(P)$  і переходить у нього при досить великому числі

ступенів свободи  $\nu$ , тобто  $t(P, \nu) \rightarrow U(P)$ . Із урахуванням цього для уніфікації далі скрізь буде використовуватися більш часто уживане співвідношення (1.16) і (1.16a), навіть якщо йдеться про обробку досить великих вибірок.

Напівширини відносних довірчих інтервалів одиничного ( $\Delta_{\bar{x}, r}$ ) і середнього ( $\Delta_{\bar{x}, r}$ ) результатів часто виражають у відсотках до  $\bar{x}$ . У цьому разі у виразі (1.16a) замість величини  $s_r$  використовують  $RSD$ , а замість 1 беруть 100 %, тобто:

$$(100 \pm \Delta_{\bar{x}, r} \%) = 100 \pm \frac{t(P, \nu) \cdot RSD}{\sqrt{n}}, \quad (1.16b)$$

Якщо при вимірі тією ж самою методикою двох близьких значень  $A$  були одержані дві випадкові однорідні вибірки обсягом  $n$  і  $m$ , то при  $m < n$  для вибірки обсягом  $m$  справедливий вираз:

$$\bar{x}_{(m)} \pm \Delta_{\bar{x}(m)} = \bar{x}_{(m)} \pm \frac{t(P, \nu_{(n)}) \cdot S_{(n)}}{\sqrt{m}}, \quad (1.17)$$

(індекс означає приналежність величин до вибірки обсягом  $m$  чи  $n$ ).

Вираз 1.17 дозволяє оцінити величину довірчого інтервалу середнього  $\bar{x}_{(m)}$ , знайденого для вибірки обсягом  $m$ . Інакше кажучи, довірчий інтервал середнього  $\bar{x}_{(m)}$  вибірки відносно малого обсягу  $m$  може бути звужений завдяки використанню відомих величин  $s_{(n)}$  і  $t(P, \nu_{(n)})$ , знайдених раніше для вибірки більшого обсягу  $n$ . Більш загальним підходом для звуження довірчого інтервалу є об'єднання вибірок із розрахунком об'єданого стандартного відхилення та ступенів свободи за рівняннями (2.1-2.2). Це стандартне відхилення і відповідний об'єданому числу ступенів свободи критерій Стьюдента підставляють потім у вираз (1.17).

Аналогічно (1.14-1.16) визначається довірчий інтервал окремого визначення. Підставляючи  $n=1$  у вираз 1.16, маємо:

$$x_i \pm \Delta_x = x_i \pm t(P, \nu) \cdot s \quad (1.18)$$

або з використанням відносних величин:

$$\frac{x_i}{\bar{x}} \pm \Delta_{x, r} = \frac{x_i}{\bar{x}} \pm t(P, \nu) \cdot s_r \quad (1.18a)$$

Цей інтервал є довірчим інтервалом результату окремого визначення. Для нього з довірчою ймовірністю  $P$  виконуються взаємозалежні умови:

$$x_i - \Delta_x \leq \mu \leq x_i + \Delta_x \quad (1.19)$$

$$\mu - \Delta_x \leq x_i \leq \mu + \Delta_x \quad (1.20)$$

Значення  $\Delta_{\bar{x}}$  і  $\Delta_x$  із виразів 1.16 і 1.18 використовують при обчисленні відносних невизначеностей окремої варіанти ( $\varepsilon$ ) і середнього результату ( $\bar{\varepsilon}$ ), виражаючи ці величини у відсотках:

$$\varepsilon = \Delta_{x, r} \cdot 100 = \frac{\Delta_x}{x} \cdot 100 \% \quad (1.21)$$

$$\bar{\varepsilon} = \Delta_{\bar{x}, r} \cdot 100 = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100 \% \quad (1.21a)$$

Приклад обчислень, у відсотках, наведений у розділі 9.3.

Якщо при вимірах одержують логарифми вихідних варіант, вирази (1.16) і (1.18) набувають вигляду:

$$\lg \bar{x} \pm \Delta_{\lg \bar{x}} = \lg \bar{x} \pm \frac{t(P, \nu) \cdot s_{\lg}}{\sqrt{n}} \quad (1.22)$$

$$\lg x_i \pm \Delta_{\lg x} = \lg x_i \pm t(P, \nu) \cdot s_{\lg} \quad (1.23)$$

Потенціювання виразів (1.22) і (1.23) призводить до несиметричних довірчих інтервалів для значень  $\bar{x}$  і  $x_i$ :

$$\text{anti } \lg (\lg \bar{x} - \Delta_{\lg \bar{x}}) \leq \bar{x} \leq \text{anti } \lg (\lg \bar{x} + \Delta_{\lg \bar{x}}) \quad (1.24)$$

$$\text{anti } \lg (\lg x_i - \Delta_{\lg x}) \leq x_i \leq \text{anti } \lg (\lg x_i + \Delta_{\lg x}), \quad (1.25)$$

де:

$$\Delta_{\lg \bar{x}} = \frac{t(P, \nu) \cdot s_{\lg}}{\sqrt{n}} \quad (1.26)$$

$$\Delta_{\lg x} = t(P, \nu) \cdot s_{\lg} \quad (1.27)$$

При цьому для нижніх і верхніх меж довірчих інтервалів  $\bar{x}$  і  $x_i$  маємо:

$$\bar{\varepsilon} = \left[ \frac{|\text{anti } \lg (\lg \bar{x} \pm \Delta_{\lg \bar{x}}) - \bar{x}|}{\bar{x}} \right] \cdot 100 \% \quad (1.28a)$$

$$\varepsilon = \left[ \frac{|\text{anti } \lg (\lg x_i \pm \Delta_{\lg x}) - x_i|}{x_i} \right] \cdot 100 \% \quad (1.28b)$$

#### 1.4. ОДНОБІЧНІ ТА ДВОБІЧНІ ДОВІРЧІ ІНТЕРВАЛИ

Співвідношення (1.14-1.28) характеризують так звані "двобічні" довірчі інтервали. Вони базуються на двобічному  $t$ -розподілі та широко застосовуються при оцінці точності методик і поданні результатів. Однак при рішенні питань гарантії якості продукції (див. розділ 6), а також при контролі серійної продукції, зокрема при контролі якості готових лікарських засобів, нерідко виникає необхідність використання так званих "однобічних" довірчих інтервалів. Наприклад, для готового лікарського засобу межі вмісту активного компонента встановлені 90-110 % від номінального. У процесі аналізу одержане середнє значення вмісту  $\bar{x} = 94$  % від номінального значення. Нас цікавить, чи не виходить довірчий інтервал за межі вмісту (90-110 %). Очевидно, що в даному разі цей довірчий інтервал може вийти тільки за нижню межу (90 %), але не за нижню й верхню (110 %) межі



одночасно. Питання про можливість виходу справжньої величини  $\mu$  за верхню межу нас у даному разі не цікавить (у зв'язку з його вкрай низькою ймовірністю). Таким чином, справжнє значення  $\mu$  знаходиться в інтервалі:

$$\bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \leq \mu \leq \infty \quad (1.29a)$$

Аналогічний вираз можна записати для випадку, коли  $\bar{x}$  перевищує 100 % (наприклад,  $\bar{x} = 105$  %):

$$-\infty \leq \mu \leq \bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \quad (1.29b)$$

Співвідношення (1.29a-1.29b) характеризують односторонні довірчі інтервали, оскільки величина  $\mu$  ними обмежується лише з одного боку. Це відрізняє їх від співвідношення (1.14), де величина  $\mu$  обмежується з обох боків. Табличні значення критерію Стьюдента для однобічного і двобічного розподілу наведені в Табл. 11.2. Існує таке співвідношення між двобічним ( $P_2$ ) і однобічним ( $P_1$ ) критеріями Стьюдента:

$$t[P_2, \nu] = t[(2P_1 - 1), \nu] \quad (1.30)$$

Зокрема, однобічний критерій Стьюдента для ймовірності 0.95 (тобто 95 %) збігається із двобічним критерієм Стьюдента для ймовірності 0.90 (тобто 90 %).

Таким чином,  $P_2$  — це ймовірність того, що математичне сподівання (або справжнє значення) оцінюваної величини знаходиться у двосторонньо обмежених інтервалах (1.14-1.28), а  $P_1$  — це ймовірність того, що воно знаходиться в односторонньо обмежених інтервалах (1.29-1.30). У літературі (зокрема, у таблицях) нерідко використовують величини (які по-різному позначаються)  $(1 - P_2)$  і  $(1 - P_1)$ , що характеризують ймовірність того, що математичне сподівання (або справжнє значення) оцінюваної величини виходить за вищезазначені межі. У багатьох випадках такі величини є більш зручними.

## 2. МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ

Метрологічні характеристики методики встановлюють шляхом статистичної обробки однієї вибірки або спільної статистичної обробки декількох вибірок із тієї самої генеральної сукупності. Як такі вибірки можуть використовуватися як дані аналітичного архіву лабораторії, так і результати, одержані спеціально при аналізі зразків із відомим вмістом визначуваного компонента  $\mu$ . Результати статистичної обробки можуть бути подані у вигляді Табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Метрологічні характеристики методу аналізу

$\mu$	$\nu$	$\bar{x}$	$s$	$P$	$t(P, \nu)$	$\Delta_x$	$\varepsilon$
1	2	3	4	5	6	7	8

Звичайно простіше використовувати відносні (стосовно  $\mu$ ) величини. Результати статистичної обробки можуть бути представлені в цьому випадку у вигляді Табл. 2.1а.

Метрологічні характеристики методики аналізу

$\mu$	$\nu$	$\bar{x}/\mu$	$s$	$s_r$	$P$	$t(P, \nu)$	$\Delta_{x,r}$	$\varepsilon$
1	2	3	4	5	6	7	8	9

### 2.1. ОБ'ЄДНАННЯ ВИБІРОК

**2.1.1. Об'єднана дисперсія й об'єднане середнє.** Якщо  $g$  вибірок із однієї генеральної сукупності з порядковими номерами  $k$  ( $1 \leq k \leq g$ ), розрахунок дисперсії  $s^2$  слід проводити за формулою:

$$s^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \sum_{i=1}^{i=n_k} d_{ik}^2}{\nu_t} = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} [(n_k - 1) s_k^2]}{\nu_t} = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \left( \sum_{i=1}^{i=n_k} x_{ik}^2 - n_k \bar{x}_k^2 \right)}{\nu_t} \quad (2.1)$$

або для відносних величин, зважаючи, що  $n_k - 1 = \nu_k$ :

$$s_r^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \nu_k \cdot s_{k,r}^2}{\nu_t} \quad (2.1a)$$

$$RSD_{tot}^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \nu_k \cdot RSD_k^2}{\nu_t} \quad (2.1b)$$

При цьому об'єднане число ступенів свободи  $\nu_t$  дорівнює

$$\nu_t = \sum_{k=1}^g \nu_k, \quad (2.2)$$

де:

- $\bar{x}_k$  — середнє  $k$ -тої вибірки;
- $n_k$  — число варіант у  $k$ -тій вибірці;
- $\nu_t$  — число ступенів свободи в  $k$ -тій вибірці;
- $x_{ik}$  —  $i$ -та варіанта  $k$ -тої вибірки;
- $s_k^2$  — дисперсія  $k$ -тої вибірки;
- $s_{k,r}^2$  — відносна дисперсія  $k$ -тої вибірки;
- $d_{ik}$  — відхилення  $i$ -тої варіанти  $k$ -тої вибірки.

Якщо  $g$  вибірок із однієї генеральної сукупності з порядковими номерами  $k$  ( $1 \leq k \leq g$ ) характеризуються вибірковими середніми значеннями  $x_k$ , отриманими з  $n_k$  варіант, середнє значення  $\bar{x}$  по усіх вибірках обчислюють за формулою:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} n_k \cdot \bar{x}_k}{\sum_{k=1}^{k=g} n_k} \quad (2.3)$$

Необхідною умовою спільної статистичної обробки декількох вибірок є відсутність статистично значущої різниці між окремими значеннями  $\bar{x}_k$  (тобто справедливність гіпотези рівності дисперсій). У найпростішому випадку можна обмежитися порівнянням граничних значень із використанням критерію Фішера  $F$ , як зазначено в розділі 3. У більш загальному випадку використовують критерії Бартлета та Кокрена.

**2.1.2. Критерій Бартлета.** Для перевірки гіпотези, що усі  $s_{k,r}^2$  належать до однієї генеральної сукупності, використовують вираз, наближено розподілений як  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = 2.303 \cdot \left( \nu_t \cdot \lg s^2 - \sum_{k=1}^g \nu_k \cdot \lg s_k^2 \right) \quad (2.4)$$

При цьому величини  $s$  і  $\nu_t$  обчислюють за формулами (2.1) і (2.2). Знайдену в такий спосіб величину  $\chi^2$  порівнюють із відсотковою точкою хі-квадрат розподілу  $\chi^2(P_1, \nu_\chi)$  (Табл. 11.4 Додатка). Якщо є  $g$  вибірок, число ступенів свободи для  $\chi^2(P_1, \nu_\chi)$  береться рівним  $\nu_x = g - 1$ . Перевірювана гіпотеза приймається за умови  $\chi^2 < \chi^2(P_1, \nu_\chi)$ . А якщо ні, обчислене значення  $\chi^2$  коректують за формулою:

$$\chi^{*2} = \chi^2 / C, \quad (2.5)$$

де:

$$C = \frac{\left[ \sum_{k=1}^g (1/\nu_k) - 1/\nu_t \right]}{3(g-1)} + 1$$

і знову порівнюють із відсотковою точкою хі-квадрат розподілу  $\chi^2(P_1, \nu_\chi)$ . Якщо  $\chi^{*2} > \chi^2(P_1, \nu_\chi)$ , між деякими стандартними відхиленнями є значущі розходження. У цьому разі необхідно провести аналіз наявних даних, відкинути одне чи декілька значень дисперсії, що найбільш сильно відрізняються від інших, і знову провести тест Бартлета. Слід мати на увазі, що критерій Бартлета (так само як і критерій Кокрена) дуже чутливий до порушення вимоги нормальності. Але саме тому він може бути дуже корисним при формуванні надійних аналітичних архівів.

Описаний критерій Бартлета застосовний лише за умови, що число ступенів свободи у всіх поєднаних дисперсій більше 3 (тобто всі  $\nu_k > 3$ ). Однак саме цей випадок нерідко і становить найбільший інтерес. Тому Бартлетом була запропонована більш складна модифікація даного критерію, застосовна при будь-яких ступенях свободи. Однак використання її на практиці досить важке без застосування комп'ютерних програм.

**2.1.3. Критерій Кокрена.** Якщо всі поєднані дисперсії мають однакове число ступенів свободи (тобто  $\nu_1 = \nu_2 = \dots = \nu_g = \nu$ ), для перевірки гіпотези рівності дисперсій можна застосовувати значно простіший критерій Кокрена зі статистикою:

$$G = \frac{s_{max}^2}{\sum_{k=1}^g s_k^2} \quad (2.6)$$

$$s_{max}^2 = \max(s_k^2)$$

Критичні точки критерію Кокрена наведені в Табл. 11.4 Додатка. Розраховане значення  $G$  на обраному рівні значущості (95 % або 99 %) не має перевищувати табличне значення. У противному разі гіпотеза рівності дисперсій не може бути прийнята, і формули (2.1-2.2) об'єднання вибірок не є коректними.

У рівняннях (2.4) і (2.6) замість абсолютних дисперсій  $s_k^2$  можуть використовуватися відносні величини  $s_{r,k}^2$  та  $RSD_k$ . Приклади застосування критеріїв Бартлета і Кокрена наведені в розділі 9.4.

## 2.2. ПЕРЕВІРКА НАЯВНОСТІ ЗНАЧУЩОЇ СИСТЕМАТИЧНОЇ ПОХИБКИ

За відомого вмісту визначуваного компонента  $\mu$  у зразку слід вирішити питання про наявність статистично значущої систематичної похибки. Для цього обчислюють критерій Стьюдента  $t$ :

$$t = \frac{|\mu - \bar{x}| \cdot \sqrt{m}}{s}, \quad (2.7)$$

або у відносних величинах:

$$t = \frac{\left| 1 - \frac{\bar{x}}{\mu} \right| \cdot \sqrt{m}}{s_r} \quad (2.7a)$$

Якщо, наприклад, при  $P=95\%$  і  $\nu=m-1$  реалізується нерівність

$$t > t(P, \nu), \quad (2.8)$$

одержані даною методикою результати обтяжені систематичною похибкою, відносна величина  $\delta$ , якої може бути оцінена за формулою:

$$\delta = \left| 1 - \frac{\bar{x}}{\mu} \right| \cdot 100\% \quad (2.9)$$

Значущі систематичні похибки (тобто похибки, для яких реалізується нерівність 2.8) мають бути обов'язково виключені з результатів аналізу.

Приклад обчислень наведений у розділі 9.4.

При проведенні спільної статистичної обробки декількох вибірок, одержаних при аналізі зразків із різним вмістом визначуваного компонента  $\mu$ , дані в графах 1, 2, 3, 4, 7 і 8 Табл. 2.1 наводять окремо для кожної вибірки. При цьому у графах 2, 4, 6, 7 в останньому рядку під ризикою наводять узагальнені значення  $\nu, s, t, \Delta_x$ .

Якщо для обчислення метрологічних характеристик методики використовуються дані аналітичного архіву, значення  $\mu$  невідоме і, відповідно, заповнюються не усі графи Табл. 2.1.

Дані для порівняльної метрологічної оцінки двох методик аналізу

Методика; № п/п	$\mu$	$\nu$	$\bar{x}$	$s$	$P$	$t(P, \nu)$	$\varepsilon$	$\Delta_x$	$t_{обч}$	$F(P, \nu_1, \nu_2)$ (табл.) $P = 99\%$	$F_{обч}$	$\delta$	Примітки
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1													
2													

### 3. ПОРІВНЯННЯ ДВОХ МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЗА ВІДТВОРЮВАНІСТЮ

Таке порівняння проводять шляхом з'ясування значущості розходження вибірових дисперсій аналізу цих двох методик. У більш загальному випадку даний підхід застосовується для оцінки значущості розходження двох вибірових дисперсій, наприклад, з метою з'ясування, чи можна їх вважати вибіровими оцінками однієї і тієї самої дисперсії генеральної сукупності.

При порівнянні відтворюваності (збіжності) двох методик аналізу з оцінками дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  ( $s_1^2 > s_2^2$ ) обчислюють критерій Фішера  $F$ :

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (3.1)$$

Критерій  $F$  характеризує при  $s_1^2 > s_2^2$  вірогідність розходження між  $s_1^2$  і  $s_2^2$ .

Обчислене значення  $F$  порівнюють із табличним значенням  $F(P, \nu_1, \nu_2)$ , знайденим при  $P = 99\%$  (див. Табл. 11.5 Додатка).

Якщо

$$F > F(P_1, \nu_1, \nu_2), \quad (3.2)$$

розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  визнається статистично значущим з імовірністю  $P$ , що дозволяє зробити висновок про більш високу відтворюваність другої методики. При

$$F \leq F(P_1, \nu_1, \nu_2) \quad (3.3)$$

розходження значень  $s_1^2$  і  $s_2^2$  не може бути визнане значущим, і висновок про розходження відтворюваності (збіжності) методик не можна зробити через недостатній об'єм інформації. Якщо

$$F(P_1 = 0.95, \nu_1, \nu_2) < F < F(P_1 = 0.99, \nu_1, \nu_2), \quad (3.4)$$

доцільно провести подальші експериментальні дослідження для методики із кращою відтворюваністю.

При порівнянні двох методик аналізу результати статистичної обробки можуть бути подані у вигляді Табл. 3.1. Порівняння бажано проводити при  $\mu_1 = \mu_2$ ,  $\nu_1 > 10$  і  $\nu_2 > 10$ . Якщо точні значення  $\mu_1$  і  $\mu_2$  невідомі, величини  $\delta$  і  $t_{обч}$  не визначають.

Якщо при вимірах одержують логарифми вихідних варіант, замість величин  $\mu$ ,  $\bar{x}$  і  $s$  у Табл. 3.1 наводять ве-

личини  $\lg \mu$ ,  $\lg \bar{x}_g$  і  $s_{lg}$ . При цьому у графу 8 вносять величину  $\Delta_{lgx}$ , а у графу 9 — максимальне за абсолютною величиною значення  $\varepsilon$ . Аналогічні заміни проводять при обчисленні  $t$  за рівнянням (2.7) і  $F$  за рівнянням (3.1).

Приклад обчислень наведений у розділі 9.5.

### 4. МЕТРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ

Якщо за допомогою даної методики аналізу (виміру) треба визначити значення деякої величини  $A$ , для одержаної експериментально однорідної вибірки обсягом  $m$  розраховують величини, необхідні для заповнення Табл. 4.1. Якщо методика має метрологічну атестацію, графи 2, 4, 5, 7, 8 і 9 Табл. 4.1 заповнюються на підставі даних Табл. 2.1. Це дозволяє значно звузити межі довірчого інтервалу за рахунок більшого числа ступенів свободи (див. рівняння 1.17).

Якщо 
$$\frac{m+n}{n} > 1.5,$$

величини  $s$  і  $\nu$  доцільно обчислювати за формулами (2.1) і (2.2).

Таблиця 4.1

Метрологічні характеристики середнього результату

$m$	$\nu$	$\bar{x}$	$s$	$s_{\bar{x}}$	$P$	$t(P, \nu)$	$\Delta_x$	$\Delta_{\bar{x}}$ або $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}$	$\bar{\varepsilon}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

У багатьох випадках простіше використовувати відносні (по відношенню до  $\bar{x}$ ) величини. У цьому разі доцільно проводити розрахунки за Табл. 4.1a.

Таблиця 4.1a

Метрологічні характеристики середнього результату

$m$	$\nu$	$\bar{x}$	$s$	$s_r$	$s_{\bar{x}, r}$	$P$	$t(P, \nu)$	$\Delta_{\bar{x}, r}$	$\bar{\varepsilon}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Таким чином, на підставі виразу (1.14) для вимірюваної величини  $A$  за незначущості систематичної похибки з імовірністю  $P$  виконується умова:

$$\bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \leq A \leq \bar{x} + \Delta_{\bar{x}}, \quad (4.1)$$

тобто

$$A = \bar{x} \pm \Delta\bar{x} \quad (4.2)$$

або з використанням відносних величин:

$$\frac{A}{\bar{x}} = 1 \pm \Delta_{\bar{x}, r} \quad (4.2a)$$

Якщо при вимірах одержують логарифми вихідних варіант, у графі 9 Табл. 4.1 наводять величину  $\Delta_{\lg\bar{x}}$ , а кожну із граф 3, 9 і 10 розбивають на дві (а, б). У графі 3а наводять значення  $\bar{x}_g$ , у графі 3б — значення  $\lg\bar{x}_g$ , у графах 9а і 9б — відповідне значення нижньої та верхньої меж довірчого інтервалу для  $\bar{x}_g$  (див. рівняння 1.24 і 1.25). Нарешті, у графі 10 наводять максимальне за абсолютною величиною значення  $\epsilon$  (див. рівняння 1.28а).

## 5. ПОРІВНЯННЯ СЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДВОХ ВИБІРОК

Якщо в результаті вимірів однієї і тієї самої величини  $A$  одержані дві вибірки обсягом  $n_1$  і  $n_2$ , причому  $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ , може виникнути необхідність перевірки статистичної вірогідності гіпотези:

$$\bar{x}_1 = \bar{x}_2, \quad (5.1)$$

тобто значущості різниці  $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$ .

Така перевірка необхідна, якщо величина  $A$  визначалася двома різними методиками з метою їхнього порівняння, або якщо величина  $A$  визначалася тією ж самою методикою для двох різних об'єктів, ідентичність яких слід довести. Для перевірки гіпотези (5.1) треба установити, чи існує статистично значуще розходження між дисперсіями  $s_1^2$  і  $s_2^2$ . Ця перевірка проводиться так, як зазначено в розділі 3.

Розглянемо три випадки.

**5.1. Розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично незначуще** (справедлива нерівність 3.3). У цьому разі середньозважене значення  $s^2$  обчислюють за рівнянням (2.1), а дисперсію  $S_p^2$  різниці  $|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|$  — за рівнянням (5.2):

$$S_p^2 = \frac{s^2(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2} \quad (5.2)$$

$$S_p = \sqrt{s^2} \quad (5.3)$$

Далі обчислюють критерій Стьюдента:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{S_p} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} \quad (5.4)$$

$$\nu = n_1 + n_2 - 2 \quad (5.5)$$

Якщо при обраному значенні  $P_2$  (наприклад, при  $P_2=95\%$ )

$$t > t(P_2, \nu), \quad (5.6)$$

результат перевірки позитивний — різниця  $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$  є значущою, і гіпотезу  $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$  відкидають. Якщо ні, слід визнати, що ця гіпотеза не суперечить експеримен-

тальним даним.

**5.2. Розходження значень  $s_1^2$  і  $s_2^2$  статистично значуще** (справедлива нерівність 3.2). Якщо  $s_1^2 > s_2^2$ , дисперсію  $S_p^2$  різниці  $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$  знаходять за рівнянням (5.7), а число ступенів свободи  $\nu'$  — за рівнянням (5.8):

$$S_p^2 = \frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} \quad (5.7)$$

$$\nu' = (n_1 + n_2 - 2) \cdot \left( 0.5 + \frac{s_1^2 \cdot s_2^2}{s_1^4 + s_2^4} \right) \quad (5.8)$$

Отже, у цьому разі:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{S_p} = |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_2 \cdot s_1^2 + n_1 \cdot s_2^2}} \quad (5.9)$$

Обчислене за рівнянням (5.9) значення  $t$  порівнюють із табличним значенням  $t(P_2, \nu')$ , як це описано вище для випадку 1.

Розгляд проблеми спрощується, коли  $n_1 \approx n_2$  і  $s_1^2 \gg s_2^2$ . Тоді за відсутності систематичної похибки середнє  $\bar{x}_2$  вибірки об'єму  $n_2$  приймають за досить точну оцінку величини  $A$ , тобто  $x_2 = \mu$ . Справедливість гіпотези  $x_1 = \mu$ , еквівалентної гіпотезі (5.1), перевіряють за допомогою виразів (2.7) і (2.8), приймаючи  $\nu_1 = n_1 - 1$ . Гіпотеза (5.1) відхиляється як статистично вірогідна, якщо виконується нерівність (2.8).

**5.3. Відоме точне значення величини  $A$ .** Якщо  $A = \mu$ , перевіряють дві гіпотези:  $x_1 = \mu$ , і  $x_2 = \mu$ . Перевірку виконують так, як описано в розділі 2 за допомогою виразів (2.7) і (2.8), окремо для кожної з гіпотез. Якщо обидві гіпотези, що перевіряються, статистично вірогідні, слід визнати вірогідною і гіпотезу (5.1). А якщо ні, гіпотеза (5.1) має бути відкинута.

Якщо при вимірах одержують логарифми вихідних варіант, при порівнянні середніх використовують величини  $\lg\bar{x}_g$ ,  $s_{\lg}^2$  і  $s_{\lg}$ .

Якщо різниця  $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$  виявляється значущою, визначають довірчий інтервал для різниці відповідних генеральних середніх  $(\hat{x}_1 - \hat{x}_2)$

$$\begin{aligned} & |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| - t(P_2, \nu) \cdot S_p \leq \\ & \leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| + t(P_2, \nu) \cdot S_p \end{aligned} \quad (5.10)$$

Приклади розрахунків наведені в розділі 9.6.

## 6. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТРОЛОГІЧНО АТЕСТОВАНОЇ МЕТОДИКИ

Дана інтерпретація ґрунтується на тому, що для метрологічно атестованої методики відома прийнята оцінка стандартного відхилення.

**6.1. ОЦІНКА ЗБІЖНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ПАРАЛЕЛЬНИХ ВИПРОБУВАНЬ**

При рутинних аналізах звичайно проводиться два-три, рідше чотири рівнобіжних визначення. Варіанти одержаної при цьому упорядкованої вибірки обсягом  $m$ , як правило, досить значно відрізняються один від одного. Якщо методика аналізу метрологічно атестована, максимальна різниця результатів двох рівнобіжних визначень має задовольняти нерівність:

$$|x_1 - x_n| < L(P, m) \cdot s, \quad (6.1)$$

де:  
 $s$  — прийнята оцінка стандартного відхилення;  
 $L(P, m)$  — фактор, обчислений за Пірсоном при  $P=95\%$ .

$m$	2	3	4
$L$	2.77	3.31	3.65

Якщо нерівність (6.1) не виконується, слід провести додаткове визначення і знову перевірити, чи задовольняє величина  $|x_1 - x_n|$  нерівність (6.1).

Якщо для результатів чотирьох рівнобіжних визначень нерівність 6.1 не виконується, вважають, що конкретні умови аналізу призвели до зниження відтворюваності методики і прийнята оцінка величини  $s$  стосовно даного випадку є заниженою. У цьому разі визначення проводять, як зазначено в розділі 1.2.

**6.2. ВИЗНАЧЕННЯ НЕОБХІДНОГО ЧИСЛА ПАРАЛЕЛЬНИХ ВИПРОБУВАНЬ**

Якщо необхідно одержати середній результат  $\bar{x}$  із відносною невизначеністю  $\epsilon \leq \phi$  (де  $\phi$  — будь-яке число, наприклад, 2%), причому методика аналізу метрологічно атестована, необхідне число паралельних визначень  $m$  знаходять із рівняння:

$$m \geq \left( \frac{\Delta_x \cdot 100}{\phi \cdot \bar{x}} \right)^2 \quad (6.2)$$

**6.3. ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ**

Описаний нижче підхід застосовний до метрологічно атестованої методики. В іншому разі можуть застосовуватися інші підходи (див. загальну статтю "Валідація аналітичних методик і випробувань").

Припустимо, що якість продукції регламентується граничними значеннями  $a_{\min}$  і  $a_{\max}$  величини  $A$ , що визначають за результатами аналізу. Візьмемо, що ймовірність відповідності якості продукції умові

$$a_{\min} < A < a_{\max} \quad (6.3)$$

має становити  $P_1\%$ .

Нехай величину  $A$  знаходять експериментально як середнє вибірки обсягом  $m$ , а методика її визначення метрологічно атестована. Тоді умова (6.3) буде виконуватися з імовірністю  $P_1$ , якщо значення  $x=A$  буде знаходитися в межах:

$$a_{\min} + \Delta_A^- < A < a_{\max} - \Delta_A^-, \quad (6.4)$$

де:

$$\Delta_A^- = \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}} \quad (6.5)$$

Значення коефіцієнта  $U$  для ймовірності  $P_1=95\%$  і  $P_1=99\%$  відповідно дорівнюють 1.65 і 2.33.

Інакше кажучи, для гарантії якості спостережувані межі змін величини  $A$  на практиці слід обмежити значеннями:

$$A_{\min} = a_{\min} + \Delta_A^- = A_{\min} + \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}} \quad (6.6)$$

$$A_{\max} = a_{\max} - \Delta_A^- = A_{\max} - \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}} \quad (6.7)$$

Навпаки, якщо задані значення  $A_{\min}$  і  $A_{\max}$ , значення  $a_{\min}$  і  $a_{\max}$ , що входять до нерівності (6.3), можуть бути знайдені шляхом розв'язування рівнянь (6.6) і (6.7). Нарешті, якщо задані пари значень  $A_{\min}$ ,  $a_{\min}$  і  $A_{\max}$ ,  $a_{\max}$ , рівняння (6.6) і (6.7) можуть бути розв'язані відносно  $m$ . Це може бути використане для оцінки необхідного числа паралельних випробувань величини  $A$ .

Якщо при вимірах одержують логарифми вихідних варіант, описані в розділі 6, обчислення проводять із використанням величин  $\lg \bar{x}_g$ ,  $\lg x_i$ ,  $s_{lg}$  та ін.

Приклади розрахунків наведені в розділі 9.7.

**7. РОЗРАХУНОК І СТАТИСТИЧНА ОЦІНКА ПАРАМЕТРІВ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**

При використанні ряду хімічних і фізико-хімічних методів кількісного аналізу безпосередньому виміру піддається деяка величина  $y$ , що є лінійною функцією шуканої концентрації (кількості)  $x$  визначуваної речовини або елемента. Інакше кажучи, в основі таких методів аналізу лежить існування лінійної залежності:

$$y = bx + a, \quad (7.1)$$

де:

- $y$  — вимірювана величина;
- $x$  — концентрація (кількість) визначуваної речовини або елемента;
- $b$  — кутовий коефіцієнт лінійної залежності;
- $a$  — вільний член лінійної залежності.

Для використання залежності (7.1) в аналітичних цілях, тобто для визначення конкретної величини  $x$  за вимірним значенням  $y$ , слід заздалегідь знайти числові значення констант  $b$  і  $a$ , тобто провести калібрування. Іноді константи функції (7.1) мають той чи інший фізичний зміст, і їх значення мають оцінюватися з урахуванням відповідного довірчого інтервалу. Якщо калібрування проведене і значення констант  $a$  і  $b$  визначені, величину  $x$  знаходять за вимірним значенням  $y$ ;

$$x_i = \frac{1}{b} y_i - \frac{a}{b} \quad (7.2)$$

При калібруванні величину  $x$  розглядають як аргумент, а величину  $y$  — як функцію. Наявність лінійної залежності між  $x$  і  $y$  не завжди є очевидною. Через ці причини експериментальні дані, одержані при калібруванні, у першу чергу використовують для оцінки жорсткості, тобто ступеня не випадковості лінійного зв'язку між  $x$  і  $y$ , і лише потім визначають значення констант  $a$  і  $b$  та їх довірчі інтервали. У першому наближенні судити про жорсткість лінійного зв'язку між змінними  $x$  і  $y$  можна за величиною лінійного коефіцієнта кореляції (або просто коефіцієнта кореляції)  $r$ , що обчислюють за формулою:

$$r = \frac{m \sum_1^m x_i y_i - \sum_1^m x_i \cdot \sum_1^m y_i}{\sqrt{\left[ m \cdot \sum_1^m x_i^2 - \left( \sum_1^m x_i \right)^2 \right] \left[ m \cdot \sum_1^m y_i^2 - \left( \sum_1^m y_i \right)^2 \right]}}, \quad (7.3)$$

виходячи з експериментальних даних.

Лінійний коефіцієнт кореляції може змінюватися від  $-1$  до  $+1$ . Позитивні значення  $r$  вказують на збільшення, негативні — на зменшення  $y$  із збільшенням  $x$ .

Лінійний коефіцієнт кореляції  $r$  є окремим випадком загального індексу кореляції  $R_c$ , який застосовний також і для нелінійних залежностей між величинами  $y$  і  $x$ :

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{s_0^2}{s_y^2}}, \quad (7.3a)$$

де:  
 $s_0$  — залишкове стандартне відхилення (рівняння 7.7),  
 $s_y$  — стандартне відхилення величин  $y_i$  відносно середнього значення  $\bar{y}$  (рівняння 7.15); розраховують із використанням рівняння (1.5).

Рівняння (7.3a), у силу своєї простоти і наочності, звичайно використовують замість співвідношення (7.3a), у разі, якщо знак коефіцієнта кореляції не має значення.

Чим ближче абсолютна величина  $|r|$  до одиниці, тим менш випадкова спостережувана лінійна залежність між змінними  $x$  і  $y$ .

Коефіцієнт кореляції  $r$  використовується звичайно для виявлення стахостичного взаємозв'язку між величинами, функціональна залежність між якими може бути і відсутня. Коефіцієнт кореляції є значущим, якщо його величина для даної ймовірності  $P$  і числа ступенів свободи  $\nu$  перевищує значення, наведені в Табл. 11.6. В іншому разі не можна говорити про існування значимих залежностей (7.1-7.2).

Значущість коефіцієнта кореляції є обов'язковою, але не достатньою умовою використання рівнянь (7.1-7.2) для аналітичних цілей (див. нижче). В аналітичній хімії в більшості випадків використовують лінійні залежності з коефіцієнтом кореляції  $|r| \geq 0.98$  (при відпо-

відності вимогам Табл. 11.6) і лише при аналізі слідових кількостей розглядають лінійні залежності з коефіцієнтом кореляції  $|r| \geq 0.9$ .

Коефіцієнти  $a$  і  $b$  та інші метрологічні характеристики залежності (7.1) розраховують з використанням методу найменших квадратів за експериментально вимірними значеннями змінної  $y$  для заданих значень аргументу  $x$ . Нехай у результаті експерименту знайдені представлені в Табл. 7.1 пари значень аргументу  $x$  і функції  $y$ .

Таблиця 7.1

$i$	$x_i$	$y_i$
1	$x_1$	$y_1$
2	$x_2$	$y_2$
...	...	...
$m$	$x_m$	$y_m$

Якщо величини  $y_i$  мають однакову невизначеність (а таке допущення звичайно виконується для досить вузького діапазону варіювання величин  $y_i$ ):

$$b = \frac{m \cdot \sum_1^m x_i y_i - \sum_1^m x_i \cdot \sum_1^m y_i}{m \cdot \sum_1^m x_i^2 - \left( \sum_1^m x_i \right)^2} \quad (7.4)$$

$$a = \frac{\sum_1^m y_i - b \cdot \sum_1^m x_i}{m} \quad (7.5)$$

$$\nu = m - 2 \quad (7.6)$$

Якщо одержані значення коефіцієнтів  $a$  і  $b$  використовувати для обчислення значень  $y$  за заданими в Табл. 7.1 значеннями аргументу  $x$  згідно з залежністю (7.1), обчислені значення  $y$  позначають через  $Y_1, Y_2, \dots, Y_i, \dots, Y_n$ . Розкид значень  $y_i$  відносно значень  $Y_i$  характеризує величина залишкової дисперсії  $s_0^2$  яку розраховують за рівнянням:

$$s_0^2 = \frac{\sum_1^m (y_i - Y_i)^2}{\nu} = \frac{\sum_1^m y_i^2 - a \sum_1^m y_i - b \sum_1^m Y_i X_i}{\nu} \quad (7.7)$$

Для того, щоб рівняння (7.1-7.2) адекватно описували експериментальні дані, необхідно, щоб залишкова дисперсія  $s_0^2$  не відрізнялася значущо за критерієм Фішера (співвідношення 3.1-3.4) від дисперсії відтворності (збіжності) величин  $y_i$ . Остання може бути знайдена експериментально або спрогнозована (див. розділ 10) із паспортних даних обладнання.

У свою чергу дисперсії констант  $b$  і  $a$  розраховують за рівняннями:

$$s_b^2 = \frac{m s_0^2}{m \sum_1^m x_i^2 - \left( \sum_1^m x_i \right)^2} \quad (7.8)$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{m} \sum_1^m x_i^2 \quad (7.9)$$

Стандартні відхилення  $s_b$  і  $s_a$  і величини  $\Delta_b$  і  $\Delta_a$ , необхідні для оцінки довірчих інтервалів констант, розраховують за рівняннями:

$$s_b = \sqrt{s_b^2} \quad (7.10)$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} \quad (7.11)$$

$$\Delta_b = t(P_2; \nu) \cdot s_b \quad (7.12)$$

$$\Delta_a = t(P_2; \nu) \cdot s_a \quad (7.13)$$

Коефіцієнти  $a$  і  $b$  мають значущо відрізнятися від нуля, тобто перевищувати, відповідно, величини  $\Delta_a$  і  $\Delta_b$ .

Рівняння (7.1) із константами  $a$  і  $b$  обов'язково задовольняє точка з координатами  $\bar{x}$  і  $\bar{y}$ , називана центром калібрувальної кривої:

$$\bar{x} = \frac{\sum_1^m x_i}{m} \quad (7.14)$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_1^m y_i}{m} \quad (7.15)$$

Найменші відхилення значень  $y_i$  від значень  $Y_i$  спостерігаються в околі центра кривої. Стандартні відхилення  $s_y$  і  $s_x$  величин  $y$  і  $x$ , розрахованих відповідно за рівняннями (7.1) і (7.2), виходячи з відомих значень  $x$  і  $y$ , визначають з урахуванням віддалення останніх від координат центра кривої:

$$s_y = \sqrt{s_0^2 \left[ \frac{1}{m} + \frac{m(x - \bar{x})^2}{m \sum_1^m x_i^2 - \left( \sum_1^m x_i \right)^2} \right]} \quad (7.16)$$

Результати статистичної обробки експериментальних даних, одержаних при вивченні лінійної залежності вигляду  $y = bx + a$

$\nu$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$b$	$a$	$t(P_2; \nu)$ при $P_2 = 95\%$	$\Delta_b$	$\Delta_a$	$s_0^2$	$R$	$s_x$ при $n_j = 1$ $y_j = \bar{y}$	$\Delta_x$	$\frac{\Delta_x \cdot r \cdot 100}{\bar{x}}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Примітка 1. Якщо метою експериментальної роботи було визначення констант  $b$  і  $a$ , графі 11, 12 і 13 Табл. 7.2 не заповнюються.

Примітка 2. Якщо  $y = b \lg x + a$ , обчислення, описані в розділі 7, виконують із використанням рівнянь (1.8), (1.9), (1.22 — 1.25).

Примітка 3. Порівняння дисперсій  $s_0^2$ , одержаних за різних умов для двох лінійних залежностей, може бути проведено, як зазначено в розділі 3.

$$s_x = \sqrt{\frac{s_0^2}{b^2} \left[ \frac{1}{n_j} + \frac{1}{m} + \frac{m(\bar{y}_j - \bar{y})^2}{b^2 \left[ m \sum_1^m x_i^2 - \left( \sum_1^m x_i \right)^2 \right]} \right]} \quad (7.17)$$

де:

$\bar{y}_j$  — середнє значення;

$n_j$  — число варіант, використаних при визначенні  $\bar{y}_j$ .

При  $x = \bar{x}$ , і  $\bar{y}_j = \bar{y}$ :

$$s_y = \frac{s_0^2}{m} \quad (7.16a)$$

$$s_x = \sqrt{\frac{s_0^2}{b^2} \left[ \frac{1}{n_j} + \frac{1}{m} \right]}$$

Із урахуванням значень  $s_y$  і  $s_x$  можуть бути знайдені значення величин  $\Delta_y$  і  $\Delta_x$ .

$$\Delta_y = s_y \cdot t(P_2; \nu) \quad (7.18)$$

$$\Delta_x = s_x \cdot t(P_2; \nu) \quad (7.19)$$

Значення  $s_x$  і  $\Delta_x$ , знайдені при  $n_j = 1$ , є характеристиками відтворюваності (збіжності) аналітичної методики, якщо  $x$  — концентрація, а  $y$  — функція  $x$ .

Звичайно результати статистичної обробки за методом найменших квадратів зводять у Табл. 7.2.

## 8. ПОСЛІДОВНА СХЕМА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНИХ ВИМІРІВ

Традиційно у фармакопейному аналізі переважають методи статистичного аналізу з фіксованим обсягом вибірки. Поряд із цим в останні роки усе ширше застосовують методи так званого послідовного (секвенціонального) аналізу<sup>1</sup>. Використання цих методів має сенс, якщо виконання кожного аналізу дороге, трудомістке або тривале і при цьому є можливість аналізувати результати послідовно, у міру їх надходження.

Таблиця 7.2

<sup>1</sup> Див., наприклад, D. Siegmund. Sequential Analysis. - Springer-Verlag, 1985.

Окремим випадком послідовної схеми є метод перевірки із дворазовою вибіркою. Такий метод застосовують у фармакопейному аналізі, наприклад, при контролі однорідності дозування: береться перша вибірка, і за одержаними результатами партія або визнається придатною, або бракується, або приймається рішення аналізувати іншу вибірку. Така схема дозволяє заощадити (у середньому) число спостережень, необхідне для ухвалення рішення. Ще економічніша послідовна схема у загальному вигляді. За даними<sup>2</sup> коефіцієнт вигоди при зіставленні з традиційними схемами (фіксований обсяг вибірки) коливається між двома і трьома.

Послідовний критерій для розрізнення двох простих гіпотез ( $H_0$ : вибірка витягнута з генеральної сукупності  $f(x, \mu_0, \sigma)$ ;  $H_1$ : вибірка витягнута з генеральної сукупності  $f(x, \mu_1, \sigma)$ ), запропонований Вальдом<sup>3</sup> (тут  $f(x, \mu, \sigma)$  — функція щільності ймовірності нормального розподілу). Критична статистика  $\gamma^{(n)}$  ( $n$  — число спостережень) має вигляд:

$$\gamma^{(n)} = \sum_{i=1}^n \ln \frac{f(x_i, \mu_1, \sigma)}{f(x_i, \mu_0, \sigma)} \quad n = 1, 2, \dots \quad (8.1)$$

Область можливих значень критичної статистики розбивають на три (а не на дві, як у разі вибірок фіксованого обсягу) частини:

1) область прийняття гіпотези  $H_0$ :

$$\gamma^{(n)} \leq \ln \frac{\beta}{1 - \alpha}; \quad (8.2)$$

2) область прийняття гіпотези  $H_1$ :

$$\gamma^{(n)} \leq \ln \frac{1 - \beta}{\alpha}; \quad (8.3)$$

3) область продовження спостережень:

$$\ln \frac{\beta}{1 - \alpha} < \gamma^{(n)} < \ln \frac{1 - \beta}{\alpha}; \quad (8.4)$$

де:  
 $\alpha$  — похибка першого роду (ймовірність прийняття гіпотези  $H_1$ , у той час як насправді вірна гіпотеза  $H_0$ );  
 $\beta$  — похибка другого роду (ймовірність прийняття гіпотези  $H_0$ , у той час як насправді вірна гіпотеза  $H_1$ ).

Якщо результати  $n$  випробувань розглядати як випадкову вибірку з генеральної сукупності, що підкоряється нормальному розподілу з дисперсією  $\sigma^2$  (яка передбачається відомою з попередніх експериментів), то:

$$\gamma^{(n)} = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma^2} \sum x_i + \frac{n}{2\sigma^2} (\mu_0^2 - \mu_1^2) \quad (8.5)$$

Якщо значення критичної статистики, обчислене на кроці  $n$ , потрапляє в область 1, приймається гіпотеза  $H_0$ ; якщо воно потрапляє в область 2, приймається гіпотеза  $H_1$ ; якщо значення критичної статистики потрапляє в область 3, проводиться ще один вимір. Доведено, що з імовірністю 1 цей процес закінчується прийняттям однієї з двох альтернативних гіпотез.

Критерій Вальда є оптимальним у тому сенсі, що серед усіх послідовних критеріїв він вимагає мінімального середнього числа випробувань при заданих значеннях похибки першого і другого роду.

На практиці обчислення можуть бути організовані в такий спосіб. На графік наносять чотири прямі, що задають рівняннями, у яких  $n$  — номер випробування.

$$T_0 = a_0 + bn \quad (8.6a)$$

$$T_1 = a_1 + bn \quad (8.6b)$$

$$T'_0 = a'_0 + b'n \quad (8.6c)$$

$$T'_1 = a'_1 + b'n \quad (8.6d)$$

де:

$$a_0 = a'_0 = \frac{\sigma}{\delta_\mu} \ln \frac{\beta}{1 - \frac{\alpha}{2}} \quad (8.7a)$$

$$a_1 = a'_1 = \frac{\sigma}{\delta_\mu} \ln \frac{1 - \beta}{\frac{\alpha}{2}} \quad (8.7b)$$

де:

$\sigma$  — стандартне відхилення методу, що передбачається відомим;

$b$  і  $b'$  — верхня та нижня межі вмісту аналізованої речовини в зразку;

$\delta_\mu = |\mu_0 - \mu_1|$  — різниця середніх генеральних сукупностей  $f(x, \mu_0, \sigma)$  і  $f(x, \mu_1, \sigma)$ ;  $\delta_\mu$  задається експериментатором і характеризує здатність методу розрізняти ці генеральні сукупності.

Прямі (8.6a-8.6d) розбивають площину на 5 областей (див. Рис. 8.1). Область 3 — це область прийняття гіпотези  $H_0$ ; області 1 і 5 — області прийняття гіпотези  $H_1$ , області 2 і 4 — області продовження спостережень. Чим менше  $\sigma$  і більше  $\delta_\mu$ , тим більш вузькими є області 2 і 4, і тим швидше сходиться метод.

Випробування проводять послідовно. Після кожного випробування по осі ординат відкладається накопичувальна сума одержаних результатів. У залежності від того, де знаходиться чергова точка, приймається одне із трьох можливих рішень: якщо точка знаходиться в області 3, це означає, що зразок витримує випробування; якщо точка знаходиться в області 1 або 5, це означає, що зразок не витримує випробування; якщо точка знаходиться в області 2 або 4, то випробування мають бути продовжені.

<sup>2</sup> Айвазян С.А. Теория вероятности и ее применение. - 1959. - Т. 4. - № 1. - С. 87-93.

<sup>3</sup> Вальд А. Последовательный анализ. -М.: Физматгиз, 1960.



Конкретніше застосування секвенціонального аналізу описано у Прикладі 9.8.

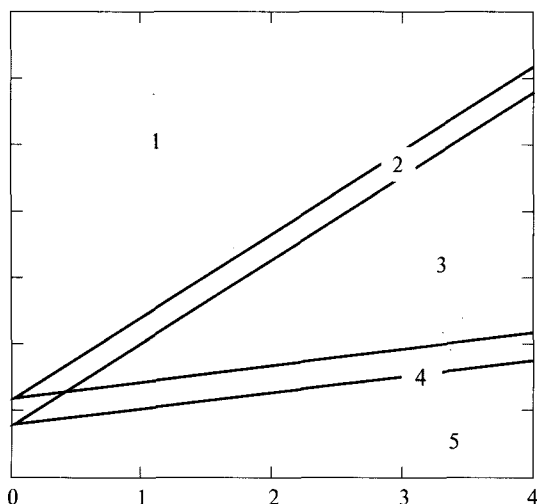


Рис. 8.1. Практична організація схеми послідовних випробувань

## 9. ПРИКЛАДИ

### 9.1. ОБЧИСЛЕННЯ СЕРЕДНЬОГО ЗНАЧЕННЯ ТА ДИСПЕРСІЇ

При визначенні вмісту стрептоциду в лініменті стрептоциду були одержані такі дані.

Таблиця 9.1

<i>i</i>	1	2	3	4	5
$x_i, \%$	9.52	9.55	9.83	10.12	10.33

$$n = 5; \nu = n - 1 = 5 - 1 = 4$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{9.52 + 9.55 + 9.83 + 10.12 + 10.33}{5} = 9.87$$

$$d_i = |x_i - \bar{x}| = |x_i - 9.87| \text{ тобто}$$

$$d_1 = |9.52 - 9.87| = 0.35 \text{ та ін.}$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{\nu} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - nx^2}{\nu} =$$

$$= \frac{(9.52^2 + 9.55^2 + 9.83^2 + 10.12^2 + 10.33^2) - 5 \cdot 9.87^2}{4} = 0.1252$$

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0.1252} = 0.3538$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{0.3538}{9.87} = 0.03585$$

$$RSD = s_r \cdot 100 = 3.59 \%$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0.3538}{\sqrt{5}} = 0.1582$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_{\bar{x}}}{\bar{x}} = \frac{0.1582}{9.87} = 0.01603$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100 = 1.60 \%$$

### 9.2. ПЕРЕВІРКА ОДНОРІДНОСТІ ВИБІРКИ МАЛОГО ОБСЯГУ

При проведенні дев'яти ( $n=9$ ) визначень вмісту загального азоту у плазмі крові шурів були одержані такі дані (у порядку зростання):

Таблиця 9.2

<i>i</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$x_i, \%$	0.62	0.81	0.83	0.86	0.87	0.90	0.94	0.98	0.99

За рівняннями 1.10 і 1.11а обчислюємо:

$$R = x_1 - x_{n-1} = 0.62 - 0.98 = 0.36$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R} = \frac{|0.62 - 0.81|}{0.36} = 0.53$$

За Таблицю 11.1 Додатка обчислюємо:

$$Q(9;95 \%) = 0.46 < Q_1 = 0.53$$

$$Q(9;99 \%) = 0.55 > Q_1 = 0.53$$

Отже, гіпотеза про те, що значення  $x_1 = 0.62$  має бути виключене з розглядуваної сукупності результатів вимірів як  $\epsilon$  обтяжене грубою похибкою, може бути прийнята з довірчою ймовірністю 95 %, але має бути відкинута, якщо обране значення довірчої ймовірності дорівнює 99 %.

### 9.3. ОБЧИСЛЕННЯ ДОВІРЧИХ ІНТЕРВАЛІВ І НЕВИЗНАЧЕНОСТЕЙ ВИМІРІВ

У результаті визначення вмісту хінону у стандартному зразку хінгідрону були одержані такі дані ( $n=10$ ).

Таблиця 9.3

<i>i</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$x_i, \%$	49.80	49.83	49.87	49.87	49.92	50.01	50.05	50.06	50.10	50.11

Обчислення за формулами (1.2, 1.4 – 1.7) дали такі результати:

$$\bar{x} = 49.96; \nu = 9; s^2 = 0.01366;$$

$$s = 0.1169; s_{\bar{x}} = 0.03696$$

Довірчі інтервали результату окремого визначення і середнього результату при  $P_2 = 90 \%$  одержуємо відповідно до (1.18) і (1.16):

$$x_i \pm \Delta_x = x_i \pm t(P_2, \nu) \cdot s = x_i \pm t(90\%, 9) \cdot s = \\ = x_i \pm 1.83 \cdot 0.1169 = x_i \pm 0.21$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = \bar{x} \pm \frac{t(P_2, \nu) \cdot s}{\sqrt{n}} = \\ = 49.96 \pm \frac{1.83 \cdot 0.1169}{\sqrt{10}} = 49.96 \pm 0.07$$

Тоді відносні невизначеності  $\varepsilon$  і  $\bar{\varepsilon}$ , відповідно (1.21) і (1.21), дорівнюють:

$$\varepsilon = \frac{\Delta_x}{x} \cdot 100\% = \frac{0.21}{49.96} \cdot 100\% = 0.42\%$$

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{0.07}{49.96} \cdot 100\% = 0.14\%$$

Позначаючи істинний вміст хінону в хінгідроні через  $\mu$ , можна вважати, що з 90 % довірчою ймовірністю справедливі нерівності:

$$\mu - 0.21 \leq x_i \leq \mu + 0.21$$

$$x_i - 0.21 \leq \mu \leq x_i + 0.21 \quad (\text{при будь-якому } i)$$

$$\mu - 0.07 \leq \bar{x} \leq \mu + 0.07; \quad \bar{x} - 0.07 \leq \mu \leq \bar{x} + 0.07 \\ (\text{при } n=10)$$

#### 9.4. ПЕРЕВІРКА ГІПОТЕЗИ РІВНОСТІ ДИСПЕРСІЙ

##### 9.4.1. Об'єднання результатів вибірок різних за обсягом.

У процесі проведення внутрілабораторних досліджень невизначеності методики титрування субстанції кислоти ацетилсаліцилової чотирма (тобто  $g=4$ ,  $\nu_x=3$ ) різними аналітиками одержані середні значення  $\bar{x}_k$  і відносні стандартні відхилення ( $RSD_k\%$ ) для зазначеного числа випробувань ( $n_k$ ), представлені в Табл. 9.4.

Чи можна вважати дані  $RSD_k$  вибірками з однієї генеральної сукупності та які об'єднане  $\bar{x}$  і  $RSD_{tot}$ ?

Таблиця 9.4

Вибір-ка	$\bar{x}_k$	$RSD_k\%$	$n_k$	$\nu_k$	$\nu_1$	$RSD_{tot}^2$	$RSD_{tot}\%$	$\chi^2$	$C$	$\chi^{*2}$	Табличне $\chi^2_{(P_1=95\%, \nu_x=3)}$
1	99.9	0.3	5	4	25	0.552	0.74	4.62	1.072	4.31	7.815
2	99.4	0.8	7	6							
3	99.2	0.7	9	8							
4	99.3	0.9	8	7							

Спочатку перевіряють гіпотезу рівності дисперсій, тобто що всі  $RSD_k$  є вибірками з однієї генеральної сукупності.

Величини  $\nu$ , обчислюють за формулою (2.2):

$$\nu_t = \sum_{k=1}^g \nu_k = 4 + 6 + 8 + 7 = 25$$

$RSD_{tot}^2$  обчислюють за формулою (2.1):

$$RSD_{tot}^2 = \frac{\sum_{k=1}^g \nu_k \cdot RSD_k^2}{\nu_t} =$$

$$= \frac{4 \cdot 0.3^2 + 6 \cdot 0.8^2 + 8 \cdot 0.7^2 + 7 \cdot 0.9^2}{25} = 0.552$$

$\chi^2$  обчислюють за формулою (2.4):

$$\chi^2 = 2.303 \cdot \left( \nu_t \cdot \lg RSD_{tot}^2 - \sum_{k=1}^g \nu_k \cdot \lg RSD_k^2 \right) = \\ = 2.303 \cdot (25 \cdot \lg 0.552 - (4 \cdot \lg 0.09 + 6 \cdot \lg 0.64 + \\ + 8 \cdot \lg 0.49 + 7 \cdot \lg 0.81)) = 4.62$$

Табличне значення (за Табл. 11.4)  $\chi^2(P_1=0.95, \nu_x=3)=7.815 > 4.62$ .

Таким чином, значення  $\chi^2$  менше критичного, тому можна прийняти гіпотезу про рівність дисперсій.

Значення  $\chi^2$  менше критичного, і тому немає необхідності в розрахунку коригувального фактора  $C$  і величини  $\chi^{*2}$ . Для ілюстрації ці величини обчислюють за формулою (2.5):

$$C = \frac{[(1/4)+(1/6)+(1/8)+(1/7)]-(1/25)}{3 \cdot (4-1)} + 1 = 1.072$$

$$\chi^{*2} = \chi^2 / C = 4.62 / 1.072 = 4.31$$

Як видно, значення  $\chi^{*2}$  менше критичного значення (7.815), що підтверджує гіпотезу про рівність дисперсій.

Розраховують об'єднане  $RSD_{tot}$ :

$$RSD_{tot} = \sqrt{RSD_{tot}^2} = \sqrt{0.552} = 0.74\%$$

Об'єднане середнє  $\bar{x}$  за всім чотирма вибірками обчислюють за формулою (2.3):

$$\bar{x} = \frac{99.9 \cdot 5 + 99.4 \cdot 7 + 99.2 \cdot 9 + 99.3 \cdot 8}{5+7+9+8} = 99.4\%$$

Таким чином, за даними внутрілабораторних випробувань відносно стандартне відхилення титрування субстанції кислоти ацетилсаліцилової дорівнює 0.74 %, а її вміст — 99.4 %.

**9.4.2. Об'єднання результатів вибірок однакових за обсягом.** При аналізі методом ВЕРХ 5 різних серій (тобто  $g=5$ ) лікарського засобу одержані такі значення відносних стандартних відхилень ( $RSD_i\%$ ) площ піків

Таблиця 9.5

Вибір-ка	$\mu$	$\nu$	$\bar{x}$ , %	$s$	$P_2$ , %	$t(P_2; \nu)$ (табл.)	$\Delta_x$	$\varepsilon$	$t_{обч}$	$F(P_1; \nu_1; \nu_2)$ (табл.) $P = 99\%$	$F_{обч}$	$\delta$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	100	20	100.13	0.464	95	2.09	0.97	0.97	1.28	3.36	17.92	-
2	100	15	98.01	0.110	95	2.13	0.23	0.24	72.36	3.36	17.92	1.99

при 3-кратному (тобто  $n=3$ ) хроматографуванні розчинів кожної серії:

1.08 %; 0.60 %; 0.43 %, 1.59 % і 0.71 %.

Чи можна поєднувати дані вибірки (результати аналізу 5 серій) і яке об'єднане відносне стандартне відхилення?

Оскільки в нашому випадку число ступенів свободи для всіх 5 вибірок (серій) однакове і дорівнює  $\nu=n-1=3-1=2$ , для перевірки гіпотези рівності дисперсій застосовують критерій Кокрена (див. розділ 2.1.3 і Табл. 11.4). При  $s_{max}=1.59\%$ ,  $\nu=2$ ,  $g=5$ , і співвідношення (2.6) дає:

$$G = \frac{s_{max}^2}{\sum_{k=1}^g s_k^2} = \frac{1.59^2}{1.08^2 + 0.60^2 + 0.43^2 + 1.59^2 + 0.71^2} = 0.533 < 0.684 = G(P = 0.95; 2; 5)$$

Як видно, розраховане значення  $G$  менше табличного на 95 % рівні значущості. Отже, дані вибірки можна об'єднати.

Об'єднане число ступенів свободи обчислюють за формулою (2.2):

$$\nu_t = \sum_{k=1}^g \nu_k = 5 \cdot 2 = 10$$

Об'єднане відносне стандартне відхилення ( $RSD_{tot}$ ) обчислюють за формулою (2.1b):

$$RSD_{tot}^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \nu_k \cdot RSD_k^2}{\nu_t} = \frac{2 \cdot (1.08^2 + 0.60^2 + 0.43^2 + 1.59^2 + 0.71^2)}{10} = 0.9510$$

$$\text{Звідси } RSD_{tot} = \sqrt{0.9510} = 0.98.$$

### 9.5. ПОРІВНЯННЯ ДВОХ МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЗА ВІДТВОРЮВАНІСТЮ

Нехай для двох вибірок аналітичних даних (1 і 2), що характеризують, наприклад, різні методики аналізу, одержані метрологічні характеристики, наведені в графах 1-10 Табл. 9.5.

Для заповнення графі 10 обчислюють значення  $t_1$  і  $t_2$ :

$$t_1 = \frac{|\mu - \bar{x}_1| \sqrt{m_1}}{s_1} = \frac{|100 - 100.13| \cdot \sqrt{20+1}}{0.464} = 1.28$$

$$t_2 = \frac{|\mu - \bar{x}_2| \sqrt{m_2}}{s_2} = \frac{|100 - 98.01| \cdot \sqrt{15+1}}{0.110} = 72.36$$

Оскільки  $t_1 = 1.28 < t_1(95\%, 20) = 2.09$ , гіпотеза  $|\mu_1 - x_1| \neq 0$  може бути відкинута, що дозволяє вважати результати вибірки 1 вільними від систематичної похибки.

Навпаки, оскільки  $t_2 = 72.36 >> t_2(95\%, 15) = 2.13$ , гіпотезу  $|\mu_2 - x_2| \neq 0$  визнають статистично вірогідною, що свідчить про наявність систематичної похибки в результатах вибірки 2. У графу 13 вносять:

$$\delta_2 = \frac{|\mu_1 - \bar{x}_2|}{\mu_1} \cdot 100\% = \frac{|100 - 98.01|}{100} \cdot 100\% = 1.99\%$$

Заповнюють графі 11 і 12:

$$F(99\%; 20; 15) = 3.36$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{0.215}{0.012} = 17.92$$

$$F = 17.92 >> F(99\%; 20; 15) = 3.36$$

Отже, при  $P_1=99\%$  гіпотезу про розходження дисперсій  $s_1^2$  і  $s_2^2$  слід визнати статистично вірогідною.

### ВИСНОВКИ:

- результати, одержані з використанням першої методики, є правильними, тобто вони не обтяжені систематичною похибкою;
- результати, одержані з використанням другої методики, обтяжені систематичною похибкою;
- за відтворюваністю друга методика істотно краща за першу методику.

### 9.6. ПОРІВНЯННЯ СЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДВОХ ВИБІРОК

При визначенні вмісту основної речовини у двох зразках препарату, виготовлених за різною технологією, одержані метрологічні характеристики середніх результатів наведені в Табл. 9.6. Слід вирішити, чи є перший зразок за даним показником кращим у порівнянні з другим зразком.

Оскільки

$$F = \frac{s_2^2}{s_1^2} = \frac{0.31}{0.25} = 1.24 < F(99\%, 5, 7) = 7.46$$

згідно з нерівністю 3.3 статистично вірогідне розходження величин  $s_1^2$  і  $s_2^2$  відсутнє.

Таблиця 9.6

Зразок	n	v	$\bar{x}$ , %	s	$s_{\bar{x}}$	$P_2$ , (%)	$t(P_2, v)$	$\Delta_x$	$\Delta_{\bar{x}}$	$\bar{\varepsilon}$ , (%)
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	8	7	99.10	0.50	0.18	95	2.36	1.18	0.42	0.42
2	6	5	98.33	0.56	0.23	95	2.57	1.44	0.59	0.60

Отже, гіпотеза  $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$  (5.1) перевіряється за допомогою рівнянь (2.1), (2.2), (5.2) й (5.3).

$$s = \frac{\sum_{k=1}^g [(n_k - 1) \cdot s_k^2]}{\sum_{k=1}^g (n_k - 1)} = \frac{\nu_1 s_1^2 + \nu_2 s_2^2}{\nu_1 + \nu_2} = \frac{7 \cdot 0.25 + 5 \cdot 0.31}{7 + 5} = 0.275$$

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0.275} = 0.524$$

$$s_p^2 = \frac{s^2(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2} = \frac{0.275(8 + 6)}{8 \cdot 6} = 0.0802$$

$$S_p = \sqrt{s_p^2} = \sqrt{0.0802} = 0.283$$

$$\nu = n_1 + n_2 - 2 = 8 + 6 - 2 = 12$$

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{S_p} = \frac{|99.10 - 98.33|}{0.283} = 2.72$$

$$t = 2.72 > t(95\%; 12) = 2.18$$

$$t = 2.72 < t(99\%; 12) = 3.08$$

Отже, із довірчою ймовірністю  $P_2 = 95\%$  гіпотеза  $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$  може бути прийнята (тобто перший зразок краще другого за вмістом основної речовини). Однак з довірчою ймовірністю  $P_2 = 99\%$  прийняти цю гіпотезу не можна через недостатність інформації.

Якщо гіпотеза  $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$  прийнята, визначають довірчий інтервал різниці генеральних середніх  $\hat{x}_1 - \hat{x}_2$  (рівняння 5.10):

$$|\hat{x}_1 - \hat{x}_2| - t(P_2, \nu) \cdot s_p \leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq |\hat{x}_1 - \hat{x}_2| + t(P_2, \nu) \cdot s_p$$

$$(P_2 = 95\%; \nu = 12)$$

$$|99.10 - 98.33| - 2.18 \cdot 0.283 \leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq$$

$$\leq |99.10 - 98.33| + 2.18 \cdot 0.283$$

$$0.15 \leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq 1.39$$

## 9.7. ОЦІНКА ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ

Розглянемо дані Табл. 9.6, що належать до вибірки 1, як метрологічну характеристику використовуваного метрологічно атестованої методики аналізу.

а) Нехай  $a_{min} = 98\%$ ,  $a_{max} = 100.50\%$ . Тоді для випробуваного зразка продукту середній результат аналізу  $A$  при проведенні трьох рівнобіжних визначень ( $m=3$ ) має знаходитися в межах:

$$a_{min} + \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}} < A < a_{max} - \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}}$$

При:  $P_1=99\%$ :

$$98 + \frac{2.33 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} < A < 100.5 - \frac{2.33 \cdot 0.464}{\sqrt{3}};$$

$$98.62 < A < 99.88$$

При:  $P_1=95\%$

$$98 + \frac{1.65 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} < A < 100.5 - \frac{1.65 \cdot 0.464}{\sqrt{3}};$$

$$98.44 < A < 100.06$$

б) Реальний середній результат аналізу зразка випробуваного препарату  $A=99\%$  (при  $m=3$ ). Тоді визначення меж  $a_{min}$  і  $a_{max}$ , які гарантовано характеризуючих якість даного зразка із заданою довірчою ймовірністю  $P_1$ , проводять, виходячи з рівняння (6.6) або (6.7), вважаючи  $A_{min} = A_{max} = A$ .

$$a_{min} = A - \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}}$$

$$a_{max} = A + \frac{U(P_1) \cdot s}{\sqrt{m}}$$

При  $P_1=99\%$ :

$$a_{min} = 99 - \frac{2.33 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} = 98.38\%$$

$$a_{max} = 99 + \frac{2.33 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} = 99.62\%$$

При  $P_1=95\%$ :

$$a_{min} = 99 - \frac{1.65 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} = 98.56\%$$

$$a_{max} = 99 + \frac{1.65 \cdot 0.464}{\sqrt{3}} = 99.64\%$$

Одержані значення  $a_{min}$  і  $a_{max}$  близькі до меж довірчого інтервалу

$$A \pm \Delta_x = A \pm \frac{\Delta_x}{\sqrt{m}} = 99 \pm \frac{0.97}{\sqrt{3}} = 99 \pm 0.56$$

**9.8. КОНТРОЛЬ ВМІСТУ КИСЛОТИ САЛІЦИЛОВОЇ В СПИРТІ САЛІЦИЛОВОМУ ЗА ДОПОМОГОЮ СЕКВЕНЦІОНАЛЬНОГО АНАЛІЗУ**

Визначення вмісту кислоти саліцилової (КС, M = 138.12) у спирті саліциловому 2% проводять шляхом титрування розчином лугу спиртовим із молярною концентрацією 0.1000. Для титрування беруть проби по 5 мл. На титрування йде V мл лугу. Результати титрування (x — знайдений вміст КС у відсотках до номінального вмісту) двох різних зразків наведені в Табл. 9.8.

Таблиця 9.8

№	Зразок 1				Зразок 2			
	V, мл	x %	x - 85	Σ(x - 85)	V, мл	x %	x - 85	Σ(x - 85)
1	6.71	92.68	7.68	7.68	6.40	88.26	3.26	3.26
2	7.20	99.45	14.45	22.12	6.40	88.40	3.40	6.66
3	7.08	97.79	12.79	34.91	6.20	85.77	0.77	7.43

Попередні дослідження показали, що σ = 0.5%. Межі вмісту кислоти саліцилової b = 90% і b' = 110%.

Звичайно приймають α = β = 0.05. Нехай розходження генеральних середніх δ<sub>μ</sub> = 2.

Рівняння (8.7a) і (8.7b) дають:

$$a_0 = a'_0 = \frac{\sigma}{\delta_\mu} \ln \frac{\beta}{1 - \frac{\alpha}{2}} = \frac{0.5}{2} \ln \frac{0.05}{1 - (0.05/2)} = 0.25 \cdot \ln 0.0513 = -0.25 \cdot 2.97 = -0.743$$

$$a_1 = a'_1 = \frac{\sigma}{\delta_\mu} \ln \frac{1 - \beta}{\alpha} = \frac{0.5}{2} \cdot \ln \frac{1 - 0.05}{(0.05/2)} = 0.25 \cdot \ln 38 = 0.25 \cdot 3.64 = 0.909$$

Для зручності представлення на кривій (щоб накопичувальні суми змінювалися в неширокому діапазоні) віднімемо від величин b і b' деяку величину, наприклад, 85%. Цю саму величину віднімемо і від кожного результату x (див. Табл. 9.8).

Тоді рівняння (8.6a-8.6d) матимуть вигляд:

$$T_0 = -0.743 + 5 \cdot n \quad T_1 = 0.909 + 5 \cdot n$$

$$T'_0 = -0.743 + 25 \cdot n \quad T'_1 = 0.909 + 25 \cdot n$$

Дані рівняння утворюють коридори, показані на Рис. 9.1. Накопичувальні суми результатів титрувань (див. Табл. 9.8.) позначені хрестиками.

Для зразка 1 перший результат знаходиться в області нижнього коридора, це означає, що випробування слід продовжити. Другий результат знаходиться в області позитивних рішень, що дає підставу зробити висновок, що зразок витримує випробування. Третє випробування у цьому разі не потрібне; відповідний результат показаний для більшої наочності рисунка.

Перший результат для зразка 2 (кружечки) указує на необхідність продовжити випробування; другий знову виявляється в тій самій області — у нижньої межі. Третій результат знаходиться в області негативних рішень — зразок не витримує випробування.

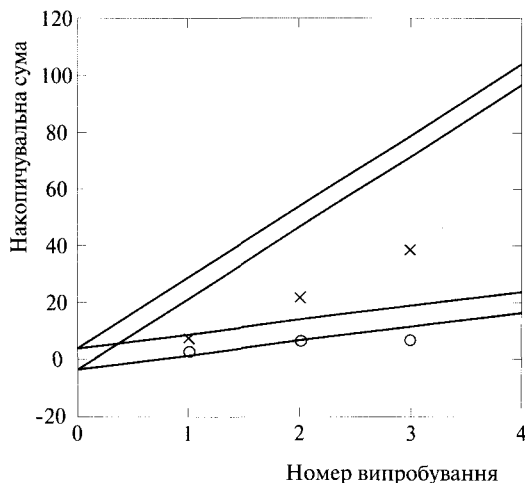


Рисунок 9.1. Результати титрування спирту саліцилового (2%) розчином лугу спиртовим. Хрестиками позначені результати для зразка 1, кружечками — для зразка 2.

**10. РОЗРАХУНОК НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ФУНКЦІЇ ДЕКІЛЬКОХ ВИПАДКОВИХ ЗМІННИХ**

Наведені в попередніх розділах розрахунки довірчих інтервалів невизначеності методик аналізу застосовні лише в тому разі, якщо вимірювана величина (концентрація, вміст та ін.) є функцією тільки однієї випадкової змінної. Така ситуація звичайно виникає при використанні прямих методів аналізу (титрування, визначення сульфатної золи, важких металів та ін.). Однак більшість методик кількісного визначення у фармакопейному аналізі є непрямыми, тобто використовують стандартні зразки. Отже, вимірювана величина є функцією, як мінімум, двох випадкових змінних — аналітичних сигналів (оптична густина, висота або площа піка та ін.) випробовуваного і стандартного зразків. Крім того, нерідко виникає проблема прогнозування невизначеності аналітичної методики, що складається з декількох стадій (зважування, розведення, кінцева аналітична операція), кожна з яких є по відношенню до іншої випадковою величиною.

Таким чином, виникає загальна проблема оцінки невизначеності непрямо вимірюваної величини, яка залежить від декількох вимірюваних величин, зокрема, як розраховувати невизначеність всієї аналітичної методики, якщо відомі невизначеності окремих її складових (стадій)?

Якщо вимірювана у випробуванні величина у є функцією n незалежних випадкових величин x<sub>i</sub>, тобто

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (10.1)$$

і число ступенів свободи величин x<sub>i</sub> однакові або досить великі (> 30, щоб можна було застосовувати статистику Гауса, а не Стюдента), дисперсія величини у

зв'язана з дисперсіями величин  $x_i$  співвідношенням (правило поширення невизначеностей):

$$s_y^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot s_{x_i}^2 \quad (10.2)$$

Однак на практиці ступені свободи величин  $x_i$  звичайно невеликі та не рівні один одному. Крім того, звичайно інтерес являють не самі дисперсії (стандартні відхилення), а довірчі інтервали, розрахувати які, використовуючи рівняння (10.2) при невеликих і неоднакових ступенях свободи, неможливо. Тому для розрахунку невизначеності величини  $y$  ( $\Delta_y$ ) запропоновані різні підходи, серед яких можна виділити два основних: лінійна модель і підхід Уелча-Сатертуейта.

### 10.1. ЛІНІЙНА МОДЕЛЬ

Якщо випадкові змінні  $x_i$  статистично незалежні, довірчий інтервал невизначеності функції  $\Delta_y$  зв'язаний із довірчими інтервалами змінних  $\Delta_{x_i}$  співвідношенням (довірчі інтервали беруть для тієї самої імовірності):

$$\Delta_y^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot \Delta_{x_i}^2 \quad (10.3)$$

Дане співвідношення є узагальненням співвідношення (10.2).

У фармакопейному аналізі вимірювана величина  $y$  являє собою звичайно добуток чи частку випадкових і постійних величин (мас наважок, розведень, оптичних густин або площ піків та ін.), тобто ( $K$  - певна константа):

$$y = \frac{K \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m}{x_{m+1} \cdot x_{m+2} \cdot \dots \cdot x_n} \quad (10.4)$$

У цьому разі співвідношення (11.2) набуває вигляду:

$$\Delta_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n \Delta_{x_i,r}^2, \quad (10.5)$$

де використані відносні довірчі інтервали.

Співвідношення (10.5) застосовне при будь-яких ступенях свободи (у тому числі і нескінченних) для величин  $x_i$ . Його перевагою є простота та наочність. Використання абсолютних довірчих інтервалів призводить до набагато більш громіздких виразів, тому рекомендується використовувати відносні величини.

При проведенні фармакопейного аналізу в сумарній невизначеності ( $\Delta_{As,r}$ ) аналізу звичайно завжди можна виділити такі типи невизначеностей: невизначеність пробопідготовки ( $\Delta_{SP,r}$ ), невизначеність кінцевої аналітичної операції ( $\Delta_{FAO,r}$ ) і невизначеність атестації стандартного зразка ( $\Delta_{RS,r}$ ). Величина  $\Delta_{RS,r}$  звичайно настільки мала, що нею можна знехтувати. Із огляду на це, а також на те, що аналіз проводиться і для випробовуваного розчину (індекс "smp"), і для розчину

порівняння (індекс "st"), вираз (10.5) можна навести у вигляді:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{[(\Delta_{SP,r}^{smp})^2 + (\Delta_{SP,r}^{st})^2] + [(\Delta_{FAO,r}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO,r}^{st})^2]} \quad (10.6)$$

При цьому кожний із доданків обчислюють із компонентів, що до нього входять за формулою (10.5).

Якщо число ступенів свободи величин  $x_i$  однакове або досить велике ( $>30$ ), вираз (10.5) дає:

$$s_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n s_{x_i,r}^2 \quad (10.7)$$

Це саме співвідношення за тих самих умов одержують із виразу (10.2).

**10.1.1. Зважене середнє.** Слід зазначити, що в рамках лінійної моделі (10.3) можна одержати зважене середнє декількох нерівноточних вибірок різних генеральних сукупностей, використовуючи як ваги квадрати відповідних довірчих інтервалів. Якщо мають  $g$  вибірок середніх  $\bar{x}_k$  різних генеральних сукупностей, одержаних із невизначеностями  $\Delta_{\bar{x}_k}$ , середнє цих вибірок  $\bar{x}$  визначають із співвідношення:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{k=1}^g (1/\Delta_{\bar{x}_k}^2) \cdot \bar{x}_k}{\sum_{k=1}^g (1/\Delta_{\bar{x}_k}^2)} \quad (10.8)$$

Абсолютний довірчий інтервал  $\Delta_{\bar{x}}$  цього зваженого середнього визначається із співвідношення:

$$\Delta_{\bar{x}}^2 = \frac{1}{\sum_{k=1}^g (1/\Delta_{\bar{x}_k}^2)} \quad (10.8a)$$

Якщо число ступенів свободи вибірок середніх  $\bar{x}_k$  однакове або досить велике ( $>30$ ), вираз (10.8) дає:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{k=1}^g (1/s_{x,k}^2) \cdot \bar{x}_k}{\sum_{k=1}^g (1/s_{x,k}^2)} \quad (10.9)$$

$$s_x^2 = \frac{1}{\sum_{k=1}^g (1/s_{x,k}^2)}, \quad (10.9a)$$

де:

$s_{x,k}^2$  — дисперсія одиничного результату  $k$ -тої вибірки.

Відзначимо, що окремий випадок (10.9) набагато менш застосовний, ніж загальне співвідношення (10.8).

Вибіркові середні  $\bar{x}_k$  звичайно близькі поміж собою і до зваженого середнього  $\bar{x}$ , тому у співвідношеннях (10.8) і (10.8a) замість абсолютних довірчих інтервалів можуть бути використані відносні довірчі інтервали, а в співвідношеннях (10.9) і (10.9a) замість абсолютних дисперсій — відносні дисперсії.

Якщо вибірки являють собою, наприклад, результати аналізу тієї самої речовини в різних лабораторіях, іноді виникає необхідність оцінити середню невизначеність аналізу цієї речовини по всіх лабораторіях. У цьому разі не зовсім коректно яким-небудь чином усереднювати довірчі інтервали  $\Delta_{\bar{x}k}$ , оскільки вони залежать від числа аналізів і теоретично можуть бути одержані як завгодно малими збільшеннями числа випробувань. Більш коректно оцінювати міжвибіркове відносно стандартне відхилення. Для цього можуть бути використані співвідношення (2.1b) і (2.2). Слід зазначити, що в цьому разі одержане міжвибіркове відносно стандартне відхилення не є оцінкою деякого "генерального стандартного відхилення", а являє собою просто деяку середню величину.

### 10.2. ПІДХІД УЕЛЧА-САТЕРТУЕЙТА

У цьому підході дисперсію величини  $y$  ( $s_y^2$ ) розраховують за співвідношенням (10.2), не зважаючи на розходження у ступенях свободи ( $\nu_i$ ) величин  $x_i$ . Для одержаної дисперсії  $s_y^2$  розраховують деяке "ефективне" число ступенів свободи  $\nu_{eff}$  (яке звичайно є дробовим), на основі якого потім за таблицями для заданої імовірності інтерполяцією знаходять коефіцієнт Стьюдента. На основі його далі звичайним шляхом розраховують довірчий інтервал величини  $y$  ( $\Delta_y$ ).

$$\nu_{eff} = \frac{s_y^4}{\sum_{i=1}^n \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\right)^4 \cdot s_{x_i}^4}{\nu_i}} \quad (10.10)$$

У фармакопейному аналізі для визначуваної величини  $y$  звичайно виконується рівняння (10.4). У цьому разі в підході Уелча-Сатертуейта співвідношення (10.2) переходить у вираз (10.7), і співвідношення (10.10) набуває більш простого вигляду:

$$\nu_{eff} = \frac{s_{y,r}^4}{\sum_{i=1}^n \frac{s_{x_i,r}^4}{\nu_i}} \quad (10.11)$$

де величину  $s_{y,r}$  розраховують із співвідношення (10.7).

Підхід Уелча-Сатертуейта звичайно дає більш вузькі довірчі інтервали, ніж лінійна модель. Однак він набагато складніший у застосуванні і не дозволяє виділити невизначеність різних етапів (із наступними рекомендаціями щодо їх мінімізації) так просто, як лінійна модель у формі виразу (10.6).

При прогнозі невизначеності аналізу використовуються генеральні величини (із нескінченним числом ступенів свободи). У цьому разі підхід Уелча-Сатертуейта збігається з лінійною моделлю.

### 10.3. ПРИКЛАДИ РОЗРАХУНКІВ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ФУНКЦІЇ ДЕКІЛЬКОХ ЗМІННИХ

#### 10.3.1. Розрахунок невизначеності випробування готового лікарського засобу методом високоефективної рідин-

ної хроматографії (ВЕРХ). У таблетці із середньою масою 0.50 г міститься 0.050 г речовини А. У процесі проведення кількісного визначення методом ВЕРХ наважку  $m=0.5052$  г порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять розчинником до позначки. Паралельно готують розчин порівняння: 0.0508 г стандартного зразка поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину розчинником до позначки. Поперемінно хроматографують випробований розчин і розчин порівняння, одержуючи по 5 хроматограм кожного розчину. Нижче наведені площі одержаних піків:

Таблиця 10.1

	Площі піків ( $S$ і $S_{st}$ ) для хроматограм				
	1	2	3	4	5
Випробований розчин	13957605	13806804	13924245	13715195	14059478
Розчин порівняння	14240777	14102192	14316388	14205217	14409585

**10.3.1.1. Кінцева аналітична операція.** Розраховують середні значення, вміст речовини А в одній таблетці і відносні стандартні відхилення площ піків для випробовуваного розчину і розчину порівняння в кінцевій аналітичній операції.

а) Середні значення площ піків:

*Випробовуваний розчин:*  $(13957605 + 13806804 + 13924245 + 13715195 + 14059478) / 5 = 13892665$ .

*Розчин порівняння:*  $(14240777 + 14102192 + 14316388 + 14205217 + 14409585) / 5 = 14254832$ .

б) Вміст аналізованої речовини А, у грамах, у перерахунку на середню масу таблетки:

$$X = \frac{S \cdot m \cdot 50 \cdot 0.5}{S^{st} \cdot m_{st} \cdot 50} = \frac{13892665 \cdot 0.0508 \cdot 50}{14254832 \cdot 0.5052 \cdot 50} \cdot 0.5 = 0.0490$$

в) Відносні стандартні відхилення площ піків:

*Випробовуваний розчин:*

$$RSD = \frac{100}{13846665} \cdot \sqrt{\frac{(13957605 - 13892665)^2 + (13806804 - 13892665)^2 + (13924245 - 13892665)^2 + (13715195 - 13892665)^2 + (14059478 - 13892665)^2}{5}} = 0.97 \%$$

Аналогічно для розчину порівняння:

$$RSD^* = 0.81\%$$

#### 10.3.1.2. Сумарна невизначеність пробопідготовки $\Delta_{SP,r}$ . Відповідно до загальної статті "Валідація аналітичних"

методик і випробувань", невизначеності не мають перевищувати для:

- мірної колби місткістю 50.0 мл — 0.17 %;
- зважування на аналітичних вагах — 0.2 мг (0.0002 г), що становить:
- $100 \cdot 0.0002 / 0.5052 = 0.04$  % для випробовуваного зразка;
- $100 \cdot 0.0002 / 0.0508 = 0.39$  % для стандартного зразка.

Дані невизначеності можна вважати довірчими інтервалами для ймовірності 95 %.

Сумарну невизначеність пробопідготовки обчислюють за формулою (10.5):

$$\Delta_{SP,r} = \sqrt{(0.04^2 + 0.39^2) + (0.17^2 + 0.17^2)} = 0.46 \%$$

Відзначимо, що такий розрахунок є коректним для обох підходів — лінійної моделі та підходу Уелча-Сатертуейта: оскільки число ступенів свободи для кожного члена тут нескінченне, використовується статистика Гауса.

**10.3.1.3. Розрахунок сумарної невизначеності аналізу  $\Delta_{As,r}$ .** Даний розрахунок різниться для лінійної моделі та підходу Уелча-Сатертуейта.

**а) Лінійна модель**

*Загальний випадок.* Розраховують невизначеність кінцевої аналітичної операції  $\Delta_{FAO,r}$  для випробовуваного розчину та розчину порівняння. При розрахунку довірчих інтервалів використовують однобічний коефіцієнт Стьюдента для ймовірності 95 % (= 90 % для двобічного розподілу), що для числа ступенів свободи  $5 - 1 = 4$  дорівнює 2.13. Довірчі інтервали розраховують для середнього із 5 результатів, тому в знаменнику маємо  $\sqrt{5}$ :

$$\Delta_{FAO,r}^{smp} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2.13 \cdot 0.97 = 0.92 \%$$

$$\Delta_{FAO,r}^{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD_{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2.13 \cdot 0.81 = 0.77 \%$$

Сумарна невизначеність кінцевої аналітичної операції:

$$\Delta_{FAO,r} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO}^{st})^2} = \sqrt{(0.92)^2 + (0.77)^2} = 1.20 \%$$

Використовуючи рівняння (10.6), розраховують сумарну невизначеність аналізу  $\Delta_{As,r}$ :

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0.46^2 + 1.20^2} = 1.29 \%$$

**Використання об'єднаного стандартного відхилення.**

Сумарну невизначеність аналізу можна зменшити за рахунок використання об'єднаного стандартного відхилення для кінцевої аналітичної операції. Для цього слід врахувати, що  $RSD$  і  $RSD_{st}$  звичайно є вибірковими величинами тієї самої генеральної сукупності.

Перевіряють спочатку із використанням критерію Фішера (див. Розділ 2.1) гіпотезу про рівність дисперсій:

$$\frac{RSD^2}{RSD_{st}^2} = \frac{0.97^2}{0.81^2} = 1.434 < 6.388 = F(P_1 = 95\%; 4; 4)$$

Як видно, розраховане значення відношення дисперсій значно нижче табличного значення  $F$ -критерію на 95 % рівні значущості. Тому можна прийняти гіпотезу про рівність дисперсій і використати формули розділу 2 для об'єднання вибірок.

Розраховують об'єднане стандартне відхилення за рівнянням (2.1b):

$$RSD_{tot} = \sqrt{[(0.97)^2 + (0.81)^2] / 2} = 0.89 \%$$

Згідно (2.2)  $RSD_{tot}$  має число ступенів свободи  $2 \cdot (5-1) = 8$ . Коефіцієнт Стьюдента для даного числа ступенів свободи й однобічної ймовірності 0.95 дорівнює 1.86.

Тоді довірчі інтервали невизначеності кінцевої аналітичної операції для випробовуваного і стандартного розчинів будуть рівні:

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO,r}^{smp} &= \Delta_{FAO,r}^{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%; 8) \cdot RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 1.86 \cdot 0.89 = 0.74 \%. \end{aligned}$$

Сумарна невизначеність кінцевої аналітичної операції дорівнює:

$$\Delta_{FAO,r} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO}^{st})^2} = \sqrt{(0.74)^2 + (0.74)^2} = 1.05 \%$$

Використовуючи рівняння (10.6), розраховують сумарну невизначеність аналізу  $\Delta_{As,r}$ :

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0.46^2 + 1.05^2} = 1.15 \%$$

Як бачимо, дана величина менша за одержану для звичайного випадку (1.29 %).

**в) Підхід Уелча-Сатертуейта**

Знаходять стандартне відхилення пробопідготовки з довірчого інтервалу  $\Delta_{SP,r} = 0.83$  %, використовуючи коефіцієнт Гауса 1.65 для однобічної ймовірності 0.95 (оскільки число ступенів свободи нескінченне — як для генеральної сукупності):

$$s_{SP,r} = 0.39 / 1.65 = 0.24 \%$$

Із співвідношення (10.5) знайдене стандартне відхилення всієї аналітичної методики  $RSD^2$  і  $(RSD_{st})^2$  ділять на 5 як для дисперсій середнього результату:



$$s_{As,r} = \sqrt{s_{SP,r}^2 + \frac{1}{5} \cdot [RSD^2 + (RSD^{st})^2]} =$$

$$= \sqrt{0.24^2 + \frac{1}{5} \cdot (0.97^2 + 0.81^2)} = 0.61$$

Знаходять ефективне число ступенів свободи  $\nu_{eff}$ . При цьому для  $RSD$  і  $RSD^{st}$  число ступенів свободи дорівнює  $5-1 = 4$ , а для  $s_{SP,r}$  — нескінченність.

$$\nu_{eff} = \frac{s_{As,r}^4}{\frac{4}{s_{SP,r}^2} + \frac{RSD^4}{5^2 \cdot 4} + \frac{(RSD^{st})^4}{5^2 \cdot 4}} =$$

$$= \frac{0.61^4}{0 + \frac{1}{100} \cdot (0.97^4 + 0.81^4)} = 10.5$$

За Табл. 11.2 знаходять коефіцієнт Стьюдента для числа ступенів свободи 10.5 і односторонньої імовірності 0.95. Це 1.81 (інтерполяція). Тоді довірчий інтервал всієї аналітичної методики становить:

$$\Delta_{As,r} = 1.77 \cdot 0.61 = 1.10 \%$$

Як бачимо, довірчий інтервал менший, як для лінійної моделі (1.29 % або 1.15 %).

**10.3.2. Прогноз невизначеності спектрофотометричного аналізу готового лікарського засобу.** За таких прогнозів завжди використовуються генеральні величини, тому застосовується статистика Гауса. Звичайно використовується коефіцієнт Гауса 1.65 для односторонньої імовірності 0.95.

При проведенні спектрофотометричного кількісного визначення готового лікарського засобу (ГЛС) беруть номінальні наважки близько  $m = 0.50$  г (ГЛС) і близько  $m_{st} = 0.050$  г (стандартний зразок). Використовують однакові розведення для випробовуваного розчину і розчину порівняння: наважка → 50.0 мл (мірна колба); 1 мл (піпетка) одержаного розчину → 100.0 мл (мірна колба). Спектрофотометрична невизначеність оптичної густини (за паспортом приладу)  $s_r = 0.2$  %, кюветна невизначеність (експериментально знайдена)  $s_{cell,r} = 0.1$  %. Передбачається, що буде проводитися 3-кратний вимір оптичної густини випробовуваного розчину та розчину порівняння з вийманням кювети. Слід провести прогноз невизначеності аналізу.

1) Спочатку знаходять невизначеність пробопідготовки. Згідно із загальною статтею "Валідація аналітичних методик і випробувань" невизначеності не мають перевищувати для:

- зважування на аналітичних вагах — 0.2 мг (0.0002 г), що становить  $100 \cdot 0.0002 / 0.5 = 0.04$  % для випробовуваного зразка і  $100 \cdot 0.0002 / 0.050 = 0.40$  % для стандартного зразка;

- мірної колби місткістю 50.0 мл — 0.17 %;
- мірної колби місткістю 100.0 мл — 0.12 %;
- піпетки місткістю 1 мл — 0.6 %.

Повна невизначеність пробопідготовки становить (із урахуванням випробовуваного розчину та розчину порівняння):

$$\Delta_{SP,r} = \sqrt{(0.04^2 + 0.04^2) + (0.40^2 + 0.40^2) + (0.17^2 + 0.17^2) + (0.12^2 + 0.12^2) + (0.6^2 + 0.6^2)} = 1.06 \%$$

Отже, основний внесок у невизначеність пробопідготовки вносить піпетка малого об'єму (0.6%) і мала наважка 0.05 г (0.4 %).

2) Знаходять невизначеність кінцевої аналітичної операції (спектрофотометрії). Коефіцієнт 2 враховує наявність випробовуваного розчину і розчину порівняння:

$$\Delta_{FAO,r} = 1.65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (s_{A,r}^2 + s_{cell,r}^2)}{3}} =$$

$$= 1.65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (0.2^2 + 0.1^2)}{3}} = 0.30 \%$$

3) Обчислюють за формулою (10.6) повну прогнозовану невизначеність аналізу:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{1.060^2 + 0.30^2} = 1.10 \%$$

Як бачимо, основний внесок у повну невизначеність аналізу вносить пробопідготовка (1.06 %).

**10.3.3. Розрахунок середнього значення декількох нерівноточних вибірок.** У результаті міжлабораторного експерименту отримані такі результати кількісного аналізу деякого готового лікарського засобу:

Лабораторія	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\bar{x}_k$ % абс.	10.8	10.6	11.2	11.1	10.9	11.1	10.5	10.8	11.0	11.2
$\Delta \bar{x}_k$ % абс.	0.32	0.21	0.65	0.45	0.25	0.32	0.19	0.34	0.42	0.58

Яке середнє значення вмісту діючої речовини має лікарський засіб за даними міжлабораторного експерименту?

Результати аналізу в різних лабораторіях не можна вважати вибірками з однієї генеральної сукупності, навіть якщо вони отримані з використанням одного методу, наприклад, ВЕРХ. Це пов'язано з тим, що точнісні характеристики приладів у різних лабораторіях різні. Зокрема хроматографи можуть мати істотно різні генеральні дисперсії збіжності хроматографічного сигналу, пов'язані як із приладовими факторами, так і з відмінностями колонок і умов аналізу.

Тому рівняння (2.3) тут не застосовне. Не застосовне і рівняння (10.9) — число ступенів свободи, як правило, невелике і не однакове. Тому застосовують співвідношення (10.8):

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{\frac{10.8}{0.32^2} + \frac{10.6}{0.21^2} + \frac{11.2}{0.65^2} + \frac{11.1}{0.45^2} + \frac{10.9}{0.25^2} +}{\frac{1}{0.32^2} + \frac{1}{0.21^2} + \frac{1}{0.65^2} + \frac{1}{0.45^2} + \frac{1}{0.25^2} +} \\ &+ \frac{11.1}{0.32^2} + \frac{10.5}{0.19^2} + \frac{10.8}{0.34^2} + \frac{11.0}{0.42^2} + \frac{11.2}{0.58^2} = \\ &+ \frac{1}{0.32^2} + \frac{1}{0.19^2} + \frac{1}{0.34^2} + \frac{1}{0.42^2} + \frac{1}{0.58^2} = \\ &= \frac{1189.89}{110.51} = 10.77\% \end{aligned}$$

Для порівняння: звичайне (незважене) середнє значення, обчислене за формулою (1.2), становитиме

11.92 %, тобто на  $100 \cdot (11.92 - 10.77) / 10.77 = 1.4\%$  вище.

Відповідно до співвідношення (10.8a), абсолютний довірчий інтервал цього зваженого середнього дорівнює:

$$\Delta_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{1}{110.51}} = 0.095\%$$

Як видно, ця величина суттєво менше будь-якого окремого довірчого інтервалу  $\Delta_{\bar{x},k}$ .

## 11. ДОДАТОК <sup>(1)</sup>

Таблиця 11.1

Числові значення контрольного критерію  $Q(P_1, n)$

n	Q		
	P = 90 %	P = 95 %	P = 99 %
3	0.89	0.94	0.99
4	0.68	0.77	0.89
5	0.56	0.64	0.76
6	0.48	0.56	0.70
7	0.43	0.51	0.64
8	0.40	0.48	0.58
9	0.38	0.46	0.55

(1) Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблица математической статистики. - М.: Наука, 1983. - 415 с.

Числові значення коефіцієнта Стюдента  $t(P, \nu)$

	Імовірність $P_1$ або $P_2$					
$P_1 \rightarrow$	95 %	97.5 %	99 %	99.5 %	99.9 %	99.95 %
$P_2 \rightarrow$	90 %	95 %	98 %	99 %	99.8 %	99.9 %
Число ступенів свободи $\nu \downarrow$	Значення $t(P, \nu)$					
1	6.3138	12.7062	31.8205	63.6567	318.31	636.619
2	2.9200	4.3027	6.9646	9.9248	22.3271	31.5991
3	2.3534	3.1824	4.5407	5.8409	10.2145	12.9240
4	2.1318	2.7764	3.7469	4.6041	7.1732	8.6103
5	2.0150	2.5706	3.3649	4.0321	5.8934	6.8688
6	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074	5.2076	5.9588
7	1.8946	2.3646	2.9980	3.4995	4.7853	5.4079
8	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554	4.5008	5.0413
9	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498	4.2968	4.7809
10	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693	4.1437	4.5869
11	1.7956	2.2010	2.7181	3.1058	4.0247	4.4370
12	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545	3.9296	4.3178
13	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123	3.8520	4.2208
14	1.7613	2.1448	2.6245	2.9768	3.7874	4.1405
15	1.7530	2.1314	2.6025	2.9467	3.7328	4.0728
16	1.7459	2.1199	2.5835	2.9208	3.6862	4.0150
17	1.7396	2.1098	2.5669	2.8982	3.6458	3.9651
18	1.7341	2.1009	2.5524	2.8784	3.6105	3.9216
19	1.7291	2.0930	2.5395	2.8609	3.5794	3.8834
20	1.7247	2.0860	2.5280	2.8453	3.5518	3.8495
21	1.7207	2.0796	2.5176	2.8314	3.5272	3.8193
22	1.7171	2.0739	2.5083	2.8188	3.5050	3.7921
23	1.7139	2.0687	2.4999	2.8073	3.4850	3.7676
24	1.7109	2.0639	2.4922	2.7969	3.4668	3.7454
25	1.7081	2.0595	2.4851	2.7874	3.4502	3.7251
26	1.7056	2.0555	2.4786	2.7787	3.4350	3.7066
27	1.7033	2.0518	2.4727	2.7707	3.4210	3.6896
28	1.7011	2.0484	2.4671	2.7633	3.4082	3.6739
29	1.6991	2.0452	2.4620	2.7564	3.3962	3.6594
30	1.6973	2.0423	2.4573	2.7500	3.3852	3.6460
40	1.6839	2.0211	2.4233	2.7045	3.3069	3.5510
50	1.6759	2.0086	2.4033	2.6778	3.2614	3.4960
100	1.6602	1.9840	2.3642	2.6259	3.1737	3.3905
$\infty$	1.6479	1.9647	2.3338	2.5857	3.1066	3.3101

$P_1$  — імовірність знаходження справжнього значення величини ( $\mu$ ) в інтервалі  $\bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \leq \mu \leq \infty$  або  $-\infty \leq \mu \leq \bar{x} + \Delta_{\bar{x}}$  (однобічний розподіл)

$P_2$  — імовірність знаходження справжнього значення величини ( $\mu$ ) в інтервалі  $\bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \leq \mu \leq \bar{x} + \Delta_{\bar{x}}$  (двобічний розподіл)

Відсоткові точки розподілу  $\chi^2(P_1, \nu)$ 

$\nu$	$P_1 = 95 \%$	$P_1 = 99 \%$
1	3.841	6.635
2	5.991	9.210
3	7.815	11.345
4	9.488	13.277
5	11.070	15.086
6	12.592	16.812
7	14.067	18.475
8	15.507	20.090
9	16.919	21.666
10	18.307	23.209

$\nu$	$P_1 = 95 \%$	$P_1 = 99 \%$
11	19.675	24.725
12	21.026	26.217
13	22.362	27.688
14	23.685	29.141
15	24.996	30.578
16	26.296	32.000
17	31.410	37.566
18	37.652	44.314
19	43.773	50.892
20	55.758	63.691

$P_1$  — імовірність того, що оцінюване значення  $\chi^2$  не перевищує табличне. Це оцінюване значення розглядається як значуще ( $P_1 = 95 \%$ ) або високозначуще ( $P_1 = 99 \%$ ).

$$G = \frac{s_{\max}^2}{\sum_{k=1}^g s_k^2}$$

Критерій Кокрена. Критичні точки статистики

побудованої за  $g$  незалежними оцінками

дисперсії ( $s_k^2$ ), кожна з яких має  $\nu$  ступенів свободи

$\nu \rightarrow$ $g \downarrow$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	36	$\infty$
<b><math>G (P = 95 \%)</math></b>													
2	0.9985	0.9750	0.9392	0.9057	0.8772	0.8534	0.8332	0.8159	0.8010	0.7880	0.7341	0.6602	0.5000
3	0.9669	0.8709	0.7977	0.7457	0.7071	0.6771	0.6530	0.6333	0.6167	0.6025	0.5466	0.4748	0.3333
4	0.9065	0.7679	0.6841	0.6287	0.5895	0.5598	0.5365	0.5175	0.5017	0.4884	0.4366	0.3720	0.2500
5	0.8412	0.6838	0.5981	0.5440	0.5063	0.4783	0.4564	0.4387	0.4241	0.4118	0.3645	0.3066	0.2000
6	0.7808	0.6161	0.5321	0.4803	0.4447	0.4184	0.3980	0.3817	0.3682	0.3568	0.3135	0.2612	0.1667
7	0.7271	0.5612	0.4800	0.4307	0.3974	0.3726	0.3535	0.3384	0.3259	0.3154	0.2756	0.2278	0.1429
8	0.6798	0.5157	0.4377	0.3910	0.3595	0.3362	0.3185	0.3043	0.2926	0.2829	0.2462	0.2022	0.1250
9	0.6385	0.4775	0.4027	0.3584	0.3286	0.3067	0.2901	0.2768	0.2659	0.2568	0.2226	0.1820	0.1111
10	0.6020	0.4450	0.3733	0.3311	0.3029	0.2823	0.2666	0.2541	0.2439	0.2353	0.2032	0.1655	0.1000
12	0.5410	0.3924	0.3264	0.2880	0.2624	0.2439	0.2299	0.2187	0.2098	0.2020	0.1737	0.1403	0.0833
15	0.4709	0.3346	0.2758	0.2419	0.2195	0.2034	0.1911	0.1815	0.1736	0.1671	0.1429	0.1144	0.0667
20	0.3894	0.2705	0.2205	0.1921	0.1735	0.1602	0.1501	0.1422	0.1357	0.1303	0.1108	0.0879	0.0500
24	0.3434	0.2354	0.1907	0.1656	0.1493	0.1374	0.1286	0.1216	0.1160	0.1113	0.0912	0.0743	0.0417
30	0.2929	0.1980	0.1593	0.1377	0.1237	0.1137	0.1061	0.1002	0.0958	0.0921	0.0771	0.0604	0.0333
40	0.2370	0.1576	0.1259	0.1082	0.0968	0.0887	0.0827	0.0780	0.0745	0.0713	0.0595	0.0462	0.0250
60	0.1737	0.1131	0.0895	0.0765	0.0682	0.0623	0.0583	0.0552	0.0520	0.0497	0.0411	0.0316	0.0167
$\infty$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b><math>G (P = 99 \%)</math></b>													
2	0.9999	0.9950	0.9794	0.9586	0.9373	0.9172	0.8988	0.8823	0.8674	0.8539	0.7949	0.7067	0.5000
3	0.9933	0.9423	0.8831	0.8335	0.7933	0.7606	0.7335	0.7107	0.6912	0.6743	0.6059	0.5153	0.3333
4	0.9676	0.8643	0.7814	0.7212	0.6761	0.6410	0.6129	0.5897	0.5702	0.5536	0.4884	0.4057	0.2500
5	0.9279	0.7885	0.6957	0.6329	0.5875	0.5531	0.5259	0.5037	0.4854	0.4697	0.4094	0.3351	0.2000
6	0.8828	0.7218	0.6258	0.5635	0.5195	0.4866	0.4608	0.4401	0.4229	0.4081	0.3529	0.2858	0.1667
7	0.8376	0.6644	0.5685	0.5080	0.4659	0.4347	0.4105	0.3911	0.3751	0.3616	0.3105	0.2494	0.1429
8	0.7945	0.6152	0.5209	0.4627	0.4226	0.3932	0.3704	0.3522	0.3373	0.3248	0.2779	0.2214	0.1250
9	0.7544	0.5727	0.4810	0.4251	0.3870	0.3592	0.3378	0.3207	0.3067	0.2950	0.2514	0.1992	0.1111
10	0.7175	0.5358	0.4469	0.3934	0.3572	0.3308	0.3106	0.2945	0.2813	0.2704	0.2297	0.1811	0.1000
12	0.6528	0.4751	0.3919	0.3428	0.3099	0.2861	0.2680	0.2535	0.2419	0.2320	0.1961	0.1535	0.0833
15	0.5747	0.4069	0.3317	0.2882	0.2593	0.2386	0.2228	0.2104	0.2002	0.1918	0.1612	0.1251	0.0667
20	0.4799	0.3297	0.2654	0.2288	0.2048	0.1877	0.1748	0.1646	0.1567	0.1501	0.1248	0.0960	0.0500
24	0.4247	0.2871	0.2295	0.1970	0.1759	0.1608	0.1495	0.1406	0.1338	0.1283	0.1060	0.0810	0.0417
30	0.3632	0.2412	0.1913	0.1635	0.1454	0.1327	0.1232	0.1157	0.1100	0.1054	0.0867	0.0658	0.0333
40	0.2940	0.1915	0.1508	0.1281	0.1135	0.1033	0.0957	0.0898	0.0853	0.0816	0.0668	0.0503	0.0250
60	0.2151	0.1371	0.1069	0.0902	0.0796	0.0721	0.0668	0.0625	0.0594	0.0567	0.0461	0.0344	0.0167
$\infty$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

$$s_{\max}^2 = \max(s_k^2);$$

$P$  — імовірність того, що всі  $g$  оцінок дисперсії є вибірковими значеннями тієї самої генеральної сукупності. Гіпотеза рівності дисперсій може бути значущою ( $P = 95 \%$ ) або високозначущою ( $P = 99 \%$ ).

Відсоткові точки розподілу Фішера ( $F(P_1, v_1, v_2)$ - розподіл)

$v_1 \rightarrow$ $v_2 \downarrow$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	$\infty$
<b><math>P_1 = 95\%</math></b>																
1	161.5	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9	243.9	246.0	248.0	249.1	250.1	254.3
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.39	19.4	19.41	19.43	19.45	19.45	19.46	19.50
3	10.13	9.552	9.277	9.117	9.014	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786	8.745	8.703	8.660	8.639	8.617	8.527
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999	5.964	5.912	5.858	5.803	5.774	5.746	5.628
5	6.608	5.786	5.410	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.773	4.735	4.678	4.619	4.558	4.527	4.496	4.365
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.099	4.060	4.000	3.938	3.874	3.842	3.808	3.669
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.677	3.637	3.575	3.511	3.445	3.411	3.376	3.230
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.688	3.581	3.501	3.438	3.388	3.347	3.284	3.218	3.150	3.115	3.079	2.928
9	5.117	4.257	3.827	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179	3.137	3.073	3.006	2.937	2.901	2.864	2.707
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.136	3.072	3.020	2.978	2.913	2.845	2.774	2.737	2.700	2.538
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.796	2.753	2.687	2.617	2.544	2.506	2.466	2.296
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.588	2.544	2.475	2.403	2.328	2.288	2.247	2.066
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.393	2.348	2.278	2.203	2.124	2.083	2.039	1.843
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282	2.236	2.165	2.089	2.007	1.964	1.919	1.711
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211	2.165	2.092	2.015	1.932	1.887	1.841	1.622
50	4.034	3.183	2.790	2.557	2.400	2.286	2.208	2.130	2.082	2.026	1.952	1.871	1.784	1.747	1.697	1.438
$\infty$	3.841	2.996	2.605	2.372	2.214	2.099	2.010	1.938	1.880	1.831	1.752	1.666	1.571	1.517	1.459	1.000
<b><math>P_1 = 99\%</math></b>																
1	4052	5000	5403	5625	5764	5859	5928	5981	6023	6056	6106	6157	6209	6235	6261	6366
2	98.50	99.00	99.17	99.25	99.30	99.33	99.36	99.37	99.39	99.40	99.42	99.43	99.45	99.46	99.47	99.50
3	34.12	30.82	29.46	28.71	28.24	27.91	27.67	27.49	27.35	27.23	27.05	26.87	26.69	26.60	26.51	26.13
4	21.20	18.00	16.69	15.98	15.52	15.21	14.98	14.80	14.66	14.55	14.37	14.20	14.02	13.93	13.84	13.46
5	16.26	13.27	12.06	11.39	10.97	10.67	10.46	10.29	10.16	10.05	9.888	9.722	9.553	9.467	9.379	9.020
6	13.75	10.93	9.780	9.148	8.746	8.466	8.260	8.102	7.976	7.874	7.718	7.559	7.396	7.313	7.229	6.880
7	12.25	9.547	8.451	7.847	7.460	7.191	6.993	6.840	6.719	6.620	6.469	6.314	6.155	6.074	5.992	5.650
8	11.26	8.649	7.591	7.006	6.632	6.371	6.178	6.029	5.911	5.814	5.667	5.515	5.359	5.279	5.198	4.859
9	10.56	8.022	6.992	6.422	6.057	5.802	5.613	5.467	5.351	5.257	5.111	4.962	4.808	4.729	4.649	4.311
10	10.04	7.559	6.552	5.994	5.636	5.386	5.200	5.057	4.942	4.849	4.706	4.558	4.405	4.327	4.247	3.909
12	9.330	6.927	5.953	5.412	5.064	4.821	4.640	4.499	4.388	4.296	4.155	4.010	3.858	3.781	3.701	3.361
15	8.683	6.359	5.417	4.893	4.556	4.318	4.142	4.004	3.895	3.805	3.666	3.522	3.372	3.294	3.214	2.868
20	8.096	5.849	4.938	4.431	4.103	3.871	3.699	3.564	3.457	3.368	3.231	3.088	2.938	2.859	2.779	2.421
25	7.770	5.568	4.675	4.177	3.855	3.627	3.457	3.324	3.217	3.129	2.993	2.850	2.699	2.620	2.538	2.169
30	7.562	5.390	4.510	4.018	3.699	3.473	3.305	3.173	3.067	2.979	2.843	2.700	2.549	2.469	2.386	2.006
50	7.171	5.057	4.199	3.720	3.408	3.186	3.038	2.890	2.803	2.698	2.536	2.419	2.265	2.202	2.116	1.683
$\infty$	6.635	4.605	3.782	3.319	3.017	2.802	2.639	2.511	2.407	2.321	2.185	2.039	1.878	1.791	1.696	1.000

$P_1$  — імовірність того, що оцінюване значення  $F$  не перевищує табличне. Це оцінюване значення розглядається як значуще ( $P_1 = 95\%$ ) або високозначуще ( $P_1 = 99\%$ ).

Відсоткові точки вибіркового коефіцієнта кореляції  $r$

	Імовірність $P_1$ або $P_2$					
$P_1 \rightarrow$	95 %	97.5 %	99 %	99.5 %	99.75 %	99.95 %
$P_2 \rightarrow$	90 %	95 %	98 %	99 %	99.5 %	99.9 %
Число ступенів свободи $\nu$ ↓	Значення $R(P, \nu)$					
1	0.9877	0.99692	0.999507	0.999877	0.999969	0.999999
2	0.900	0.9500	0.9800	0.99000	0.99500	0.999000
3	0.805	0.878	0.9343	0.9587	0.9740	0.99114
4	0.729	0.811	0.882	0.9172	0.9417	0.9741
5	0.669	0.754	0.833	0.875	0.9056	0.9509
6	0.621	0.707	0.789	0.834	0.870	0.9249
7	0.582	0.666	0.750	0.798	0.836	0.898
8	0.549	0.632	0.715	0.765	0.805	0.872
9	0.521	0.602	0.685	0.735	0.776	0.847
10	0.497	0.576	0.658	0.708	0.750	0.823
11	0.476	0.553	0.634	0.684	0.726	0.801
12	0.457	0.532	0.612	0.661	0.703	0.780
13	0.441	0.514	0.592	0.641	0.683	0.760
14	0.426	0.497	0.574	0.623	0.664	0.742
15	0.412	0.482	0.558	0.606	0.647	0.725
16	0.400	0.468	0.543	0.590	0.631	0.708
17	0.389	0.456	0.529	0.575	0.616	0.693
18	0.378	0.444	0.516	0.561	0.602	0.679
19	0.369	0.433	0.503	0.549	0.589	0.665
20	0.360	0.423	0.492	0.537	0.576	0.652
25	0.323	0.381	0.445	0.487	0.524	0.597
30	0.296	0.349	0.409	0.449	0.484	0.554
35	0.275	0.325	0.381	0.418	0.452	0.519
40	0.257	0.304	0.358	0.393	0.425	0.490
45	0.243	0.288	0.338	0.372	0.403	0.465
50	0.231	0.273	0.322	0.354	0.384	0.443
60	0.211	0.250	0.295	0.325	0.352	0.408
70	0.195	0.232	0.274	0.302	0.327	0.380
80	0.183	0.217	0.257	0.283	0.307	0.357
90	0.173	0.205	0.242	0.267	0.290	0.338
100	0.164	0.195	0.230	0.254	0.276	0.321

$P_1$  — імовірність того, що  $r < R$  або  $-R < r$  (однобічний критерій),

$P_2$  — імовірність того, що коефіцієнт кореляції  $r$  знаходиться в інтервалі  $-R < r < R$  (двобічний критерій)

Вибірковий коефіцієнт кореляції  $r$  значущо (з надійністю  $P_1$  або  $P_2$ ) відрізняється від нуля, якщо його абсолютна величина  $|r|$  перевищує табличне значення  $R(P, \nu)$

## 5.4. ЗАЛИШКОВІ КІЛЬКОСТІ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ

### Регламентация вмісту залишкових розчинників у субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах

Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) ухвалила Настанову з регламентації залишкових кількостей органічних розчинників (далі — "залишкові розчинники"), що установлює межі вмісту розчинників, які можуть залишатися в субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах внаслідок виробничого процесу. Дана настанова не поширюється на лікарські засоби, що вже надійшли на ринок. Фармакопея, однак, застосовує принципи, наведені у даному керівництві, до всіх субстанцій, допоміжних речовин і готових лікарських засобів, незалежно від того, є вони чи ні суб'єктом статей Фармакопеї. Усі субстанції та готові лікарські засоби мають перевірятися на вміст тих розчинників, які можуть бути присутніми в них.

Якщо нормовані межі відповідають межах, приведеним нижче в даній статті, випробування на залишкові кількості органічних розчинників звичайно не згадується в окремих монографіях тому, що використовувані розчинники не можуть бути різними у різних виробників. У такому разі вимоги даної статті реалізуються за допомогою вимог загальної статті "Субстанції для фармацевтичного застосування". Компетентні уповноважені органи мають бути проінформовані про розчинники, використовувані у виробничому процесі. Ця інформація також має наводитися в досьє, що подається для одержання Сертифіката відповідності монографії Фармакопеї, і зазначатися у цьому Сертифікаті.

Якщо використовуються розчинники лише класу 3, для контролю їх вмісту можна застосовувати випробування на втрату в масі при висушуванні або специфічне визначення розчинників. Якщо для розчинників класу 3 обґрунтовані та дозволені межі вмісту більше 0.5 %, специфічне визначення розчинників є обов'язковим.

Для контролю залишкових розчинників класу 1 або 2 (або класу 3 з межею концентрації більше 0.5 %) слід використовувати, по можливості, методику, наведену в загальній статті 2.4.24. В іншому разі слід застосовувати підходу валідовану методику.

Якщо проводиться кількісне визначення залишкових розчинників, одержаний результат беруть до уваги при розрахунку кількісного вмісту субстанції у тому разі, коли не проводиться випробування "Втрата в масі при висушуванні".

## ДОМІШКИ: КЕРІВНИЦТВО З РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ (CPMP/ICH/283/95)

### 1. ВСТУП

### 2. ГАЛУЗЬ ЗАСТОСУВАННЯ НАСТАНОВИ

### 3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

3.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ ЗА СТУПЕНЕМ РИЗИКУ

3.2. МЕТОДИ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ДІЇ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

3.3. ПІДХОДИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ВМІСТУ РОЗЧИННИКІВ КЛАСУ 2

3.4. АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИКИ ТА ВИПРОБУВАННЯ

3.5. ПОДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ВМІСТ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

### 4. МЕЖІ ВМІСТУ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

4.1. РОЗЧИННИКИ, ВИКОРИСТАННЯ ЯКИХ СЛІД УНИКАТИ

4.2. РОЗЧИННИКИ, ВМІСТ ЯКИХ СЛІД ОБМЕЖУВАТИ

4.3. МАЛОТОКСИЧНІ РОЗЧИННИКИ

4.4. РОЗЧИННИКИ, ДЛЯ ЯКИХ ВІДСУТНІ НЕОБХІДНІ ДАНІ З ТОКСИЧНОСТІ

### ГЛОСАРІЙ

ДОДАТОК 1. РОЗЧИННИКИ, ВКЛЮЧЕНІ ДО НАСТАНОВИ

ДОДАТОК 2. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ

A2.1: ВИМОГИ ЩОДО МЕЖ ВМІСТУ ЛЕТКИХ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ

A2.2: ЗАЛИШКОВІ РОЗЧИННИКИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

ДОДАТОК 3. МЕТОДИ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ДІЇ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

### 1. ВСТУП

Метою даного керівництва є рекомендація прийнятих для безпеки хворого меж вмісту залишкових розчинників у лікарських засобах. У керівництві рекомендується використання менш токсичних розчинників і описуються токсикологічно обґрунтовані межі вмісту деяких із них.



## 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

Залишкові розчинники у лікарських засобах визначаються у даному керівництві як леткі органічні речовини, які використовуються або утворюються при виробництві субстанцій, допоміжних речовин або готових лікарських засобів. Ці розчинники повністю не видаляються при застосовуваному технологічному процесі. Вибір підходячого розчинника для синтезу субстанції може збільшити її вихід або зумовити такі характеристики, як кристалічна форма, чистота та розчинність. Тому розчинник іноді може бути критичним параметром у процесі синтезу. Дане керівництво не поширюється на розчинники, використовувани як допоміжні речовини або такі, що входять до складу сольватів. Проте вміст розчинників у таких препаратах має обґрунтовуватися та визначатися.

Оскільки залишкові розчинники не мають терапевтичної дії, адекватної дії лікарського засобу, вони мають видалятися до такої міри, щоб задовольняти вимоги специфікацій, належної виробничої практики (GMP) або інші вимоги до якості. Лікарські засоби мають містити ті рівні залишкових розчинників, які підтверджені даними з безпеки. Слід уникати використання у виробництві субстанцій, допоміжних речовин і готових лікарських засобів деяких розчинників, що мають високу токсичність (клас 1, Табл.1), якщо їх застосування не може бути достатньо обґрунтованим із точки зору оцінки "ризик-користь". Вміст деяких розчинників, що мають меншу токсичність (клас 2, Табл. 2), має обмежуватися, щоб виключити потенційні побічні ефекти. Якщо це можливо практично, мають використовуватися менш токсичні розчинники (клас 3, Табл.3). Повний перелік розчинників, включених до даного керівництва, наведений у Додатку 1. Цей перелік не є вичерпним, він може доповнюватися іншими використовуваними розчинниками. Рекомендовані межі вмісту залишкових розчинників класів 1 і 2, а також класифікація розчинників можуть змінюватися у міру надходження нових даних щодо їх безпеки. Обґрунтування безпеки застосування на ринку нового лікарського засобу, що містить новий розчинник, відсутній у переліку розчинників (Додаток 1), може ґрунтуватися на концепціях цієї настанови або на концепціях кваліфікації домішок, викладених у настановах для субстанцій (Q3A, Домішки у нових лікарських субстанціях) або для готових лікарських засобів (Q3B, Домішки у нових лікарських препаратах), або на концепціях, викладених у всіх трьох настановах.

## 2. ГАЛУЗЬ ЗАСТОСУВАННЯ КЕРІВНИЦТВА

Галузю застосування даного керівництва є залишкові розчинники у субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах. Якщо процес виробництва або очищення може спричинити присутність таких розчинників, їх вміст слід контролювати. Необхідним є проведення випробувань лише для тих розчинників, які використовуються або утворюються у процесі виробництва або очищення субстанцій, допоміжних речовин або готових лікарських засобів. Для розрахунку меж вмісту залишкових розчинників можливе як проведення випробування безпосередньо лікарського засобу, так і застосування накопичуваль-

ного методу, заснованого на інформації про межі вмісту залишкових розчинників у вихідних інгредієнтах, використаних для одержання даного лікарського засобу. Якщо розраховані межі вмісту дорівнюють або нижчі за значення, рекомендовані даним керівництвом, не потрібні ніякі випробування лікарського засобу на вміст залишкових розчинників. Якщо розраховані межі вмісту перевищують рекомендовані, слід установити, чи спричиняє процес одержання препарату зниження концентрації відповідного розчинника до прийнятної величини. Лікарський засіб має також перевірятися на вміст того розчинника, який використовується у процесі його виробництва.

Дане керівництво не застосовується до нових субстанцій, допоміжних речовин або готових лікарських засобів, використовуваних на стадії проведення клінічних випробувань, а також до тих лікарських засобів, що вже надійшли на ринок.

Дане керівництво застосовне до всіх дозованих форм і способів їх застосування. Більш високі межі вмісту залишкових розчинників можуть бути обґрунтовані лише за короткострокового (30 діб і менше) або місцевого застосування. Обґрунтування цих меж має проводитися для кожного конкретного випадку.

Додаткову інформацію див. у Додатку 2.

## 3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

### 3.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ ЗА СТУПЕНЕМ РИЗИКУ

Для опису меж дії токсичних речовин Міжнародною програмою хімічної безпеки (IPCS) використовується термін "припустиме добове споживання", а Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та іншими національними та міжнародними органами і організаціями охорони здоров'я використовується термін "прийнятне добове споживання". Щоб уникнути плутанини у схожих за визначенням, але різних за значенням поняттях, у даному керівництві вводиться новий термін — "дозволена добова дія" (ДДД) - фармацевтично обґрунтоване споживання залишкових розчинників.

Залишкові розчинники, описані у даному керівництві, наведені у Додатку 1 із зазначенням загальноприйнятих назв і структурних формул.

За їх можливою загрозою здоров'ю людини вони класифіковані та розділені на три класи.

*Розчинники класу 1.* Розчинники, використання яких слід уникати.

Це розчинники з відомою канцерогенною активністю до організму людини, розчинники з передбачуваною канцерогенною активністю і розчинники, що являють небезпеку для навколишнього середовища.

*Розчинники класу 2.* Розчинники, використання яких слід обмежувати.

Це розчинники з негенотоксичною канцерогенною активністю до організму тварин або розчинники, які

можуть викликати інші необоротні ефекти, такі як нейротоксичність або тератогенність.

До цього класу належать також розчинники, відносно яких є припущення про інші виражені, але оборотні види токсичності.

*Розчинники класу 3. Малотоксичні розчинники.*

Це розчинники з низьким токсичним потенціалом до організму людини. Для них не вимагається установлення меж дії, обґрунтованих інформацією про ризик для здоров'я людини. Клас 3 розчинників має значення ДДД, що становить 50 мг/д та більше.

3.2. МЕТОДИ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ДІЇ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

Метод, використаний для установлення дозволеної добової дії залишкових розчинників, поданий у Додатку 3<sup>(1)</sup>.

3.3. ПІДХОДИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ВМІСТУ РОЗЧИННИКІВ КЛАСУ 2

Для установлення меж вмісту розчинників класу 2 можуть бути використані два підходи.

**Підхід 1.** Використання меж концентрацій (у ppm), наведених у Табл. 2, які були обчислені за формулою (1), припускаючи, що призначається доза лікарського засобу становить 10 г/д.

$$\text{Концентрація (ppm)} = \frac{1000 \cdot \text{ДДД}}{\text{доза}},$$

де:  
 ДДД — дозволена добова дія, у міліграмах на добу;  
 доза — добова доза лікарського засобу, у грамах на добу.

Ці межі концентрації залишкових розчинників вважаються прийнятними для всіх субстанцій, допоміжних речовин і готових лікарських засобів. Тому даний підхід може застосовуватися, коли призначається добова доза невідома або обмежена. Якщо вміст органічних розчинників в усіх допоміжних речовинах і субстанціях, що входять до складу готового лікарського засобу, відповідає значенням меж концентрації, наведеним у Табл. 2, ці компоненти лікарського засобу можуть використовуватися у будь-яких співвідношеннях. Якщо призначається добова доза лікарського засобу не перевищує 10 г, не вимагаються ніякі додаткові обчислення. Для лікарських засобів, добова доза яких перевищує 10 г, слід використовувати підхід 2.

**Підхід 2.** Не є необхідним, щоб вміст органічних розчинників у кожному компоненті готового лікарського засобу відповідав межам концентрацій, наведеним для підходу 1. Для обчислення меж концентрацій залиш-

кового розчинника у лікарському засобі за формулою (1) можуть бути використані значення ДДД (мг/д), наведені у Табл. 2, і відома добова доза лікарського засобу. Такі межі вважаються прийнятними за умови, що було показано, що вміст розчинника знижений до мінімуму, який практично досягається. Межі мають бути реальними щодо аналітичної точності, можливостей виробництва, прийнятних змін у виробничому процесі та мають відповідати сучасним стандартам виробництва.

Підхід 2 полягає у підсумовуванні кількостей залишкового розчинника, присутнього в кожному з компонентів готового лікарського засобу. Сума цих значень, розрахована на добу, має бути менше ДДД.

Розглянемо приклад використання підходів 1 і 2 для розрахунку меж вмісту залишкового ацетонітрилу в лікарському засобі. Дозволена добова дія ацетонітрилу становить 4.1 мг/д. При розрахунках з використанням підходу 1 одержуємо значення меж концентрації, що дорівнює 410 ppm. Максимальна призначається добова доза лікарського препарату становить 5.0 г. Даний препарат містить дві допоміжні речовини. Склад готового лікарського засобу та розрахована межа концентрації залишкового ацетонітрилу наведені в таблиці.

Компонент	Вміст у препараті (г)	Межа концентрації ацетонітрилу (ppm)	Добова дія (мг)
Активна субстанція	0.3	800	0.24
Допоміжна речовина 1	0.9	400	0.36
Допоміжна речовина 2	3.8	800	3.04
Готовий лікарський засіб	5.0	728	3.64

Вміст органічного розчинника у допоміжній речовині 1 відповідає межі, установленій із використанням підходу 1, але субстанція, допоміжна речовина 2 і готовий лікарський засіб за вмістом залишкового ацетонітрилу, у цілому, не відповідають межі, установленій із використанням підходу 1. Проте вміст залишкового ацетонітрилу в готовому лікарському засобі відповідає межі дії 4.1 мг/д, установленій із використанням підходу 2, і, таким чином, відповідає рекомендаціям даного керівництва.

Розглянемо інший приклад для ацетонітрилу як залишкового розчинника. Максимальна призначається добова доза лікарського препарату становить 5.0 г, і він містить дві допоміжні речовини. Склад готового лікарського засобу та розрахована межа концентрації залишкового ацетонітрилу наведені в таблиці.

(1) Стислий виклад даних із токсичності, які були використані для установлення меж дії, опубліковані в Pharmeuropa.-1997.- Vol. 9, No. 1. Supplement.

## 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

Компонент	Вміст у препараті (г)	Межа концентрації ацетонітрилу (ppm)	Добова дія (мг)
Активна субстанція	0.3	800	0.24
Допоміжна речовина 1	0.9	2000	1.80
Допоміжна речовина 2	3.8	800	3.04
Готовий лікарський засіб	5.0	1016	5.08

Як видно, вміст залишкового ацетонітрилу в лікарському засобі не відповідає межам, установленим з використанням підходу 1 і підходу 2. Виробник може з'ясувати, чи знижується концентрація залишкового ацетонітрилу у процесі виробництва даного лікарського засобу. Якщо концентрація залишкового ацетонітрилу не знижується у процесі виробництва до дозволеної межі, виробник готового лікарського засобу повинен вдатися до інших заходів для зниження концентрації залишкового ацетонітрилу. Якщо всі ці заходи не дозволяють знизити межу вмісту залишкового розчинника, у виняткових випадках виробник може подати стислий виклад дій, здійснених із метою зниження концентрації розчинника до вимог даного керівництва, і надати результати аналізу "ризик-користь" із метою одержання дозволу на використання препарату з більш високим вмістом залишкового розчинника.

### 3.4. АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИКИ ТА ВИПРОБУВАННЯ

Для визначення залишкових розчинників звичайно використовують хроматографічні методи, наприклад, газову хроматографію. Для визначення вмісту залишкових розчинників можуть використовуватися будь-які підходящі методики, описані у Фармакопеях. У протилежному разі виробник вільний у виборі найбільш підходящої валідованої аналітичної методики для конкретного застосування. Якщо присутні лише розчинники класу 3, можливе використання неспецифічного методу, наприклад, визначення втрати в масі при висушуванні.

Валідація методик контролю залишкових розчинників має відповідати настановам ІСН "Валідація аналітичних методик" і "Валідація аналітичних методик. Додаток"(2).

### 3.5. ПОДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ВМІСТ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

Виробникам лікарських засобів необхідна певна інформація про вміст залишкових розчинників у допоміжних речовинах або субстанціях, щоб визначити, чи відповідають вони вимогам даного керівництва. Нижче наведені приклади інформації, яка може нада-

ватися виробникові лікарського засобу постачальниками субстанцій або допоміжних речовин. Можливий вибір найбільш підходящого варіанта:

- присутність лише розчинників класу 3. Втрата в масі при висушуванні становить менше 0.5 %;
- присутність лише розчинників класу 2. Вміст зазначених розчинників задовольняє межі, установлені з використанням підходу 1 (мають бути названі розчинники х,у, ...);
- присутність лише розчинників класів 2 і 3. Вміст розчинників класу 2 задовольняє вимоги підходу 1, а вміст залишкових розчинників класу 3 нижче 0.5 %.

Якщо можлива присутність розчинників класу 1, вони мають бути ідентифіковані та кількісно визначені.

Висновок про можливу присутність розчинників класу 1 роблять, якщо вони були використані на кінцевій стадії виробництва або на більш ранніх стадіях виробництва і не були видалені послідовно за допомогою валідованих процесів.

Якщо вміст розчинників класу 2 відповідає вимогам підходу 1, а вміст розчинників класу 3 перевищує 0.5 %, вони мають бути ідентифіковані та кількісно визначені.

## 4. МЕЖІ ВМІСТУ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

### 4.1. РОЗЧИННИКИ, ВИКОРИСТАННЯ ЯКИХ СЛІД УНИКАТИ

Розчинники класу 1 не мають використовуватися у виробництві субстанцій, допоміжних речовин і готових лікарських засобів через їх неприйнятну токсичність або шкідливу дію на навколишнє середовище. Проте, якщо неможливо уникнути їх використання при виробництві лікарського засобу, який має дуже виражений терапевтичний ефект, вміст цих розчинників має обмежуватися відповідно до вимог Табл.1, якщо немає інших зазначень в окремій статті. 1,1,1-Трихлоретан включений до Табл.1, оскільки він являє небезпеку для навколишнього середовища. Установлена для нього межа вмісту 1500 ppm заснована на огляді даних із безпеки.

Таблиця 1

*Розчинники класу 1, використання яких у виробництві лікарських засобів слід уникати*

Розчинник	Межа концентрації <sup>3</sup> (ppm)	Характеристика
Бензол	2	Канцерогенний
Чотиріхлористий вуглець	4	Токсичний і небезпечний для навколишнього середовища
1,2-Дихлоретан	5	Токсичний
1,1-Дихлоретан	8	Токсичний
1,1,1-Трихлоретан	1500	Небезпечний для навколишнього середовища

(2) Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України. - І вид. - Харків: РІРЕГ. - 2001. С.58-67.

(3) Межі концентрацій залишкових розчинників у субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських засобах.

4.2. РОЗЧИННИКИ, ВМІСТ ЯКИХ СЛІД ОБМЕЖУВАТИ

Вміст розчинників, наведених у Табл. 2, має бути обмежений у лікарських засобах через їх токсичність. Величини ДДД в таблиці округлені з точністю до 0.1 мг/д, а значення концентрацій — із точністю до 10 ppm. Установлені значення не пов'язані з необхідною точністю випробування. Точність має визначатися як частина валідації методики.

Таблиця 2

Регламентация розчинників класу 2 в лікарських засобах

Розчинник	ДДД (мг/д)	Межа концентрації (ppm)
Ацетонітрил	4.1	410
Гексан	2.9	290
N, N-Диметилацетамід	10.9	1090
N, N-Диметилформаїд	8.8	880
1,2-Диметоксіетан	1.0	100
1,4-Діоксан	3.8	380
Дихлорметан	6.0	600
1,2-Дихлоретен	18.7	1870
Етиленгліколь	6.2	620
2-Етоксіетанол	1.6	160
Ксилол*	21.7	2170
Метанол	30.0	3000
Метилбутилкетон	0.5	50
N-Метилпіролідон	5.3	530
Метилциклогексан	11.8	1180
2-Метоксіетанол	0.5	50
Нітрометан	0.5	50
Піридин	2.0	200
Сульфолан	1.6	160
Тетрагідрофуран	7.2	720
Тетралін	1.0	100
Толуол	8.9	890
1,1,2-Трихлоретен	0.8	80
Формаїд	2.2	220
Хлорбензол	3.6	360
Хлороформ	0.6	60
Циклогексан	38.8	3880

(\*) — звичайно містить 60 % m-ксилолу, 14 % n-ксилолу, 9 % o-ксилолу та 17 % етилбензолу.

4.3. МАЛОТОКСИЧНІ РОЗЧИННИКИ

Розчинники класу 3 (Табл. 3) можуть розглядатися як такі, що мають меншу токсичність і менший ризик для здоров'я людини. Клас 3 не включає розчинників, відомих як шкідливі для здоров'я людини за меж їх вмісту, що звичайно допускаються у лікарських засобах. Проте довгострокові випробування токсичності або канцерогенності для багатьох розчинників класу 3 відсутні. Наявні дані показують, що вони менш ток-

сичні у гострих і короткострокових випробуваннях і дають негативний результат у генотоксичних випробуваннях. Вважається, що добова дія цих залишкових розчинників 50 мг/д і менше (що відповідає 5000 ppm або 0.5 % при визначенні межі концентрації з використанням підходу 1) є прийнятною без обґрунтування. Більш високі концентрації можуть бути також припустимими за умови, що вони визначаються можливостями виробництва та відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП).

Таблиця 3

Розчинники класу 3, вміст яких має обмежуватися вимогами НВП та іншими вимогами щодо якості

Розчинник	
Анізол	Ізопропілацетат
Ацетон	Кумол
1-Бутанол	Метилацетат
2-Бутанол	3-Метил-1-бутанол
Бутилацетат	Метилізобутилкетон
трет-Бутилметиловий ефір	2-Метил-1-пропанол
	Метилетилкетон
Гептан	Мурашина кислота
Диметилсульфоксид	Пентан
Етанол	1-Пентанол
Етилацетат	1-Пропанол
Етиловий ефір	2-Пропанол
Етилформаїт	Пропілацетат
Ізобутилацетат	Оцтова кислота

4.4. РОЗЧИННИКИ, ДЛЯ ЯКИХ ВІДСУТНІ НЕОБХІДНІ ДАНІ З ТОКСИЧНОСТІ

Такі розчинники (Табл. 4) можуть також являти інтерес для виробників субстанцій, допоміжних речовин або готових лікарських засобів. Проте для них немає необхідних токсикологічних даних, якими можна обґрунтувати ДДД. Виробники повинні самі подавати обґрунтування меж вмісту цих залишкових розчинників у лікарських засобах.

Таблиця 4

Розчинники, для яких відсутні необхідні дані з токсичності

Розчинник	
1,1-Диметоксиметан	Метилізопропілкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагідрофуран
1,1-Діетоксипропан	Петролейний ефір
Діізопропіловий ефір	Трихлороцтова кислота
Ізооктан	Трифтороцтова кислота

## 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

### ГЛОСАРІЙ

*Генотоксичні канцерогени* — канцерогени, що спричиняють рак шляхом впливу на гени та хромосоми.

*Мінімальний рівень, за якого ефект спостерігається (MPCE)* — мінімальна доза речовини у випробуванні або групі випробувань, яка дає вірогідне збільшення частоти або виразності будь-якого біологічного ефекту в організмі людей або тварин, які беруть участь у випробуванні.

*Коригувальний коефіцієнт* — коефіцієнт, визначуваний обґрунтованим висновком токсиколога та застосований для екстраполяції даних із безпеки, одержаних при випробуванні на тваринах, на людину.

*Нейротоксичність* — здатність речовини спричинювати побічні ефекти з боку нервової системи.

*Рівень, за якого ефект не спостерігається (PNCE)* — максимальна доза речовини, яка не дає вірогідного

збільшення частоти або виразності будь-якого біологічного ефекту в організмі людей або тварин, що беруть участь у випробуванні.

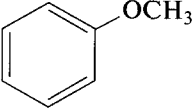
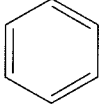
*Дозволена добова дія (ДДД)* — максимально припустиме споживання на добу залишкових розчинників в лікарському засобі.

*Оборотна токсичність* — спричинюваний речовиною шкідливий ефект, який зникає після припинення дії даної речовини.

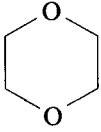
*Речовини з передбачуваною канцерогенною активністю до організму людини* — речовини, для яких немає епідеміологічних доказів канцерогенезу, але є позитивні дані з генотоксичності й очевидні докази канцерогенезу на гризунах.

*Тератогенність* — властивість спричинювати структурні пороки розвитку ембріона під час прийому речовини в період вагітності.

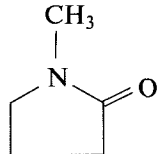
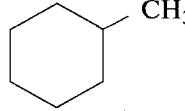
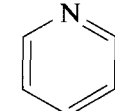
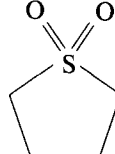
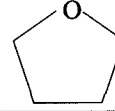
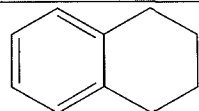
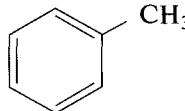
### ДОДАТОК 1. РОЗЧИННИКИ, ВКЛЮЧЕНІ ДО КЕРІВНИЦТВА

Назва розчинника	Інші назви розчинника	Структурна формула	Клас
Анізол	Метоксибензол		3
Ацетон	2-Пропанон Пропан-2-он	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	3
Ацетонітрил		CH <sub>3</sub> CN	2
Бензол			1
1-Бутанол	<i>n</i> -Бутиловий спирт Бутан-1-ол	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	3
2-Бутанол	<i>втор</i> -Бутиловий спирт Бутан-2-ол	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	3
Бутилацетат	Бутиловий ефір оцтової кислоти	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	3
<i>трет</i> -Бутилметиловий ефір	2-Метокси-2-метилпропан	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	3
Гексан	<i>n</i> -Гексан	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	2
Гептан	<i>n</i> -Гептан	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	3
<i>N,N</i> -Диметил-ацетамід	ДМА	CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
Диметилсульфоксид	Метилсульфінілметан Метилсульфоксид ДМСО	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3
<i>N,N</i> -Диметил-формаїд	ДМФ	HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
1,2-Диметоксіетан	Диметиловий ефір етиленгліколю Диметилцелозольв	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2

5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

Назва розчинника	Інші назви розчинника	Структурна формула	Клас
1,4 - Діоксан	<i>n</i> -Діоксан 1,4-Діоксан		2
Дихлорметан	Метиленхлорид	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2
1,2-Дихлоретан	<i>сис</i> - Дихлоретан Етилендихлорид Етиленхлорид	CH <sub>2</sub> ClCH <sub>2</sub> Cl	1
1,1-Дихлоретен	1,1-Дихлоретилен Вінліденхлорид	H <sub>2</sub> C=CCl <sub>2</sub>	1
1,2-Дихлоретен	1,2-Дихлоретилен Ацетилендихлорид	ClCH=CHCl	2
Діетиловий ефір	Етоксіетан 1,1'-Оксибісетан	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3
Етанол	Етиловий спирт	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	3
Етилацетат	Етиловий ефір оцтової кислоти	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3
Етиленгліколь	1,2-Дигідроксіетан 1,2-Етандіол	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2
Етилформіат	Етиловий ефір мурашиної кислоти	HCOOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3
2-Етоксіетанол	Целозольв	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2
Ізобутилацетат	Ізобутиловий ефір оцтової кислоти	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
Ізопропілацетат	Ізопропіловий ефір оцтової кислоти	CH <sub>3</sub> COOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
Ксилол*	Диметилбензол		2
Кумол	Ізопропілбензол (1-Метилетил) бензол		3
Метанол	Метиловий спирт	CH <sub>3</sub> OH	2
Метилацетат	Метиловий ефір оцтової кислоти	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	3
3-Метил-1-бутанол	Ізоаміловий спирт Ізопентиловий спирт 3-Метилбутан-1-ол	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3
Метилбутилкетон	2-Гексанон Гексан-2-он	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	2
Метилізобутил-кетон	4-Метилпентан-2-он 4-Метил-2-пентанон МІБК	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3

**5.4. Залишкові кількості органічних розчинників**

Назва розчинника	Інші назви розчинника	Структурна формула	Клас
2-Метил-1-пропанол	Ізобутиловий спирт 2-Метилпропан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	3
<i>N</i> -Метилпіролідон	1-Метилпіролідин-2-он 1-метил-2-піролідинон		2
Метилциклогексан	Циклогексилметан		2
Метилетилкетон	2-Бутанон МЕК Бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	3
2-Метоксіетанол	Метилцелозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
Мурашина кислота		$\text{HCOOH}$	3
Нітрометан		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	2
Пентан	<i>n</i> -Пентан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3
1-Пентанол	Аміловий спирт Пентан-1-ол Пентиловий спирт	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	3
Піридин			2
1-Пропанол	Пропан-1-ол Пропіловий спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3
2-Пропанол	Пропан-2-ол Ізопропіловий спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	3
Пропілацетат	Пропіловий ефір оцтової кислоти	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3
Сульфолан	Тетрагідротіофен-1,1-діоксид		2
Тетрагідрофуран	Тетраметиленоксид Оксациклопентан		3
Тетралін	1,2,3,4-Тетрагідронафталін		2
Толуол	Метилбензол		2
1,1,1-Трихлоретан	Метилхлороформ	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	1
1,1,2-Трихлоретен	Трихлоретен	$\text{HCCl}=\text{CCl}_2$	2

Назва розчинника	Інші назви розчинника	Структурна формула	Клас
Оцтова кислота	Етанова кислота	CH <sub>3</sub> COOH	3
Формаїд	Метанаїд	HCONH <sub>2</sub>	2
Хлорбензол			2
Хлороформ	Трихлорметан	CHCl <sub>3</sub>	2
Циклогексан	Гексаметилен		2
Чотирихлористий вуглець	Тетрахлорметан	CCl <sub>4</sub>	1

(\*) — звичайно містить 60 % *m*-ксилолу, 14 % *p*-ксилолу, 9 % *o*-ксилолу та 17 % етилбензолу.

## ДОДАТОК 2. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ

### A2.1. ВИМОГИ ШОДО МЕЖ ВМІСТУ ЛЕТКИХ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Деякі леткі органічні розчинники, часто використовуювані у виробництві лікарських засобів, внесені як токсичні речовини до переліку монографії "Критерії стану навколишнього середовища" (ЕНС) і до "Інформаційної системи сукупного ризику" (IRIS). До завдань таких організацій, як Міжнародна програма хімічної безпеки (IPCS), Управління з охорони навколишнього середовища Сполучених Штатів (US EPA) та Управління з харчових продуктів та лікарських засобів Сполучених Штатів (US FDA), входить визначення меж дії хімічних речовин. Метою цих організацій є захист здоров'я людини та навколишнього середовища від можливого шкідливого впливу хімічних речовин у разі їхньої довгострокової дії. Методи оцінки безпечних меж дії хімічних речовин звичайно засновані на довгострокових випробуваннях. Якщо результати таких випробувань недоступні, можуть використовуватися результати більш короткострокових випробувань із модифікацією підходу, наприклад, використання більш високих коригувальних коефіцієнтів. Підхід, наведений у даному розділі, належить переважно до довгострокової дії та впливу протягом життя на основну частину населення таких факторів навколишнього середовища, як повітря, їжа, питна вода та ін.

### A 2.2. ЗАЛИШКОВІ РОЗЧИННИКИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Межі дії залишкових розчинників у даному керівництві встановлювалися на основі методології та даних із токсичності, наведених у документах ЕНС та IRIS. Проте при встановленні меж дії слід було зробити такі припущення про залишкові розчинники, використовувані у виробництві лікарських засобів:

- 1) Пацієнти (не основна частина населення) використовують лікарські засоби для лікування захворювань або для профілактики з метою запобігання інфекцій або захворювань.
- 2) Припущення про дію на пацієнтів протягом життя не є необхідним для більшості лікарських засобів, але може виявитися корисним як робоча гіпотеза для зниження ризику для здоров'я людини.
- 3) Залишкові розчинники є неминучими компонентами у фармацевтичному виробництві та звичайно є частиною лікарських засобів.
- 4) Вміст залишкових розчинників не має перевищувати рекомендовані межі, крім виняткових випадків.
- 5) Дані токсикологічних досліджень, використовувані для визначення припустимих концентрацій залишкових розчинників, мають бути одержані з використанням відповідних документів, описаних, наприклад, в Організації з економічного співробітництва та розвитку (OECD) та Червоній Книзі FDA.

## ДОДАТОК 3. МЕТОДИ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ДІЇ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

Для оцінки ризику канцерогенних розчинників класу 1 підходить метод Гейлора-Коделя<sup>(4)</sup>. Лише за наявності надійних даних щодо канцерогенності для встановлення меж дії залишкових розчинників слід використовувати екстраполяцію за допомогою математичних моделей. Межі дії для розчинників класу 1 можуть визначатися також із використанням високого коефіцієнта кореляції (наприклад, від 10 000 до 100 000) для мінімального рівня, за якого ефект не спостерігається. Виявлення та кількісне визначення таких розчинників має проводитися за допомогою апробованих аналітичних методик.

Для розчинників класу 2 межі дії у даному керівництві були встановлені за допомогою обчислення значень

<sup>(4)</sup> Gazlor.D.W., Kodell R.L. Linear interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substances//J. Environ. Pathol. - 1980. - No. 4 - p. 305.



## 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

ДДД у відповідності з методиками установлення меж дії для лікарських засобів<sup>(5)</sup> і методом, прийнятим IPCS для оцінки ризику дії хімічних речовин на здоров'я людини<sup>(6)</sup>. Ці методи подібні до методів, використовуваних US EPA (IRIS) та US FDA (Червона Книга) та іншими. Наведений метод дає краще розуміння природи значень ДДД. Для того щоб використовувати значення ДДД, зазначені у розділі 4 цього документа, виконувати ці обчислення немає необхідності.

У більшості дослідів на тваринах ДДД розраховують на підставі максимального рівня, за якого ефект не спостерігається РНСЕ, або виходячи з мінімального рівня, за якого ефект спостерігається МРСЕ, за формулою:

$$\text{ДДД} = \frac{\text{РНСЕ} \times \text{маса тіла}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}, \quad (1)$$

ДДД розраховують звичайно на основі РНСЕ. Якщо РНСЕ невідомий, використовують МРСЕ. Коригувальні коефіцієнти, запропоновані тут для віднесення даних із безпеки, одержаних при випробуванні на тваринах, на людину, такого самого типу, як і коефіцієнти невизначеності, використовувани у монографії<sup>(7)</sup>, і "коригувальні коефіцієнти" або "коефіцієнти безпеки" у матеріалах журналу "Pharmacopoeial Forum". В усіх обчисленнях, незалежно від способу введення лікарського засобу, використовується припущення, що систематична дія становить 100 %.

Коригувальні коефіцієнти являють собою:

F1 — коефіцієнт екстраполяції між видами.

- F1 = 2, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на собаках, на людину;
- F1 = 2.5, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на кроликах, на людину;
- F1 = 3, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на мавпах, на людину;
- F1 = 5, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на шурах, на людину;
- F1 = 10, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на інших тваринах, на людину;
- F1 = 12, при екстраполяції даних, одержаних при випробуваннях на мишах, на людину.

F1 враховує відносну площу поверхні (відношення маси тіла випробовуваної тварини до маси тіла людини). Площу поверхні (S) обчислюють за формулою:

$$S = k \cdot m^{0.67}, \quad (2)$$

де:  
*m* — маса тіла,  
*k* — константа, береться як така, що дорівнює 10. Маса тіла, використовувана в цьому рівнянні, наведена у Табл. А 3.1.

F2 = 10, враховує індивідуальну мінливість. Для всіх органічних розчинників, використовуваних у даному керівництві, коефіцієнт звичайно становить 10;

F3 — коефіцієнт мінливості для обліку випробувань токсичності за короткострокового навантаження.

- F3 = 1, для випробувань, тривалість яких дорівнює, принаймні, половині тривалості життя тварин (для гризунів і кроликів — 1 рік, для кішок, собак і мавп — 7 років);
- F3 = 1, для випробувань репродуктивної токсичності, що охоплюють увесь період органогенезу;
- F3 = 2, для випробувань протягом 6 місяців на гризунах або протягом 3.5 років не на гризунах;
- F3 = 5, для випробувань протягом 3 місяців на гризунах або протягом 2 років не на гризунах;
- F3 = 10, для більш короткострокових випробувань.

У всіх випадках для випробувань, проміжних за часом, використовується вищий коефіцієнт: наприклад, для випробувань протягом 9 місяців на гризунах використовується коефіцієнт 2.

F4 — коефіцієнт, який може застосовуватися за високої токсичності розчинника, наприклад, при негено-токсичній канцерогенності, нейротоксичності або тератогенності. У випробуваннях репродуктивної токсичності використовуються такі коефіцієнти:

- F4 = 1, для ембріотоксичності, пов'язаної з материнською токсичністю;
- F4 = 5, для ембріотоксичності, не пов'язаної з материнською токсичністю;
- F4 = 5, для тератогенності, пов'язаної з материнською токсичністю;
- F4 = 10, для тератогенності, не пов'язаної з материнською токсичністю.

F5 — змінний коефіцієнт, який може застосовуватися, якщо не установлений рівень, за якого ефект не спостерігається.

Якщо відомий лише МРСЕ, може використовуватися коефіцієнт від 1 до 10 залежно від виду токсичності.

Допускається, що маса тіла дорослої людини (незалежно від статі) дорівнює 50 кг. Ця відносно низька маса тіла забезпечує додатковий коефіцієнт безпеки порівняно зі стандартною масою людини 60 кг або 70 кг, які звичайно використовуються при таких розрахунках. Визнано, що деякі дорослі пацієнти мають масу тіла менше 50 кг; вважається, що для цих пацієнтів враховуються інші коефіцієнти, використовувани при визначенні ДДД. Якщо розчинник присутній у складі препарату, призначеного для педіатрії, слід зробити перерахунок на більш низьку масу тіла.

Як приклад застосування формули (1) розглянемо вивчення токсичності ацетонітрилу на мишах<sup>(8)</sup>. Обчислене значення для РНСЕ становить 50.7 мг·кг<sup>-1</sup>·д<sup>-1</sup>.

(5) Pharmacopoeial Forum. - 1989. Nov-Dec.

(6) Environmental Health Criteria. - 1994. - WHO. - 170.

(7) Environmental Health Criteria. - 1994. - WHO. - 170.

(8) Pharmeuropa. - 1997. - Vol. 9, No. 1. - Supplement. - p. S24.

У такому разі ДДД для ацетонітрилу обчислюють за формулою:

$$\text{ДДД} = \frac{50.7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \text{ д}^{-1} \times 50 \text{ кг}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ мг} \cdot \text{д}^{-1}$$

- де:
- F1 = 12, при екстраполяції даних, одержаних при випробуванні на мишах, на людину;
  - F2 = 10, для врахування індивідуальної варіабельності;
  - F3 = 5, при тривалості випробувань 13 тижнів;
  - F4 = 1, якщо не спостерігалася виражена токсичність;
  - F5 = 1, якщо не установлений рівень, за якого ефект не спостерігається.

Таблиця А3.1

Дані, використані для обчислень у цій статті

Показник	Значення
Маса щура	425 г
Маса щура (вагітного)	430 г
Маса миші	28 г
Маса миші (вагітної)	30 г
Маса морської свинки	500 г
Маса мавпи резус	2.5 кг
Маса кролика	4 кг
Маса собаки (beagle)	11.5 кг
Споживання повітря шуром	290 л/д
Споживання повітря мишею	43 л/д
Споживання повітря кроликом	1440 л/д
Споживання повітря морською свинкою	430 л/д
Споживання повітря людиною	28800 л/д
Споживання повітря собакою	9000 л/д
Споживання повітря мавпою	1150 л/д
Споживання води мишею	5 мл/д
Споживання води шуром	30 мл/д
Споживання корму шуром	30г/д

Для перерахунку одиниць концентрацій, використуваних в інгаляційних випробуваннях, із ppm у мг/л або мг/м<sup>3</sup> застосовують рівняння стану ідеального газу  $PV=nRT$ . Як приклад розглянемо вплив вдихання чотирихлористого вуглецю (М.м. 153.84) на репродуктивну токсичність<sup>(9)</sup>.

$$\begin{aligned} \frac{n}{V} &= \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ атм} \times 153840 \text{ мг} \cdot \text{моль}^{-1}}{0.082 \text{ л} \cdot \text{атм} \text{ К}^{-1} \text{ моль}^{-1} \times 298 \text{ К}} = \\ &= \frac{46.15 \text{ мг}}{24.45 \text{ л}} = 1.89 \text{ мг/л} \end{aligned}$$

При цьому для перерахунку у мг/м<sup>3</sup>: 1000 л=1 м<sup>3</sup>.

### 3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

#### 3.3. ПІДХОДИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ УСТАНОВЛЕННЯ МЕЖ ВМІСТУ РОЗЧИННИКІВ КЛАСУ 2

У разі присутності одного залишкового розчинника класу 2.

**Підхід 1.** Якщо вміст субстанції в одиниці готового дозованого лікарського засобу менше 10 мг ( $D$ ), межа концентрації розчинника класу 2 для даної субстанції ( $CL_x$ ) може бути збільшена порівняно з межею концентрації ( $CL$ ), зазначеною у Табл. 2, у  $K$  разів.  $K$  обчислюють за формулою:

$$K = \frac{CL_x}{CL} \leq \frac{10}{D} + 1, \quad (2)$$

$$CL_x \leq 5000 \text{ ppm (0.5\%)}$$

Якщо  $D \geq 10 \text{ мг}$ , то  $K=1$ ,  $CL_x = CL$ .

Межа концентрації ( $CL_x$ ) залишкового розчинника, обчислена за формулою (2), не має перевищувати 5 000 ppm (0.5 %).

Наприклад, якщо вміст субстанції в одиниці готового дозованого лікарського засобу не перевищує 0.5 мг,  $K = 21 \approx 20$ . При цьому, наприклад, межа концентрації хлороформу може бути збільшена від  $CL = 60 \text{ ppm}$  (див. Табл. 3) до  $CL_x = 60 \times 20 = 1200 \text{ ppm (0.12\%)}$ .

Для інфузійних розчинів, а також для готових лікарських засобів з добовою дозою вище 10 г (наприклад, сорбенти) необхідно додатково показати, що загальний вміст залишкового розчинника у добовій дозі готового лікарського засобу не перевищує ДДД (Табл. 2).

У разі присутності декількох залишкових розчинників класу 2.

Якщо у випробовуваній речовині є  $n$  залишкових розчинників класу 2 з концентраціями  $C_{xi}$ , величина  $C_{xi}/CL_{xi}$  являє собою частку концентрації  $i$ -го залишкового розчинника від значення межі концентрації  $CL_{xi}$ , обчисленого за формулою (2). Сума ( $X$ ) усіх таких часток залишкових розчинників у випробовуваній речовині не має перевищувати 1, тобто:

$$X = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{K \cdot CL_i} \leq 1 \quad (3)$$

$K$  — обчислюють за формулою (2), для  $CL_i$  використовують дані Табл. 2.

<sup>(9)</sup> Pharmeuropa. - 1997. - Vol. 9, No. 1. - Supplement. - p. S9

#### 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

Наприклад, величини  $CL_1$  для хлороформу, ацетонітрилу й гексану дорівнюють 60 ppm, 410 ppm і 290 ppm, відповідно. Реальна концентрація цих розчинників у субстанції становить 30 ppm, 250 ppm і 100 ppm, відповідно (тобто витримує вимоги, наведені у Табл. 2). Якщо вміст субстанції в одиниці готового лікарського засобу більше 10 мг,  $K = 1$ . У такому разі:

$$X = \frac{30}{60} + \frac{250}{410} + \frac{100}{290} = 0.5 + 0.61 + 0.34 = 1.45 > 1,$$

оскільки  $X > 1$ , субстанція не витримує вимог щодо вмісту залишкових розчинників. Якщо вміст субстанції в одиниці готового лікарського засобу дорівнює, наприклад, 5 мг, при обчисленнях за формулою (2)  $K = 3$ , а за формулою (3)  $X = 0.48 < 1.0$ ; тобто субстанція витримує вимоги щодо вмісту залишкових розчинників.

**Підхід 2.** Даний підхід може використовуватися для обґрунтування можливості застосування субстанцій та допоміжних речовин із вмістом залишкового розчинника класу 2 більшим за межу концентрації, наведену в Табл. 2 для готового лікарського засобу. Якщо вміст

залишкового розчинника в готовому лікарському засобі задовольняє вимоги цієї статті, це є обґрунтуванням можливості використання субстанцій та допоміжних речовин із даними межами концентрацій залишкових розчинників для одержання готового лікарського засобу даного складу.

#### 4. МЕЖІ ВМІСТУ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ

##### 4.2. РОЗЧИННИКИ, ВМІСТ ЯКИХ СЛІД ОБМЕЖУВАТИ

Вміст залишкових етиленоксиду та 2-метилпіридину в субстанціях і готових лікарських засобах має відповідати вимогам, наведеним нижче, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Таблиця 2 (продовження)

Регламентация розчинників класу 2 в лікарських засобах

Розчинник	ДДД (мг/л)	Межа концентрації (ppm)
Етиленоксид	-	10
2-Метилпіридин	-	500

#### СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ

ICH	Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CPMP/ICH/283/95	Настанова з регламентації залишкових розчинників Guidelines for residual solvents
IPCS	Міжнародна програма з хімічної безпеки International Program on Chemical Safety
НВП GMP	Належна виробнича практика Good manufacturing practice
TDI	Припустиме добове споживання Tolerable daily intake
ADI	Прийнятне добове споживання Acceptable daily intake
ДДД PDE	Дозволена добова дія Permitted daily exposure
MPCE LOEL	Мінімальний рівень, за якого ефект спостерігається Lowest-observed effect level
PNCE NOEL	Рівень, за якого ефект не спостерігається No-observed-effect level
ЕНС	"Критерії стану навколишнього середовища" "Environmental Health Criteria"
IRIS	Інформаційна система сукупного ризику Integrated Risk Information System
OECD	Організація з економічного співробітництва та розвитку Organization for Economic Cooperation and Development
US EPA	Управління охорони навколишнього середовища Сполучених Штатів United States Environmental Protection Agency
US FDA	Управління з харчових продуктів та лікарських засобів Сполучених Штатів United States Food and Drug Administration

## 5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИЧНІ ТАБЛИЦІ

Основою для створення наступних таблиць є загальний принцип, встановлений Директивою Ради Європейського Союзу від 27 липня 1976 р по алкоголеметрії.

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
0.0	0.0	998.20
0.1	0.08	998.05
0.2	0.16	997.90
0.3	0.24	997.75
0.4	0.32	997.59
0.5	0.40	997.44
0.6	0.47	997.29
0.7	0.55	997.14
0.8	0.63	996.99
0.9	0.71	996.85
1.0	0.79	996.70
1.1	0.87	996.55
1.2	0.95	996.40
1.3	1.03	996.25
1.4	1.11	996.11
1.5	1.19	995.96
1.6	1.27	995.81
1.7	1.35	995.67
1.8	1.43	995.52
1.9	1.51	995.38
2.0	1.59	995.23
2.1	1.67	995.09
2.2	1.75	994.94
2.3	1.82	994.80
2.4	1.90	994.66
2.5	1.98	994.51
2.6	2.06	994.37
2.7	2.14	994.23
2.8	2.22	994.09
2.9	2.30	993.95
3.0	2.38	993.81
3.1	2.46	993.66
3.2	2.54	993.52
3.3	2.62	993.38
3.4	2.70	993.24
3.5	2.78	993.11
3.6	2.86	992.97
3.7	2.94	992.83
3.8	3.02	992.69
3.9	3.10	992.55

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
4.0	3.18	992.41
4.1	3.26	992.28
4.2	3.34	992.14
4.3	3.42	992.00
4.4	3.50	991.87
4.5	3.58	991.73
4.6	3.66	991.59
4.7	3.74	991.46
4.8	3.82	991.32
4.9	3.90	991.19
5.0	3.98	991.06
5.1	4.06	990.92
5.2	4.14	990.79
5.3	4.22	990.65
5.4	4.30	990.52
5.5	4.38	990.39
5.6	4.46	990.26
5.7	4.54	990.12
5.8	4.62	989.99
5.9	4.70	989.86
6.0	4.78	989.73
6.1	4.86	989.60
6.2	4.95	989.47
6.3	5.03	989.34
6.4	5.11	989.21
6.5	5.19	989.08
6.6	5.27	988.95
6.7	5.35	988.82
6.8	5.43	988.69
6.9	5.51	988.56
7.0	5.59	988.43
7.1	5.67	988.30
7.2	5.75	988.18
7.3	5.83	988.05
7.4	5.91	987.92
7.5	5.99	987.79
7.6	6.07	987.67
7.7	6.15	987.54
7.8	6.23	987.42
7.9	6.32	987.29
8.0	6.40	987.16
8.1	6.48	987.04

**5.5. Алкоголетричні таблиці**

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>
8.2	6.56	986.91	12.5	10.05	981.78
8.3	6.64	986.79	12.6	10.13	981.67
8.4	6.72	986.66	12.7	10.21	981.55
8.5	6.80	986.54	12.8	10.29	981.44
8.6	6.88	986.42	12.9	10.37	981.32
8.7	6.96	986.29			
8.8	7.04	986.17	13.0	10.46	981.21
8.9	7.12	986.05	13.1	10.54	981.10
			13.2	10.62	980.98
9.0	7.20	985.92	13.3	10.70	980.87
9.1	7.29	985.80	13.4	10.78	980.76
9.2	7.37	985.68	13.5	10.87	980.64
9.3	7.45	985.56	13.6	10.95	980.53
9.4	7.53	985.44	13.7	11.03	980.42
9.5	7.61	985.31	13.8	11.11	980.31
9.6	7.69	985.19	13.9	11.19	980.19
9.7	7.77	985.07			
9.8	7.85	984.95	14.0	11.27	980.08
9.9	7.93	984.83	14.1	11.36	979.97
			14.2	11.44	979.86
10.0	8.01	984.71	14.3	11.52	979.75
10.1	8.10	984.59	14.4	11.60	979.64
10.2	8.18	984.47	14.5	11.68	979.52
10.3	8.26	984.35	14.6	11.77	979.41
10.4	8.34	984.23	14.7	11.85	979.30
10.5	8.42	984.11	14.8	11.93	979.19
10.6	8.50	983.99	14.9	12.01	979.08
10.7	8.58	983.88			
10.8	8.66	983.76	15.0	12.09	978.97
10.9	8.75	983.64	15.1	12.17	978.86
			15.2	12.26	978.75
11.0	8.83	983.52	15.3	12.34	978.64
11.1	8.91	983.40	15.4	12.42	978.53
11.2	8.99	983.29	15.5	12.50	978.42
11.3	9.07	983.17	15.6	12.59	978.31
11.4	9.15	983.05	15.7	12.67	978.20
11.5	9.23	982.94	15.8	12.75	978.09
11.6	9.32	982.82	15.9	12.83	977.98
11.7	9.40	982.70			
11.8	9.48	982.59	16.0	12.91	977.87
11.9	9.56	982.47	16.1	13.00	977.76
			16.2	13.08	977.65
12.0	9.64	982.35	16.3	13.16	977.55
12.1	9.72	982.24	16.4	13.24	977.44
12.2	9.80	982.12	16.5	13.32	977.33
12.3	9.89	982.01	16.6	13.41	977.22
12.4	9.97	981.89	16.7	13.49	977.11

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
16.8	13.57	977.00	21.0	17.04	972.48
16.9	13.65	976.89	21.1	17.13	972.37
			21.2	17.21	972.27
17.0	13.74	976.79	21.3	17.29	972.16
17.1	13.82	976.68	21.4	17.38	972.05
17.2	13.90	976.57	21.5	17.46	971.94
17.3	13.98	976.46	21.6	17.54	971.83
17.4	14.07	976.35	21.7	17.62	971.73
17.5	14.15	976.25	21.8	17.71	971.62
17.6	14.23	976.14	21.9	17.79	971.51
17.7	14.31	976.03			
17.8	14.40	975.92	22.0	17.87	971.40
17.9	14.48	975.81	22.1	17.96	971.29
			22.2	18.04	971.18
18.0	14.56	975.71	22.3	18.12	971.08
18.1	14.64	975.60	22.4	18.21	970.97
18.2	14.73	975.49	22.5	18.29	970.86
18.3	14.81	975.38	22.6	18.37	970.75
18.4	14.89	975.28	22.7	18.46	970.64
18.5	14.97	975.17	22.8	18.54	970.53
18.6	15.06	975.06	22.9	18.62	970.42
18.7	15.14	974.95			
18.8	15.22	974.85	23.0	18.71	970.31
18.9	15.30	974.74	23.1	18.79	970.20
			23.2	18.87	970.09
19.0	15.39	974.63	23.3	18.96	969.98
19.1	15.47	974.52	23.4	19.04	969.87
19.2	15.55	974.42	23.5	19.13	969.76
19.3	15.63	974.31	23.6	19.21	969.65
19.4	15.72	974.20	23.7	19.29	969.54
19.5	15.80	974.09	23.8	19.38	969.43
19.6	15.88	973.99	23.9	19.46	969.32
19.7	15.97	973.88			
19.8	16.05	973.77	24.0	19.54	969.21
19.9	16.13	973.66	24.1	19.63	969.10
			24.2	19.71	968.99
20.0	16.21	973.56	24.3	19.79	968.88
20.1	16.30	973.45	24.4	19.88	968.77
20.2	16.38	973.34	24.5	19.96	968.66
20.3	16.46	973.24	24.6	20.05	968.55
20.4	16.55	973.13	24.7	20.13	968.43
20.5	16.63	973.02	24.8	20.21	968.32
20.6	16.71	972.91	24.9	20.30	968.21
20.7	16.79	972.80			
20.8	16.88	972.70	25.0	20.38	968.10
20.9	16.96	972.59	25.1	20.47	967.99
			25.2	20.55	967.87

### 5.5. Алкоголетричні таблиці

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}</math> (кг/м<sup>3</sup>)</i>	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}</math> (кг/м<sup>3</sup>)</i>
25.3	20.63	967.76	29.6	24.27	962.71
25.4	20.72	967.65	29.7	24.35	962.58
25.5	20.80	967.53	29.8	24.44	962.46
25.6	20.88	967.42	29.9	24.52	962.33
25.7	20.97	967.31			
25.8	21.05	967.19	30.0	24.61	962.21
25.9	21.14	967.08	30.1	24.69	962.09
			30.2	24.78	961.96
26.0	21.22	966.97	30.3	24.86	961.84
26.1	21.31	966.85	30.4	24.95	961.71
26.2	21.39	966.74	30.5	25.03	961.59
26.3	21.47	966.62	30.6	25.12	961.46
26.4	21.56	966.51	30.7	25.20	961.33
26.5	21.64	966.39	30.8	25.29	961.21
26.6	21.73	966.28	30.9	25.38	961.08
26.7	21.81	966.16			
26.8	21.90	966.05	31.0	25.46	960.95
26.9	21.98	965.93	31.1	25.55	960.82
			31.2	25.63	960.70
27.0	22.06	965.81	31.3	25.72	960.57
27.1	22.15	965.70	31.4	25.80	960.44
27.2	22.23	965.58	31.5	25.89	960.31
27.3	22.32	965.46	31.6	25.97	960.18
27.4	22.40	965.35	31.7	26.06	960.05
27.5	22.49	965.23	31.8	26.15	959.92
27.6	22.57	965.11	31.9	26.23	959.79
27.7	22.65	964.99			
27.8	22.74	964.88	32.0	26.32	959.66
27.9	22.82	964.76	32.1	26.40	959.53
			32.2	26.49	959.40
28.0	22.91	964.64	32.3	26.57	959.27
28.1	22.99	964.52	32.4	26.66	959.14
28.2	23.08	964.40	32.5	26.75	959.01
28.3	23.16	964.28	32.6	26.83	958.87
28.4	23.25	964.16	32.7	26.92	958.74
28.5	23.33	964.04	32.8	27.00	958.61
28.6	23.42	963.92	32.9	27.09	958.47
28.7	23.50	963.80			
28.8	23.59	963.68	33.0	27.18	958.34
28.9	23.67	963.56	33.1	27.26	958.20
			33.2	27.35	958.07
29.0	23.76	963.44	33.3	27.44	957.94
29.1	23.84	963.32	33.4	27.52	957.80
29.2	23.93	963.20	33.5	27.61	957.66
29.3	24.01	963.07	33.6	27.69	957.53
29.4	24.10	962.95	33.7	27.78	957.39
29.5	24.18	962.83	33.8	27.87	957.26

## 5.5. Алкоголеметричні таблиці

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
33.9	27.95	957.12	38.1	31.62	951.02
			38.2	31.71	950.87
34.0	28.04	956.98	38.3	31.79	950.72
34.1	28.13	956.84	38.4	31.88	950.56
34.2	28.21	956.70	38.5	31.97	950.41
34.3	28.30	956.57	38.6	32.06	950.25
34.4	28.39	956.43	38.7	32.15	950.10
34.5	28.47	956.29	38.8	32.24	949.94
34.6	28.56	956.15	38.9	32.32	949.79
34.7	28.65	956.01			
34.8	28.73	955.87	39.0	32.41	949.63
34.9	28.82	955.73	39.1	32.50	949.47
			39.2	32.59	949.32
35.0	28.91	955.59	39.3	32.68	949.16
35.1	28.99	955.45	39.4	32.77	949.00
35.2	29.08	955.30	39.5	32.86	948.84
35.3	29.17	955.16	39.6	32.94	948.68
35.4	29.26	955.02	39.7	33.03	948.52
35.5	29.34	954.88	39.8	33.12	948.37
35.6	29.43	954.73	39.9	33.21	948.21
35.7	29.52	954.59			
35.8	29.60	954.44	40.0	33.30	948.05
35.9	29.69	954.30	40.1	33.39	947.88
			40.2	33.48	947.72
36.0	29.78	954.15	40.3	33.57	947.56
36.1	29.87	954.01	40.4	33.66	947.40
36.2	29.95	953.86	40.5	33.74	947.24
36.3	30.04	953.72	40.6	33.83	947.08
36.4	30.13	953.57	40.7	33.92	946.91
36.5	30.21	953.42	40.8	34.01	946.75
36.6	30.30	953.28	40.9	34.10	946.58
36.7	30.39	953.13			
36.8	30.48	952.98	41.0	34.19	946.42
36.9	30.56	952.83	41.1	34.28	946.26
			41.2	34.37	946.09
37.0	30.65	952.69	41.3	34.46	945.93
37.1	30.74	952.54	41.4	34.55	945.76
37.2	30.83	952.39	41.5	34.64	945.59
37.3	30.92	952.24	41.6	34.73	945.43
37.4	31.00	952.09	41.7	34.82	945.26
37.5	31.09	951.94	41.8	34.91	945.09
37.6	31.18	951.79	41.9	35.00	944.93
37.7	31.27	951.63			
37.8	31.35	951.48	42.0	35.09	944.76
37.9	31.44	951.33	42.1	35.18	944.59
			42.2	35.27	944.42
38.0	31.53	951.18	42.3	35.36	944.25



**5.5. Алкоголеметричні таблиці**

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>
42.4	35.45	944.08	46.7	39.36	936.44
42.5	35.54	943.91	46.8	39.45	936.26
42.6	35.63	943.74	46.9	39.54	936.07
42.7	35.72	943.57			
42.8	35.81	943.40	47.0	39.64	935.88
42.9	35.90	943.23	47.1	39.73	935.70
			47.2	39.82	935.51
43.0	35.99	943.06	47.3	39.91	935.32
43.1	36.08	942.88	47.4	40.00	935.14
43.2	36.17	942.71	47.5	40.10	934.95
43.3	36.26	942.54	47.6	40.19	934.76
43.4	36.35	942.37	47.7	40.28	934.57
43.5	36.44	942.19	47.8	40.37	934.38
43.6	36.53	942.02	47.9	40.47	934.19
43.7	36.62	941.84			
43.8	36.71	941.67	48.0	40.56	934.00
43.9	36.80	941.49	48.1	40.65	933.81
			48.2	40.75	933.62
44.0	36.89	941.32	48.3	40.84	933.43
44.1	36.98	941.14	48.4	40.93	933.24
44.2	37.07	940.97	48.5	41.02	933.05
44.3	37.16	940.79	48.6	41.12	932.86
44.4	37.25	940.61	48.7	41.21	932.67
44.5	37.35	940.43	48.8	41.30	932.47
44.6	37.44	940.26	48.9	41.40	932.28
44.7	37.53	940.08			
44.8	37.62	939.90	49.0	41.49	932.09
44.9	37.71	939.72	49.1	41.58	931.90
			49.2	41.68	931.70
45.0	37.80	939.54	49.3	41.77	931.51
45.1	37.89	939.36	49.4	41.86	931.31
45.2	37.98	939.18	49.5	41.96	931.12
45.3	38.08	939.00	49.6	42.05	930.92
45.4	38.17	938.82	49.7	42.14	930.73
45.5	38.26	938.64	49.8	42.24	930.53
45.6	38.35	938.46	49.9	42.33	930.34
45.7	38.44	938.28			
45.8	38.53	938.10	50.0	42.43	930.14
45.9	38.62	937.91	50.1	42.52	929.95
			50.2	42.61	929.75
46.0	38.72	937.73	50.3	42.71	929.55
46.1	38.81	937.55	50.4	42.80	929.35
46.2	38.90	937.36	50.5	42.90	929.16
46.3	38.99	937.18	50.6	42.99	928.96
46.4	39.08	937.00	50.7	43.08	928.76
46.5	39.18	936.81	50.8	43.18	928.56
46.6	39.27	936.63	50.9	43.27	928.36

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
			55.2	47.38	919.54
51.0	43.37	928.16	55.3	47.47	919.33
51.1	43.46	927.96	55.4	47.57	919.12
51.2	43.56	927.77	55.5	47.67	918.91
51.3	43.65	927.57	55.6	47.77	918.69
51.4	43.74	927.36	55.7	47.86	918.48
51.5	43.84	927.16	55.8	47.96	918.27
51.6	43.93	926.96	55.9	48.06	918.06
51.7	44.03	926.76			
51.8	44.12	926.56	56.0	48.15	917.84
51.9	44.22	926.36	56.1	48.25	917.63
			56.2	48.35	917.42
52.0	44.31	926.16	56.3	48.45	917.20
52.1	44.41	925.95	56.4	48.54	916.99
52.2	44.50	925.75	56.5	48.64	916.77
52.3	44.60	925.55	56.6	48.74	916.56
52.4	44.69	925.35	56.7	48.84	916.35
52.5	44.79	925.14	56.8	48.93	916.13
52.6	44.88	924.94	56.9	49.03	915.91
52.7	44.98	924.73			
52.8	45.07	924.53	57.0	49.13	915.70
52.9	45.17	924.32	57.1	49.23	915.48
			57.2	49.32	915.27
53.0	45.26	924.12	57.3	49.42	915.05
53.1	45.36	923.91	57.4	49.52	914.83
53.2	45.46	923.71	57.5	49.62	914.62
53.3	45.55	923.50	57.6	49.72	914.40
53.4	45.65	923.30	57.7	49.81	914.18
53.5	45.74	923.09	57.8	49.91	913.97
53.6	45.84	922.88	57.9	50.01	913.75
53.7	45.93	922.68			
53.8	46.03	922.47	58.0	50.11	913.53
53.9	46.13	922.26	58.1	50.21	913.31
			58.2	50.31	913.09
54.0	46.22	922.06	58.3	50.40	912.87
54.1	46.32	921.85	58.4	50.50	912.65
54.2	46.41	921.64	58.5	50.60	912.43
54.3	46.51	921.43	58.6	50.70	912.22
54.4	46.61	921.22	58.7	50.80	912.00
54.5	46.70	921.01	58.8	50.90	911.78
54.6	46.80	920.80	58.9	51.00	911.55
54.7	46.90	920.59			
54.8	46.99	920.38	59.0	51.10	911.33
54.9	47.09	920.17	59.1	51.19	911.11
			59.2	51.29	910.89
55.0	47.18	919.96	59.3	51.39	910.67
55.1	47.28	919.75	59.4	51.49	910.45

## 5.5. Алкоголеметричні таблиці

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>
59.5	51.59	910.23	63.8	55.92	900.46
59.6	51.69	910.01	63.9	56.02	900.23
59.7	51.79	909.78			
59.8	51.89	909.56	64.0	56.12	899.99
59.9	51.99	909.34	64.1	56.23	899.76
			64.2	56.33	899.53
60.0	52.09	909.11	64.3	56.43	899.29
60.1	52.19	908.89	64.4	56.53	899.06
60.2	52.29	908.67	64.5	56.64	898.83
60.3	52.39	908.44	64.6	56.74	898.59
60.4	52.49	908.22	64.7	56.84	898.36
60.5	52.59	908.00	64.8	56.94	898.12
60.6	52.69	907.77	64.9	57.05	897.89
60.7	52.79	907.55			
60.8	52.89	907.32	65.0	57.15	897.65
60.9	52.99	907.10	65.1	57.25	897.42
			65.2	57.36	897.18
61.0	53.09	906.87	65.3	57.46	896.94
61.1	53.19	906.64	65.4	57.56	896.71
61.2	53.29	906.42	65.5	57.67	896.47
61.3	53.39	906.19	65.6	57.77	896.23
61.4	53.49	905.97	65.7	57.87	896.00
61.5	53.59	905.74	65.8	57.98	895.76
61.6	53.69	905.51	65.9	58.08	895.52
61.7	53.79	905.29			
61.8	53.89	905.06	66.0	58.18	895.28
61.9	53.99	904.83	66.1	58.29	895.05
			66.2	58.39	894.81
62.0	54.09	904.60	66.3	58.49	894.57
62.1	54.19	904.37	66.4	58.60	894.33
62.2	54.30	904.15	66.5	58.70	894.09
62.3	54.40	903.92	66.6	58.81	893.85
62.4	54.50	903.69	66.7	58.91	893.61
62.5	54.60	903.46	66.8	59.01	893.37
62.6	54.70	903.23	66.9	59.12	893.13
62.7	54.80	903.00			
62.8	54.90	902.77	67.0	59.22	892.89
62.9	55.00	902.54	67.1	59.33	892.65
			67.2	59.43	892.41
63.0	55.11	902.31	67.3	59.54	892.17
63.1	55.21	902.08	67.4	59.64	891.93
63.2	55.31	901.85	67.5	59.74	891.69
63.3	55.41	901.62	67.6	59.85	891.45
63.4	55.51	901.39	67.7	59.95	891.20
63.5	55.61	901.15	67.8	60.06	890.96
63.6	55.72	900.92	67.9	60.16	890.72
63.7	55.82	900.69			

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
68.0	60.27	890.48	72.3	64.86	879.78
68.1	60.37	890.23	72.4	64.97	879.52
68.2	60.48	889.99	72.5	65.08	879.27
68.3	60.58	889.75	72.6	65.19	879.01
68.4	60.69	889.50	72.7	65.29	878.75
68.5	60.80	889.26	72.8	65.40	878.50
68.6	60.90	889.01	72.9	65.51	878.24
68.7	61.01	888.77			
68.8	61.11	888.52	73.0	65.62	877.99
68.9	61.22	888.28	73.1	65.73	877.73
			73.2	65.84	877.47
69.0	61.32	888.03	73.3	65.95	877.21
69.1	61.43	887.79	73.4	66.06	876.96
69.2	61.54	887.54	73.5	66.17	876.70
69.3	61.64	887.29	73.6	66.28	876.44
69.4	61.75	887.05	73.7	66.39	876.18
69.5	61.85	886.80	73.8	66.50	875.92
69.6	61.96	886.55	73.9	66.61	875.66
69.7	62.07	886.31			
69.8	62.17	886.06	74.0	66.72	875.40
69.9	62.28	885.81	74.1	66.83	875.14
			74.2	66.94	874.88
70.0	62.39	885.56	74.3	67.05	874.62
70.1	62.49	885.31	74.4	67.16	874.36
70.2	62.60	885.06	74.5	67.27	874.10
70.3	62.71	884.82	74.6	67.38	873.84
70.4	62.81	884.57	74.7	67.49	873.58
70.5	62.92	884.32	74.8	67.60	873.32
70.6	63.03	884.07	74.9	67.71	873.06
70.7	63.13	883.82			
70.8	63.24	883.57	75.0	67.82	872.79
70.9	63.35	883.32	75.1	67.93	872.53
			75.2	68.04	872.27
71.0	63.46	883.06	75.3	68.15	872.00
71.1	63.56	882.81	75.4	68.26	871.74
71.2	63.67	882.56	75.5	68.38	871.48
71.3	63.78	882.31	75.6	68.49	871.21
71.4	63.89	882.06	75.7	68.60	870.95
71.5	63.99	881.81	75.8	68.71	870.68
71.6	64.10	881.55	75.9	68.82	870.42
71.7	64.21	881.30			
71.8	64.32	881.05	76.0	68.93	870.15
71.9	64.43	880.79	76.1	69.04	869.89
			76.2	69.16	869.62
72.0	64.53	880.54	76.3	69.27	869.35
72.1	64.64	880.29	76.4	69.38	869.09
72.2	64.75	880.03	76.5	69.49	868.82

**5.5. Алкоголеметричні таблиці**

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
76.6	69.61	868.55	80.9	74.53	856.75
76.7	69.72	868.28			
76.8	69.83	868.02	81.0	74.64	856.46
76.9	69.94	867.75	81.1	74.76	856.18
			81.2	74.88	855.90
77.0	70.06	867.48	81.3	74.99	855.62
77.1	70.17	867.21	81.4	75.11	855.33
77.2	70.28	866.94	81.5	75.23	855.05
77.3	70.39	866.67	81.6	75.34	854.76
77.4	70.51	866.40	81.7	75.46	854.48
77.5	70.62	866.13	81.8	75.58	854.19
77.6	70.73	865.86	81.9	75.70	853.91
77.7	70.85	865.59			
77.8	70.96	865.32	82.0	75.82	853.62
77.9	71.07	865.05	82.1	75.93	853.34
			82.2	76.05	853.05
78.0	71.19	864.78	82.3	76.17	852.76
78.1	71.30	864.50	82.4	76.29	852.48
78.2	71.41	864.23	82.5	76.41	852.19
78.3	71.53	863.96	82.6	76.52	851.90
78.4	71.64	863.69	82.7	76.64	851.61
78.5	71.76	863.41	82.8	76.76	851.32
78.6	71.87	863.14	82.9	76.88	851.03
78.7	71.98	862.86			
78.8	72.10	862.59	83.0	77.00	850.74
78.9	72.21	862.31	83.1	77.12	850.45
			83.2	77.24	850.16
79.0	72.33	862.04	83.3	77.36	849.87
79.1	72.44	861.76	83.4	77.48	849.58
79.2	72.56	861.49	83.5	77.60	849.29
79.3	72.67	861.21	83.6	77.72	848.99
79.4	72.79	860.94	83.7	77.84	848.70
79.5	72.90	860.66	83.8	77.96	848.41
79.6	73.02	860.38	83.9	78.08	848.11
79.7	73.13	860.10			
79.8	73.25	859.83	84.0	78.20	847.82
79.9	73.36	859.55	84.1	78.32	847.53
			84.2	78.44	847.23
80.0	73.48	859.27	84.3	78.56	846.93
80.1	73.60	858.99	84.4	78.68	846.64
80.2	73.71	858.71	84.5	78.80	846.34
80.3	73.83	858.43	84.6	78.92	846.05
80.4	73.94	858.15	84.7	79.04	845.75
80.5	74.06	857.87	84.8	79.16	845.45
80.6	74.18	857.59	84.9	79.28	845.15
80.7	74.29	857.31			
80.8	74.41	857.03	85.0	79.40	844.85

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	$\rho_{20}(\text{кг/м}^3)$
85.1	79.53	844.55	89.4	84.89	831.15
85.2	79.65	844.25	89.5	85.02	830.82
85.3	79.77	843.95	89.6	85.15	830.50
85.4	79.89	843.65	89.7	85.28	830.17
85.5	80.01	843.35	89.8	85.41	829.84
85.6	80.14	843.05	89.9	85.54	829.51
85.7	80.26	842.75			
85.8	80.38	842.44	90.0	85.66	829.18
85.9	80.50	842.14	90.1	85.79	828.85
			90.2	85.92	828.52
86.0	80.63	841.84	90.3	86.05	828.19
86.1	80.75	841.53	90.4	86.18	827.85
86.2	80.87	841.23	90.5	86.31	827.52
86.3	81.00	840.92	90.6	86.44	827.18
86.4	81.12	840.62	90.7	86.57	826.85
86.5	81.24	840.31	90.8	86.71	826.51
86.6	81.37	840.00	90.9	86.84	826.17
86.7	81.49	839.70			
86.8	81.61	839.39	91.0	86.97	825.83
86.9	81.74	839.08	91.1	87.10	825.49
			91.2	87.23	825.15
87.0	81.86	838.77	91.3	87.36	824.81
87.1	81.99	838.46	91.4	87.49	824.47
87.2	82.11	838.15	91.5	87.63	824.13
87.3	82.24	837.84	91.6	87.76	823.78
87.4	82.36	837.52	91.7	87.89	823.44
87.5	82.49	837.21	91.8	88.02	823.09
87.6	82.61	836.90	91.9	88.16	822.74
87.7	82.74	836.59			
87.8	82.86	836.27	92.0	88.29	822.39
87.9	82.99	835.96	92.1	88.42	822.04
			92.2	88.56	821.69
88.0	83.11	835.64	92.3	88.69	821.34
88.1	83.24	835.32	92.4	88.83	820.99
88.2	83.37	835.01	92.5	88.96	820.63
88.3	83.49	834.69	92.6	89.10	820.28
88.4	83.62	834.37	92.7	89.23	819.92
88.5	83.74	834.05	92.8	89.37	819.57
88.6	83.87	833.73	92.9	89.50	819.21
88.7	84.00	833.41			
88.8	84.13	833.09	93.0	89.64	818.85
88.9	84.25	832.77	93.1	89.77	818.49
			93.2	89.91	818.12
89.0	84.38	832.45	93.3	90.05	817.76
89.1	84.51	832.12	93.4	90.18	817.40
89.2	84.64	831.80	93.5	90.32	817.03
89.3	84.76	831.48	93.6	90.46	816.66

**5.5. Алкоголетричні таблиці**

<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>	<i>% об/об</i>	<i>% м/м</i>	<i><math>\rho_{20}(\text{кг/м}^3)</math></i>
93.7	90.59	816.30			
93.8	90.73	815.93	97.0	95.31	803.27
93.9	90.87	815.55	97.1	95.45	802.85
			97.2	95.60	802.42
94.0	91.01	815.18	97.3	95.75	801.99
94.1	91.15	814.81	97.4	95.90	801.55
94.2	91.29	814.43	97.5	96.05	801.12
94.3	91.43	814.06	97.6	96.21	800.68
94.4	91.56	813.68	97.7	96.36	800.24
94.5	91.70	813.30	97.8	96.51	799.80
94.6	91.84	812.92	97.9	96.66	799.35
94.7	91.98	812.54			
94.8	92.13	812.15	98.0	96.81	798.90
94.9	92.27	811.77	98.1	96.97	798.45
			98.2	97.12	798.00
95.0	92.41	811.38	98.3	97.28	797.54
95.1	92.55	810.99	98.4	97.43	797.08
95.2	92.69	810.60	98.5	97.59	796.62
95.3	92.83	810.21	98.6	97.74	796.15
95.4	92.98	809.82	98.7	97.90	795.68
95.5	93.12	809.42	98.8	98.06	795.21
95.6	93.26	809.02	98.9	98.22	794.73
95.7	93.41	808.63			
95.8	93.55	808.23	99.0	98.38	794.25
95.9	93.69	807.82	99.1	98.53	793.77
			99.2	98.69	793.28
96.0	93.84	807.42	99.3	98.86	792.79
96.1	93.98	807.01	99.4	99.02	792.30
96.2	94.13	806.61	99.5	99.18	791.80
96.3	94.27	806.20	99.6	99.34	791.29
96.4	94.42	805.78	99.7	99.50	790.79
96.5	94.57	805.37	99.8	99.67	790.28
96.6	94.71	804.96	99.9	99.83	789.76
96.7	94.86	804.54			
96.8	95.01	804.12	100.0	100.0	789.24
96.9	95.16	803.70			

# **ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ**



# ВУШНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

## Auricularia

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні лікарські засоби являють собою рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для закапування, розпилення, вдвудання або аплікації у слуховий отвір або для промивання вуха.

Вушні лікарські засоби звичайно містять одну або більше діючих речовин у підходящому розчиннику. Вони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для регулювання тоничності або в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин, забезпечення стабільності або надання відповідних антимікробних властивостей. Допоміжні речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або, у використуваних концентраціях, не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення.

Лікарські засоби, які застосовуються при ушкодженні вуха, особливо при ушкодженні барабанної перетинки або перед хірургічними операціями, мають бути стерильними, не мають містити антимікробних консервантів і мають постачатися в однодозових контейнерах.

▼ Вушні лікарські засоби випускають у багатодозових або однодозових контейнерах, споряджених, якщо необхідно, пристроєм, який забезпечує зручність застосування і запобігає забрудненню. ▲

Якщо немає інших зазначень, водні вушні лікарські засоби, які випускають у багатодозових контейнерах, містять підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що виявляють достатню антимікробну дію.

Контейнери для вушних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи).

Вушні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- вушні краплі, аерозолі та спреї;
- вушні м'які лікарські засоби;
- вушні порошки;
- вушні промивки;
- вушні тампони.

### ВИРОБНИЦТВО

При розробці вушних лікарських засобів, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті "Ефективність антимікробних консервантів" (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації вушних лікарських засобів мають бути вжиті від-

повідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

Стерильні вушні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів, відповідно до вимог статті "Методи приготування стерильних продуктів" (5.1.1).

При виробництві вушних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність вмісту** (2.9.6). Вушні лікарські засоби в однодозових контейнерах із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Якщо лікарський засіб містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси** (2.9.5). Вушні лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин. ▲

**Стерильність** (2.6.1). Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

### ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно;
- ▼ для багатодозових контейнерів — термін зберігання після розкриття. Цей термін не має перевищувати чотириох тижнів, якщо немає інших зазначень в окремій статті. ▲

## Вушні краплі, аерозолі та спреї

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні краплі, аерозолі та спреї являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше

діючих речовин у підхожих рідинах (наприклад, вода, гліколі або жирні масла), призначені для введення у слуховий отвір без виявлення небезпечного тиску на барабанну перетинку. Вони також можуть бути введені у слуховий отвір за допомогою турунди, просоченої лікарським засобом.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

▼ Вушні краплі звичайно випускають у багатодозових контейнерах із скла або підхожого пластикового матеріалу, споряджених вбудованою крапельницею або кришкою, що закручується, з відповідного матеріалу з крапельницею і гумовим або пластиковим соском. Комплект такої кришки може бути доданий окремо. Аерозолі та спреї звичайно випускають у багатодозових контейнерах, споряджених підхожою насадкою. Якщо лікарські засоби випускають у контейнерах під тиском, вони мають відповідати вимогам статті "Лікарські засоби, що знаходяться під тиском".▲

### Вушні м'які лікарські засоби

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні м'які лікарські засоби призначені для введення у зовнішній слуховий отвір. Якщо необхідно, закладають або вводять турунду, просочену лікарським засобом.

Вушні м'які лікарські засоби мають відповідати вимогам статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування".

Їх випускають у контейнерах, споряджених підхожою насадкою.

### Вушні порошки

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні порошки мають відповідати вимогам статті "Порошки для зовнішнього застосування".

Їх випускають у контейнерах, споряджених підхожою насадкою для нанесення або вдунання.

### Вушні промивки

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні промивки являють собою лікарські засоби, призначені для очищення зовнішнього слухового отвору. Вони звичайно являють собою водні розчини із значенням рН, відповідним фізіологічним межах.

▼ Вушні промивки, що застосовуються при ушкодженнях вуха або перед хірургічними операціями, мають бути стерильними.▲

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Вушні промивки в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.▲

### Вушні тампони

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Вушні тампони призначені для введення у зовнішній слуховий отвір. Вони мають відповідати вимогам статті "Тампони медичні".

N

### Вушні краплі

#### ВИПРОБУВАННЯ

Вушні краплі, що являють собою розчини, звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН (крім неводних і масляних розчинів), супровідні домішки, об'єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення.

Для вушних крапель, що являють собою масляні розчини, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Для вушних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість.

Для вушних крапель у вигляді суспензій ▼ або емульсій додатково контролюють однорідність вмісту▲, розмір часток і стійкість суспензії.

▼ **Однорідність вмісту.** Вушні краплі у вигляді суспензій і емульсій в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.▲

**Кількісне визначення.** Проводять визначення діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених в окремій статті. Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл лікарського засобу. Вміст діючих речовин має бути від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті.

■

## ГРАНУЛИ

### Granulata

*Вимоги до гранул, що використовуються для приготування розчинів або суспензій для орального застосування, наведені у статті "Рідкі лікарські засоби для орального застосування". Вимоги даної статті не поширюються на гранули для ветеринарного застосування, якщо немає інших зазначень в окремій статті.*

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Гранули — лікарська форма, що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів часток порошку. Гранули призначені для орального застосування: для ковтання, розжовування, розчинення, диспергування у воді або в іншій підходящій рідині перед застосуванням.

Гранули містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Якщо необхідно, використовують барвники і ароматизуючі добавки, дозволені до медичного застосування.

Гранули випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Кожну дозу гранул із багатодозового контейнера відбирають за допомогою відповідного пристрою для відмірювання прописаної кількості. При однодозовому фасуванні кожен дозу пакують в індивідуальний контейнер, наприклад, пакетик або банку.

Контейнери для гранул мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Гранули можуть бути класифіковані як:

- гранули "шипучі";
- гранули, вкриті оболонкою;
- гранули з модифікованим вивільненням;
- гранули кишково-розчинні.

#### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації гранул мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Гранули в однодозових контейнерах з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для гранул, що містять більше однієї діючої речовини, вимо-

ги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам. ■

**Однорідність маси (2.9.5).** Гранули в однодозових контейнерах, за винятком гранул, вкритих оболонкою, мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин.

▼ **Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27).** Гранули у багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. ▲

#### ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб містить леткі речовини або вміст необхідно захистити, зберігають у повітронепроникних контейнерах.

## Гранули "шипучі"

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Гранули "шипучі" — гранули без оболонки, що головним чином містять кислоти і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Гранули призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Поміщають одну дозу гранул "шипучих" у склянку з 200 мл води *P* при температурі від 15 °С до 25 °С; виділяються численні бульбашки газу. Гранули вважають такими, що розпалися, якщо після припинення виділення газу вони або розчинилися, або диспергувалися у воді. Повторюють процедуру на п'яти інших дозах. Гранули витримують випробування, якщо кожна з шести доз розпадається протягом не більше 5 хв.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникних контейнерах.

## Гранули, вкриті оболонкою

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Гранули, вкриті оболонкою, — лікарські засоби в багатодозових контейнерах, які звичайно складаються з

гранул, вкритих одним або кількома шарами із суміші різних допоміжних речовин.

## ВИРОБНИЦТВО

Речовини, які використовують для одержання оболонки, звичайно наносять у вигляді розчину або суспензії в умовах, у яких відбувається випаровування розчинника.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Випробування може бути проведено для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3).

## Гранули з модифікованим вивільненням

### ВИЗНАЧЕННЯ

Гранули з модифікованим вивільненням — гранули, вкриті оболонкою або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення діючої речовини або речовин.

▼До гранул із модифікованим вивільненням відносяться гранули із пролонгованим і відстроченим вивільненням.▲

## ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Проводять випробування для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3).▲

## Гранули кишково-розчинні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Гранули кишково-розчинні — гранули з відстроченим вивільненням, стійкі до шлункового соку і здатні вивільняти діючі речовини або речовину в кишковому соку. Це досягається покриттям гранул матеріалом, стійким до шлункового соку, або іншими підходящими способами.

## ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Проводять випробування для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3).▲

N

## ВИПРОБУВАННЯ

Гранули звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, розмір гранул, втрата в масі при висушуванні, тальк і аеросил, рН, розпадання, розчинення, однорідність маси або однорідність вмісту, маса вмісту контейнера і однорідність маси доз (для гранул у багатодозових контейнерах), мікробіологічна чистота, супровідні домішки, кількісне визначення.

**Розпадання (2.9.1).** Визначення проводять з наважки 0.5 г із використанням сітки з розміром отворів 0.5 мм; гранули мають розпадатися протягом не більше 15 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Розмір гранул (2.9.12).** Визначення проводять відповідно до вимог статті "Ситовий аналіз". Розмір гранул має відповідати вимогам, зазначеним в окремій статті. Звичайно він знаходиться у межах від 0.2 мм до 3.0 мм.

**Тальк, аеросил.** Визначення проводять відповідно до вимог статті "Таблетки". Вміст тальку та аеросилу не має перевищувати вимог, зазначених в окремій статті.

**Розчинення.** Визначення проводять відповідно до вимог статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3). Для гранул у багатодозових контейнерах для випробування відбирають шість проб, які містять одну дозу в кожній пробі.

Якщо проводять випробування за показником "Розчинення", випробування "Розпадання" не вимагається.

**Однорідність вмісту.** Гранули в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Для визначення вмісту діючих речовин у гранулах беруть наважку не менш як із 10 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або в одиницях дії (ОД) в 1 г лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Для гранул в однодозових контейнерах вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або в одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Відхилення вмісту діючих речовин мають становити не більше ( $\pm 10\%$ ) від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Vaginalia

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для вагінального застосування (вагінальні лікарські засоби) можуть бути рідкими, м'якими або твердими і призначені для застосування у піхву з метою забезпечення місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідній основі.

Контейнери для вагінальних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи).

Лікарські засоби для вагінального застосування можуть бути класифіковані як:

- песарії (вагінальні супозиторії);
- вагінальні таблетки;
- вагінальні капсули;
- **▼**вагінальні розчини, емульсії та суспензії;
- таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій;
- м'які лікарські засоби для вагінального застосування; **▲**
- вагінальні піни;
- вагінальні **▼**медичні **▲** тампони.

#### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації лікарських засобів для вагінального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А — вагінальні таблетки або тест В — песарії, вагінальні капсули). Якщо лікарський засіб

містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин.

**▼Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Рідкі і м'які лікарські засоби для вагінального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера. **▲**

**Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин з твердих однодозових лікарських засобів випробування може бути проведене, наприклад, одним із способів, описаних у статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3).

Якщо проводять випробування за показником "Розчинення", випробування "Розпадання" не вимагається.

### Песарії

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Песарії (вагінальні супозиторії) — тверді однодозові лікарські засоби. Вони можуть бути різної форми, звичайно яйцеподібної; за об'ємом і консистенцією мають відповідати вагінальному застосуванню.

**▼**Вони містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у підходящій основі, яка може розчинитися або диспергуватися у воді або плавитися при температурі тіла. До складу пессаріїв, якщо необхідно, можуть входити допоміжні речовини, такі як розріджувачі, адсорбенти, поверхнево-активні і змашувальні речовини, антимікробні консерванти, а також барвники, дозволені до медичного застосування. **▲**

#### ВИРОБНИЦТВО

**▼**Песарії звичайно готують литтям. При виробництві пессаріїв, що містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток діючої речовини або речовин і його контроль. Якщо необхідно, діюча речовина або речовини попередньо здрібнюють і просіюють крізь відповідні сита.

Якщо пессарії готують литтям, приготувану масу попередньо розплавляють при нагріванні й розливають у відповідні форми. Песарії тверднуть при охолодженні. Щоб забезпечити процес тверднення, додають такі допоміжні речовини, як твердий жир, макроголі, маєло какао, різні гелеутворювальні суміші, які містять, наприклад, желатин, воду і гліцерин. **▲**

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин із песаріїв, призначених для пролонгованої місцевої дії.

► Якщо необхідно, проводять визначення стійкості песаріїв до руйнування (2.9.24). ▲

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Якщо песарії не призначені для пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування на розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2). Стан песаріїв досліджують через 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Вагінальні таблетки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні таблетки (пресовані песарії) — тверда одnodозова лікарська форма, загалом подібна до таблеток без оболонки або до таблеток, вкритих оболонкою, за визначенням, наведеним у статті "Таблетки".

### ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин з вагінальних таблеток, призначених для пролонгованої місцевої дії.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Якщо вагінальні таблетки не призначені для пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування на розпадання супозиторіїв і песаріїв (спеціальний метод для вагінальних таблеток, 2.9.2). Стан таблеток досліджують через 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Вагінальні капсули

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні капсули (песарії з оболонкою) — тверда одnodозова лікарська форма, загалом подібна до м'яких капсул, відрізняється лише формою і розміром. Вагінальні капсули можуть мати різну форму, звичайно яйцеподібну. Вони мають бути гладкими і однорідними за зовнішнім виглядом.

### ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин з вагінальних капсул, призначених для пролонгованої місцевої дії.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Якщо вагінальні капсули не призначені для пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування на розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2). Стан капсул досліджують через 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Вагінальні розчини, емульсії та суспензії

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні розчини, емульсії та суспензії — рідкі лікарські форми, призначені для місцевої дії, зрошування або для використання з діагностичною метою. Вони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, для покращення розчинності діючої речовини (речовин) або для стабілізації лікарського засобу. Допоміжні речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію або, у використовуваних концентраціях, не мають чинити надмірне місцеве подразнення.

Вагінальні емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Вагінальні розчини, емульсії і суспензії випускають в одnodозових контейнерах, які пристосовані для введення лікарського засобу у піхву або споряджені підходящою насадкою.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві вагінальних суспензій, в залежності від способу застосування, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

## Таблетки для приготування вагінальних розчинів або суспензій

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки для приготування вагінальних розчинів або суспензій — одnodозові лікарські засоби, які розчиняють або диспергують у воді безпосередньо перед застосуванням. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації часток.

За винятком випробування на розпадання таблетки для приготування розчинів і суспензій для вагінального застосування подібні до таблеток за визначенням, наведеним у статті "Таблетки".

Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до вагінальних розчинів або суспензій, відповідно.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки для приготування вагінальних розчинів або суспензій мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище *воду Р* при температурі від 15 °С до 25 °С.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб приготування вагінальних розчинів або суспензій;
- умови і термін зберігання розчину або суспензії після приготування.

## М'які лікарські засоби для вагінального застосування

### ВИЗНАЧЕННЯ

М'які лікарські засоби для вагінального застосування — це мазі, креми або гелі.

Вони звичайно являють собою однодозові лікарські засоби в контейнерах, споряджених підходящою насадкою.

М'які лікарські засоби для вагінального застосування мають відповідати вимогам статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування". ▲

## Вагінальні піни

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні піни мають відповідати вимогам статті "Піни медичні".

## Вагінальні ►медичні◄ тампони

### ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні медичні тампони — тверда однодозова лікарська форма, призначена для введення у піхву на певний час.

Вони мають відповідати вимогам статті "Тампони медичні".

## ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для вагінального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, ▽ для твердих лікарських засобів — середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення або час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість песаріїв до руйнування; для рідких і м'яких лікарських засобів — масу або об'єм вмісту контейнера ▲; супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

У лікарських засобах для вагінального застосування, якщо необхідно, додатково контролюють кислотне і перекисне числа, а також розмір часток.

**Середня маса.** Визначення середньої маси проводять для песаріїв, вагінальних капсул і таблеток. Відхилення середньої маси від маси, зазначеної у розділі "Склад", не має перевищувати ( $\pm 5\%$ ), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси проводять, як зазначено у статті "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.5).

**Однорідність вмісту.** Тверді вагінальні лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Температура плавлення.** Для песаріїв, виготовлених на ліпофільній основі, визначають температуру плавлення (2.2.15), яка не має перевищувати 37 °С, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або в одиницях дії (ОД) в одиниці дозованого лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті. ■

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗРОШЕННЯ

### Praeparationes ad irrigationem

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для зрошення (іригації) являють собою стерильні водні лікарські засоби великого об'єму, призначені для зрошення порожнин тіла, ран і поверхонь, наприклад, під час хірургічних операцій.

Лікарські засоби для зрошення — це або розчини, приготовані розчиненням однієї або більше діючих речовин, електролітів або осмотично активних речовин у воді, що витримує вимоги статті "Вода для

N

ін'єкцій", або лікарські засоби, що складаються лише з цієї води. В останньому випадку лікарські засоби можуть бути марковані як вода для зрошення. Звичайно розчини для зрошення мають бути ізотонічними з кров'ю.

Лікарські засоби для зрошення у відповідних умовах випробування мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Лікарські засоби для зрошення випускають в однодозових контейнерах. Контейнери і закупорювальні засоби мають відповідати вимогам до контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування, наведеним у статті "Контейнери" (підрозділи 3.2.1 і 3.2.2). Однак пристрій на контейнері для введення лікарського засобу має бути несумісним із пристроєм для внутрішньовенних ін'єкцій і не має дозволяти використання лікарських засобів для зрошення для внутрішньовенних ін'єкцій.

## ВИРОБНИЦТВО

Лікарські засоби для зрошення виготовляють із використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів, відповідно до вимог статті "Методи приготування стерильних продуктів" (5.1.1).

## ВИПРОБУВАННЯ

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Лікарські засоби для зрошення в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.

**Стерильність (2.6.1).** Лікарські засоби для зрошення мають витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Не більше 0.5 МО в 1 мл.

**Пірогени (2.6.8).** Лікарські засоби для зрошення, для яких неможливо провести валідоване випробування на бактеріальні ендотоксини, мають витримувати випробування на пірогени. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, уводять на 1 кг маси кролика 10 мл лікарського засобу.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- лікарський засіб не може використовуватися для ін'єкцій;
- вміст лікарського засобу має бути використаний лише один раз, а невтрачену частину слід відкидати.

## ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для зрошення звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, прозорість, кольоровість, маса або об'єм вмісту контейнера, супровідні домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини або пірогени, механічні вclusions, кількісне визначення.

Для в'язких лікарських засобів для зрошення додатково контролюють густину і/або в'язкість.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Rectalia

## ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для ректального застосування (ректальні лікарські засоби) призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії. Вони можуть також бути використані з діагностичною метою.

Контейнери для ректальних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Лікарські засоби для ректального застосування можуть бути класифіковані як:

- ректальні супозиторії;
- ректальні капсули;
- ректальні розчини, емульсії та суспензії;
- порошки і таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій;
- м'які лікарські засоби для ректального застосування;
- ректальні піни;
- ректальні тампони.

## ВИРОБНИЦТВО

При розробці лікарських засобів для ректального застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті "Ефективність антимікробних консервантів" (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації лікарських засобів для ректального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

N



При виробництві м'яких і рідких лікарських засобів для ректального застосування, що містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, які забезпечують необхідний розмір часток і його контроль.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А — таблетки або тест В — супозиторії, ректальні капсули). Якщо лікарський засіб містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин.

▼**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Рідкі і м'які лікарські засоби для ректального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.▲

**Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин з твердих однодозових лікарських засобів випробування може бути проведено, наприклад, одним із способів, описаних для супозиторіїв і м'яких капсул у статті "*Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм (2.9.3).*"

Якщо проводять випробування за показником "Розчинення", випробування "Розпадання" не вимагається.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву кожного антимікробного консерванта.

## Ректальні супозиторії

### ВИЗНАЧЕННЯ

Супозиторії — тверді однодозові лікарські засоби. Форма, об'єм і консистенція супозиторіїв мають відповідати ректальному застосуванню.

Вони містять одну або більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у підходящій основі, яка може розчинятися, або диспергуватися у воді, або плавитися при температурі тіла. До складу супозиторіїв, якщо необхідно, можуть входити допоміжні речовини, такі як розріджувачі, адсорбенти, поверхнево-активні й змашувальні речовини, антимікробні консерванти, а також барвники, дозволені до медичного застосування.

## ВИРОБНИЦТВО

Супозиторії готують пресуванням або литтям. Якщо необхідно, діючу речовину або речовини попередньо здрибнюють і просіюють крізь відповідні сита. Якщо супозиторії готують литтям, приготувану масу попередньо розплавляють при нагріванні й розливають у відповідні форми. Супозиторії тверднуть при охолодженні. Щоб забезпечити процес тверднення, додають такі допоміжні речовини, як твердий жир, макроголи, масло какао, різні гелеутворюючі суміші, які містять, наприклад, желатин, воду і гліцерин.

▼Якщо необхідно, проводять визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв (2.9.22) і/або визначення стійкості супозиторіїв до руйнування (2.9.24).▲

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин із супозиторіїв, призначених для модифікованого вивільнення або пролонгованої місцевої дії.

▼При виробництві супозиторіїв, які містять дисперговані частки діючих речовин, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.▲

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Якщо супозиторії не призначені для модифікованого вивільнення або пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування на розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2). Стан супозиторіїв на жировій основі досліджують через 30 хв, а супозиторіїв на гідрофільній основі — через 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

■

## Ректальні капсули

### ВИЗНАЧЕННЯ

Ректальні капсули (супозиторії з оболонкою) — тверда однодозова лікарська форма, в основному подібна до м'яких капсул за визначенням, наведеним у статті "*Капсули*". Крім того, вони можуть мати ковзну оболонку. Вони мають бути гладкими, однорідними за зовнішнім виглядом і мати подовжену форму.

### ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин з ректальних капсул, призначених для модифікованого вивільнення або пролонгованої місцевої дії.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Якщо ректальні капсули не призначені для модифікованого вивільнення або пролонгованої

місцевої дії, вони мають витримувати випробування на розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2). Стан капсул досліджують через 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Ректальні розчини, емульсії та суспензії

### ВИЗНАЧЕННЯ

Ректальні розчини, емульсії та суспензії — рідкі лікарські форми, призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії. Вони можуть також бути використані з діагностичною метою.

Ректальні розчини, емульсії та суспензії випускають в однодозових контейнерах і можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих у воді, гліцерині, макроголах або в інших підходящих розчинниках. Ректальні емульсії можуть розширюватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Ректальні розчини, емульсії та суспензії можуть містити допоміжні речовини, призначені для забезпечення необхідної в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, для покращення розчинності діючої речовини (речовин) або для стабілізації лікарського засобу. Вони не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію або, у використовуваних концентраціях, не мають чинити надмірне місцево подразнення.

Ректальні розчини, емульсії та суспензії випускають у контейнерах об'ємом від 2.5 мл до 2000 мл. Контейнер має бути пристосований для введення лікарського засобу в пряму кишку або споряджений підходящою насадкою.

## Порошки й таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки й таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій — однодозові лікарські засоби, які розчиняють або диспергують у воді безпосередньо перед застосуванням. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню і запобігають агрегації часток.

Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до ректальних розчинів або суспензій, відповідно.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище воду Р при температурі від 15 °С до 25 °С.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб приготування ректального розчину або суспензії;
- умови і термін зберігання розчину або суспензії після приготування.

## М'які лікарські засоби для ректального застосування

### ВИЗНАЧЕННЯ

М'які лікарські засоби для ректального застосування — це креми, гелі й мазі.

Вони звичайно являють собою однодозові лікарські засоби у контейнерах, споряджених підходящою насадкою.

М'які лікарські засоби для ректального застосування мають відповідати вимогам статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування".

## Ректальні піни

### ВИЗНАЧЕННЯ

Ректальні піни мають відповідати вимогам статті "Піни медичні".

## Ректальні тампони

### ВИЗНАЧЕННЯ

Ректальні тампони — тверда однодозова лікарська форма, призначена для введення у нижню частину прямої кишки на певний час.

Вони мають відповідати вимогам статті "Тампони медичні".

### ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для ректального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, для твердих лікарських засобів

— середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення або час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість супозиторіїв до руйнування; для рідких і м'яких лікарських засобів — масу або об'єм вмісту контейнера; супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

У лікарських засобах для ректального застосування, якщо необхідно, додатково контролюють кислотне і перекисне числа, а також розмір часток.

**Середня маса.** Визначення середньої маси проводять для супозиторіїв і ректальних капсул, таблеток для приготування ректальних розчинів і суспензій, а також для ректальних розчинів і суспензій. Відхилення середньої маси від маси, зазначеної у розділі "Склад", не має перевищувати ( $\pm 5\%$ ), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси проводять, як зазначено у статті "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.5).

**Однорідність вмісту.** Тверді ректальні лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Температура плавлення.** Для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільній основі, визначають температуру плавлення (2.2.15), яка не має перевищувати 37 °С, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або в одиницях дії (ОД) в одиниці дозованого лікарського засобу або в 1 г лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Ректальні супозиторії

### ВИЗНАЧЕННЯ

Супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром не більше 1.5 см.

Маса одного супозиторія звичайно знаходиться у межах від 1 г до 4 г, для дітей — від 0.5 г до 1.5 г.

Супозиторії мають бути однорідними. Однорідність супозиторія визначають візуально на поздовжньому зрізі. На зрізі не мають бути відсутні вкраплення, допускається наявність повітряного стрижня або лічкоподібної заглибини.

### ВИРОБНИЦТВО

Діючі речовини, якщо необхідно, здрібнюють, просіюють, змішують з основою безпосередньо або після розчинення чи розтирання з невеликою кількістю во-

ди, гліцерину, вазелінового масла або іншого підходящого розчинника. Термолабільні речовини додають до напівохололої маси безпосередньо перед формуванням супозиторіїв.

Як ліпофільні основи для виготовлення супозиторіїв застосовують масло какао, сплави масла какао з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні й тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів із воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені до медичного застосування.

Як гідрофільні основи використовують желатино-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів із різними молекулярними масами й інші речовини, дозволені до медичного застосування. Желатино-гліцеринову основу виготовляють із желатину медичного, гліцерину і води.

При виготовленні супозиторіїв можуть застосовуватися бутилгідрокситолуол, бутилгідроксанизол, лимонна кислота, емульгатори, аеросил й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

## НАЗАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Nasalia

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні лікарські засоби являють собою рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для введення в носові порожнини з метою одержання системної або місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин. Назальні лікарські засоби не мають справляти подразливої та іншої несприятливої дії на слизову носа та її волоски. Водні назальні лікарські засоби звичайно ізотонічні. Вони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин або забезпечення стабільності лікарського засобу.

Назальні лікарські засоби випускають у багатодозових або однодозових контейнерах, споряджених, якщо необхідно, пристроєм, який забезпечує зручність застосування і запобігає забрудненню.

Якщо немає інших зазначень, водні назальні лікарські засоби, які випускають у багатодозових контейнерах, містять підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що виявляють достатню антимікробну дію.

Контейнери для назальних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи).

Назальні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- назальні краплі, рідкі аерозолі та спреї;
- назальні порошки;
- назальні м'які лікарські засоби;
- назальні промивки;
- назальні палички.

### ВИРОБНИЦТВО

При розробці назальних лікарських засобів, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті "Ефективність антимікробних консервантів" (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації назальних лікарських засобів мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

Стерильні назальні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів відповідно до вимог статті "Методи приготування стерильних продуктів" (5.1.1).

При виробництві назальних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Стерильність (2.6.1).** Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

### ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

## Назальні краплі, рідкі аерозолі та спреї

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні краплі, рідкі аерозолі та спреї являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для закапування або упорскування в носові порожнини.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Назальні краплі звичайно випускають у багатодозових контейнерах, споряджених підхожою насадкою.

Рідкі назальні аерозолі та спреї випускають у контейнерах з розпилювальним пристроєм або у контейнерах під тиском, споряджених підхожою насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього. Якщо лікарський засіб випускають у контейнерах під тиском, він має відповідати вимогам статті "Лікарські засоби, що знаходяться під тиском".

Розмір розпиленних краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у носовій порожнині.

### ВИПРОБУВАННЯ

Якщо немає інших зазначень, назальні краплі, які випускаються в однодозових контейнерах, також дозовані аерозолі та спреї, призначені для системної дії, мають витримувати такі випробування.

**Однорідність маси.** Назальні краплі, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування. Звільняють кожен з 10 контейнерів якомога повніше і зважують вміст кожного контейнера. Визначають середню масу вмісту. Маса вмісту не більше як двох контейнерів може відхилитися від середньої маси більш як на ( $\pm 10\%$ ), і маса вмісту жодного контейнера не має відхилитися більш як на ( $\pm 20\%$ ) від середньої маси.

Дозовані назальні аерозолі та спреї, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування. Один раз натискають на клапан і відкидають вивільнений вміст. Не менш як через 5 с знову натискають на клапан і відкидають вивільнений вміст. Повторюють цю операцію ще три рази. Зважують контейнер, один раз натискають на клапан і знову зважують контейнер. За різницею обчислюють масу вмісту, що вивільнився. Повторюють цю операцію ще для дев'яти контейнерів. Лікарський засіб витримує випробування, якщо індивідуальна маса лише для двох контейнерів відхиляється від середнього значення більш як на ( $\pm 25\%$ ), але не більш як на ( $\pm 35\%$ ).

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Назальні краплі, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування. Звільняють кожний контейнер якомога повніше і визначають вміст діючої речовини для кожного контейнера. Вони мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В).

**Однорідність дозування.** Дозовані назальні аерозолі та спреї, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування. Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на розпилювальний пристрій.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менш як через 5 с знову збовтують

контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Через 2 с натискають на розпилювальний пристрій, спрямовуючи дозу назального аерозолю або спрею у збиральну посудину. Вміст збиральної посудини шляхом послідовних промивань об'єднують і визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині.

Повторюють вищезазначену операцію ще для дев'яти контейнерів.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст діючої речовини в дозі не більш як для одного контейнера не укладається в межі від 75 % до 125 %, але не виходить за межі від 65 % до 135 % від середнього значення.

Якщо вміст діючої речовини у дозі для двох або трьох окремих контейнерів не укладається в межі від 75 % до 125 %, але укладається в межі від 65 % до 135 %, повторюють випробування ще для 20 контейнерів. Лікарський засіб витримує вимоги, якщо вміст діючої речовини у дозі не більш як для трьох контейнерів виходить за межі від 75 % до 125 %, але укладається у межі від 65 % до 135 % від середнього значення.

## Назальні порошки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні порошки являють собою порошки, призначені для введення в носові порожнини за допомогою підходячого пристрою. Вони мають відповідати вимогам статті "Порошки для зовнішнього застосування". Розмір часток, які осідають у носових порожнинах, має підтверджуватися відповідними методами визначення розміру часток.

## Назальні м'які лікарські засоби

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні м'які лікарські засоби мають відповідати вимогам статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування". Контейнер повинен мати підходящий пристрій для нанесення вмісту.

## Назальні промивки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні промивки звичайно являють собою водні ізотонічні розчини, призначені для очищення носових порожнин. Назальні промивки, призначені для застосування при ушкодженнях частин носа або перед хірургічною операцією, мають бути стерильними.

### ВІПРОБУВАННЯ

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Назальні промивки в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.▲

## Назальні палички

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні палички мають відповідати вимогам статті "Палички".

N

## Назальні краплі

### ВИПРОБУВАННЯ

Назальні краплі, що являють собою розчини, звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН (крім неводних і масляних розчинів), супровідні домішки, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), маса або об'єм вмісту контейнера (для однодозових контейнерів), мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення.

Для назальних крапель, що являють собою масляні розчини, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Для назальних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість.

Для назальних крапель ■ у вигляді розчинів, які випускають в однодозових контейнерах, додатково контролюють однорідність маси.

Для назальних крапель ■ у вигляді суспензій або емульсій, що випускають в однодозових контейнерах, додатково контролюють однорідність вмісту, розмір часток, стійкість суспензії.

Для назальних рідких дозованих аерозолів та спреїв, які містять суспензії або емульсії, додатково контролюють однорідність дозування.

**рН.** Визначають для назальних крапель, за винятком неводних і масляних розчинів. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, значення рН назальних крапель має відповідати фізіологічним межах.

**Однорідність вмісту.** Назальні краплі у вигляді суспензії або емульсії в однодозових контейнерах мають відповідати вимогам статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Проводять визначення діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних роз-

чинників та інших речовин, зазначених в окремій статті. Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл лікарського засобу. Вміст діючих речовин має бути від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ОЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Ophthalmica

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Очні лікарські засоби являють собою стерильні рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юнктиву чи для введення до кон'юнктивального мішка.

Контейнери для очних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей "*Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів*" (3.1 та підрозділи) та "*Контейнери*" (3.2 та підрозділи).

Очні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- очні краплі;
- очні примочки;
- **порошки для приготування очних крапель і примочки;**
- очні м'які лікарські засоби;
- очні вставки.

#### ВИРОБНИЦТВО

При розробці очних лікарських засобів, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті "*Ефективність антимікробних консервантів*" (5.1.3).

Очні лікарські засоби виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів, відповідно до вимог статті "*Методи приготування стерильних продуктів*" (5.1.1).

При виробництві очних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Стерильність (2.6.1).** Очні лікарські засоби мають витримувати випробування на стерильність. Аплікатори, що додаються окремо, також мають витримувати випробування на стерильність. Їх виймають з контейнера в асептичних умовах і поміщають у посудину з жи-

вильним середовищем до повного занурення. Інкубацію посівів і оцінку результатів проводять відповідно до вимог статті "*Стерильність*".

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Очні рідкі і м'які лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву кожного антимікробного консерванта.

### Очні краплі

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Очні краплі являють собою стерильні водні або масляні розчини або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око.

Очні краплі можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної тоничності, в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин, забезпечення стабільності лікарського засобу. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або, у використовуваних концентраціях, не мають чинити надмірне місцеве подразнення.

Водні очні лікарські засоби, які випускають у багатодозових контейнерах, мають містити підходящі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли сам лікарський засіб виявляє достатню антимікробну дію. Вибрані антимікробні консерванти мають бути сумісними з іншими інгредієнтами лікарського засобу і зберігати ефективність протягом усього періоду використання очних крапель.

Якщо очні краплі не містять антимікробних консервантів, вони мають бути упаковані переважно в однодозові контейнери. Очні краплі, призначені для використання при хірургічних процедурах, не мають містити антимікробних консервантів і мають випускатися в однодозових контейнерах.

Очні краплі, що являють собою розчини, у відповідних умовах нагляду мають бути практично прозорими і практично вільними від часток.

Очні краплі у вигляді суспензій можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Багатодозові очні лікарські засоби випускають у таких контейнерах, які дозволяють дозувати краплями. Контейнер має містити не більше 10 мл очних крапель, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розмір часток.** Очні краплі у вигляді суспензії мають витримувати таке випробування: певну кількість суспензії вносять до лічильної камери або за допомогою мікропіпетки наносять на предметне скло і переглядають під мікроскопом площу, відповідну 10 мкг твердої фази. Спочатку зразок переглядають при малому збільшенні (наприклад,  $\times 50$ ), відмічаючи частки з максимальним розміром більше 25 мкм. Потім здійснюють вимірювання цих часток при більшому збільшенні (наприклад, від  $\times 200$  до  $\times 500$ ). Для кожного зразка, який містить 10 мкг твердої діючої речовини, має бути не більше 20 часток з максимальним розміром більше 25 мкм і з них не більше двох часток з максимальним розміром більше 50 мкм. Не допускається наявність часток розміром більше 90 мкм.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання лікарського засобу після розкриття контейнера. Цей термін не має перевищувати чотирьох тижнів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Очні примочки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Очні примочки являють собою стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око.

Очні примочки можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної тоничності, в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або, у використовуваних концентраціях, не мають чинити надмірне місцеве подразнення.

Очні примочки, які випускають у багатодозових контейнерах, мають містити підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, які виявляють достатню антимікробну дію. Вибрані антимікробні консерванти мають бути сумісними з іншими інгредієнтами лікарського засобу і зберігати ефективність протягом усього періоду використання очних примочок.

Якщо очні примочки не містять антимікробних консервантів, вони мають бути упаковані в однодозові контейнери. Очні примочки, призначені для використання при хірургічних процедурах і для надання пер-

шої медичної допомоги, не мають містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в однодозових контейнерах.

Очні примочки у відповідних умовах випробування мають бути практично прозорими і практично вільними від часток. Багатодозовий контейнер має містити не більше 200 мл очної примочки, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- для однодозових контейнерів — вміст має використовуватися лише один раз;
- для багатодозових контейнерів — термін зберігання лікарського засобу після розкриття контейнера. Цей термін не має перевищувати чотирьох тижнів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ► Порошки для приготування очних крапель і примочок

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для приготування очних крапель і примочок являють собою сухі стерильні лікарські засоби, які безпосередньо перед застосуванням розчиняють або суспендують у приписаній стерильній рідині. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню і запобігають агрегації часток, забезпечують необхідну тоничність, створення або стабілізацію необхідного значення рН або стабільність лікарського засобу.

Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до очних крапель або примочок, відповідно.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки для приготування очних крапель і примочок в однодозових контейнерах із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Якщо лікарський засіб містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки для приготування очних крапель і примочок в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачено для всіх діючих речовин. ▲

**Очні м'які лікарські засоби****ВИЗНАЧЕННЯ**

Очні м'які лікарські засоби являють собою однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву. Вони містять одну або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих у підходящій основі.

Очні м'які лікарські засоби мають відповідати вимогам статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування". Основа не має подразнювати кон'юнктиву.

Очні м'які лікарські засоби упаковують у стерильні, необоротно стискувані, мілкоємні туби, що не пружиняють, з умонтованим або доданим наконечником. Вміст туби має бути не більше 5 г. Туби мають бути щільно закупорені, щоб запобігати мікробному забрудненню. Очні м'які лікарські засоби можуть також випускатися у спеціально призначених однодозових контейнерах. ▀ Контейнери або насадки туб мають бути такої форми, щоб полегшити уведення без забруднення. Туби мають забезпечувати контроль першого розкриття. ▀

**ВИПРОБУВАННЯ**

**Розмір часток.** Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частки, мають витримувати таке випробування: зразок, який містить не менше 10 мкг твердої діючої речовини, обережно наносять тонким шаром на предметне скло і переглядають під мікроскопом усю площу зразка. Спочатку зразок переглядають при малому збільшенні (наприклад,  $\times 50$ ), відмічаючи частки з максимальним розміром більше 25 мкм. Потім здійснюють вимірювання цих часток при більшому збільшенні (наприклад, від  $\times 200$  до  $\times 500$ ). Для кожного зразка, який містить 10 мкг твердої діючої речовини, має бути не більше 20 часток із максимальним розміром більше 25 мкм, і з них не більше двох часток має бути із максимальним розміром більше 50 мкм. Не допускається наявність часток із максимальним розміром більше 90 мкм.

**Очні вставки****ВИЗНАЧЕННЯ**

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які лікарські засоби відповідного розміру і форми, призначені для вставки у кон'юнктивальний мішок, для одержання окулярного ефекту. Вони звичайно складаються з матриці, в яку включено діючу речовину, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Діюча речовина має бути достатньо розчинною у фізіологічній рідині і вивільнюватися певний період часу.

Кожна очна вставка випускається в індивідуальному стерильному контейнері.

**ВИРОБНИЦТВО**

Виробництво очних вставок має забезпечувати необхідне вивільнення діючої речовини.

**ВИПРОБУВАННЯ**

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Очні вставки мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**МАРКУВАННЯ**

У необхідних випадках на етикетці зазначають:

- загальну кількість діючої речовини в одній вставці;
- дозу, вивільнювану за одиницю часу.

**N****Очні краплі****ВИРОБНИЦТВО**

При виробництві очних крапель застосовують стерильні розчинники: воду очищену, ізотонічні буферні розчини, масла та ін.

Як стабілізатори, консерванти, пролонгатори та інші допоміжні речовини використовують: натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, натрію дигідрофосфат і динатрію гідрофосфат, кислоту борну, кислоту сорбінову, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, бензалконію хлорид, похідні целюлози та ін.

Звичайно очні краплі мають бути ізотонічними із слізною рідиною, відповідною 0.9 % розчину натрію хлориду. Допускається виробництво розчинів, осмоляльність (осмолярність) яких знаходиться в межах осмоляльності (осмолярності) 0.6 % — 2 % розчину натрію хлориду. В окремих випадках очні краплі можуть мати осмоляльність більшу за осмоляльність 2 % розчину натрію хлориду.

Для очних крапель уповноваженому органу мають бути подані дані про осмоляльність (осмолярність) лікарського засобу.

**ВИПРОБУВАННЯ**

Очні краплі звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, однорідність вмісту, однорідність маси, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів) або маса або об'єм вмісту контейнера (для однодозових контейнерів), супровідні домішки, стерильність, механічні включення, кількісне визначення.

Для очних крапель у вигляді масляних розчинів додатково контролюють кислотне і перекисне числа.



Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють розмір часток.

Для очних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість.

**pH.** Визначають для очних крапель, за винятком масляних розчинів. Оптимальним значенням pH є 7.4, що відповідає pH слізної рідини.

Якщо діючі речовини лікарського засобу при зазначеному значенні pH не стабільні або мало розчинні, значення pH може відрізнятись від оптимального і має знаходитись у межах від 3.5 до 8.5.

▼ **Однорідність вмісту.** Очні краплі у вигляді суспензій в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті. ▲

**Кількісне визначення.** Проводять визначення діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених в окремій статті. Вміст визначуваних речовин зазначають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл лікарського засобу.

Вміст діючих речовин має бути від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ▼ Порошки для приготування очних крапель і примочок

### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту.** Порошки для приготування очних крапель і примочок в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті. ▲

## Очні м'які лікарські засоби

### ВИПРОБУВАННЯ

Очні м'які лікарські засоби додатково контролюють за такими показниками якості: металеві частки, герметичність контейнера.

Для очних м'яких лікарських засобів, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

**Металеві частки.** Вміст кожної з 10 туб поміщають у 10 чашок Петрі, поверхня яких не містить видимих подряпин. Чашки закривають кришками і нагрівають при температурі 85 °C протягом 2 год до повного розплавлення лікарського засобу. Чашки Петрі поміща-

ють на стійку рівну поверхню і охолоджують при кімнатній температурі до загустіння. Знімають кришки, перевертають кожну чашку Петрі догори дном і розглядають під мікроскопом, спорядженим мікрометричною сіткою, при збільшенні x 30. На додаток до звичайного джерела світла має бути джерело, що знаходиться під кутом 45° зверху. Досліджують все дно кожної чашки Петрі на наявність металевих часток. Варіювання інтенсивності верхнього джерела світла дозволяє визначити такі частки металу за їхнім характерним відбиванням світла.

Підраховують кількість металевих часток, розмір яких перевищує 50 мкм.

Вимоги даного випробування вважаються виконаними, якщо у 10 тубах кількість таких часток не перевищує 50 і лише в одній тубі допускається більше восьми таких часток.

Якщо ці вимоги не виконані, випробування проводять додатково із вмістом 20 туб. Вимоги вважаються виконаними, якщо кількість металевих часток розміром більше 50 мкм у 30 тубах не перевищує 150 і не більш як у трьох тубах допускається більше восьми таких часток у кожній.

## ПОРОШКИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Pulveres perorales

*Вимоги до порошків, використовуваних для приготування розчинів або суспензій для орального застосування, наведені в статті "Рідкі лікарські засоби для орального застосування". Вимоги даної статті не поширюються на порошки для орального застосування, використовувани у ветеринарії, якщо немає інших зазначень в окремій статті.*

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для орального застосування являють собою лікарську форму, що складається з твердих окремих сухих часток різного ступеня здрібненості.

Порошки містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Якщо необхідно, використовують барвники, дозволені до медичного застосування, і ароматизатори. Порошки звичайно приймають з водою або іншою підходящою рідиною. Їх можна також ковтати безпосередньо. Порошки випускають в однодозових або багатодозових контейнерах.

Контейнери для порошків для орального застосування мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовувани для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи).

Кожну дозу порошку з багатодозового контейнера відбирають за допомогою відповідного пристрою для відмірювання прописаної кількості. При однодозово-

му фасуванні кожна доза має бути упакована в індивідуальний контейнер, наприклад, пакетик або банку.

## ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації порошків для орального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

## ВИПРОБУВАННЯ

■ **Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки для орального застосування в однодозових контейнерах із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для порошків, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам. ■

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки для орального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин.

▼ **Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27).** Порошки для орального застосування у багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. ▲

## ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб містить леткі речовини або вміст необхідно захистити, зберігають у повітронепроникних контейнерах.

## Порошки "шипучі"

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки "шипучі" — однодозові або багатодозові порошки, що містять, головним чином, кислоти і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Порошки "шипучі" призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникних контейнерах.

## Приготування порошків "ex tempore"

Розрізняють порошки: прості, які складаються з однієї речовини; складні, які складаються з двох і більше речовин.

Складні порошки готують з урахуванням властивостей діючих, допоміжних речовин, та їхніх кількостей. При наявності в складі складного порошку речовин у різних кількостях змішування починають з речовин, що входять у менших кількостях, поступово додаючи решту речовин.

Отруйні й сильнодіючі речовини у кількостях менше 0.05 г на всю масу, що готується, використовують у вигляді тритурацій — суміші з лактозою та іншими допоміжними речовинами, дозволеними до медичного застосування (1:100 або 1:10).

### ВИПРОБУВАННЯ

Порошки звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність маси або однорідність вмісту, маса вмісту контейнера і однорідність маси доз (для порошків у багатодозовому контейнері), втрата в масі при висушуванні або вода, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Якщо необхідно, порошки контролюють за такими показниками: час розчинення, рН, важкі метали.

**Однорідність вмісту.** Порошки мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одному грамі лікарського засобу.

Для порошків в однодозових контейнерах вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Відхилення у вмісті діючих речовин мають становити не більше ( $\pm 10\%$ ) від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті. ■

## РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Praeparationes liquidae perorales

Вимоги даної статті не поширюються на рідкі лікарські засоби для орального застосування, використовувани у ветеринарії, якщо немає інших зазначень.

## ВИЗНАЧЕННЯ

Рідкі лікарські засоби для орального застосування звичайно являють собою розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Деякі лікарські засоби для орального застосування можуть складатися лише з рідких діючих речовин (оральні рідини).

Деякі рідкі лікарські засоби готують розведенням рідких концентратів або порошків, гранул для приготування оральних розчинів або суспензій, оральних крапель або сиропів за допомогою відповідного розчинника.

Розчинник для лікарських засобів для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини або речовин, і він має забезпечувати відповідну органолептичну якість лікарського засобу, в залежності від передбачуваного використання.

Рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть містити підхожі антимікробні консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загусники, емульгатори, речовини, призначені для створення або стабілізації необхідного значення рН, для забезпечення змочування і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки і барвники, дозволені до медичного застосування.

Емульсії можуть розшаруватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при прийманні.

Контейнери для рідких лікарських засобів для орального застосування мають відповідати вимогам статті "Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи).

Рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- оральні розчини, емульсії та суспензії;
- порошки і гранули для приготування оральних розчинів і суспензій;
- оральні краплі;
- порошки для приготування оральних крапель;
- сиропи;
- порошки і гранули для приготування сиропів.

## ВИРОБНИЦТВО

При розробці рідких лікарських засобів для орального застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимо-

гам статті "Ефективність антимікробних консервантів" (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких лікарських засобів для орального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

При виробництві рідких лікарських засобів для орального застосування, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Рідкі лікарські засоби у вигляді суспензій в однодозових контейнерах мають витримувати таке випробування: після збовтування звільняють кожний контейнер якомога повніше і визначають вміст діючої речовини для кожного контейнера. Вони мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В).

**Однорідність маси (2.9.5).** Рідкі лікарські засоби у вигляді емульсій в однодозових контейнерах мають витримувати таке випробування. Звільняють кожен з 20 контейнерів якомога повніше і зважують вміст кожного контейнера. Визначають середню масу вмісту. Маса вмісту не більше двох контейнерів може відхилитися більш як на ( $\pm 10\%$ ) від середньої маси, і маса вмісту жодного контейнера не має відхилитися більш як на ( $\pm 20\%$ ).

**Доза і однорідність дозування крапель для орального застосування.** Кількість крапель, відповідну одній дозі, поміщають у мірний циліндр за допомогою пристрою, що дозує краплями і входить до комплекту упаковки. Швидкість капання не має перевищувати двох крапель на секунду. Рідину зважують, додають ще одну дозу і знову зважують; повторне додавання з наступним зважуванням проводять доти, доки не буде зважено 10 доз. Визначають середню масу дози. Маса жодної дози не має відхилитися більш як на ( $\pm 10\%$ ) від середньої маси. Сумарна маса 10 доз не має відрізнитися більш як на ( $\pm 15\%$ ) від номінальної маси 10 доз. Якщо необхідно, вимірюють загальний об'єм 10 доз. Об'єм не має відрізнитися більш як на ( $\pm 15\%$ ) від номінального об'єму 10 доз.

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Рідкі лікарські засоби для орального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.

**Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27).** Рідкі лікарські засоби для орального застосування у багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву кожного антимікробного консерванта.

### Оральні розчини, емульсії та суспензії

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Оральні розчини, емульсії та суспензії випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходячого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму. Пристрій звичайно являє собою ложку або склянку місткістю 5 мл або кратною до зазначеного об'єму, або оральний шприц іншого об'єму.

### Порошки і гранули для приготування оральних розчинів і суспензій

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки і гранули для приготування розчинів і суспензій для орального застосування в основному відповідають визначенням, наведеним в статтях "Порошки для орального застосування" або "Гранули", відповідно. Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють диспергуванню або розчиненню або запобігають агрегації часток.

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до розчинів або суспензій для орального застосування, відповідно.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки і гранули в однодозовому контейнері з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для порошоків і гранул, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки і гранули в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачено для всіх діючих речовин.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб приготування розчину або суспензії;
- умови і термін зберігання після приготування.

### Оральні краплі

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Оральні краплі являють собою розчини, емульсії або суспензії, які приймають малими об'ємами — краплями за допомогою підходячого дозуючого пристрою.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають кількість крапель в 1 мл або в 1 г лікарського засобу, якщо доза вимірюється у краплях.

### Порошки для приготування оральних крапель

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для приготування оральних крапель в основному відповідають визначенням, наведеним у статті "Порошки для орального застосування". Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації часток.

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до оральних крапель.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки для приготування оральних крапель в однодозових контейнерах з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для порошоків, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки для приготування оральних крапель в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачено для всіх діючих речовин.

## ВИЗНАЧЕННЯ

Сиропои — рідкі лікарські засоби, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Вони можуть містити сахарозу в концентрації не менше 45 % (м/м). Солодкий смак може бути одержаний використанням інших поліспиртів або підсолоджувачів. Сиропои звичайно містять ароматизатори або інші смакові добавки. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму. Пристрій звичайно являє собою ложку або склянку місткістю 5 мл або кратну до зазначеного об'єму.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву і концентрацію поліспирту або підсолоджувача.

## Порошки і гранули для приготування сиропів

## ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки і гранули для приготування сиропів в основному відповідають визначенням, наведеним у статтях "Порошки для орального застосування" або "Гранули", відповідно. Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють розчиненню.

Після розчинення вони мають відповідати вимогам, які ставляться до сиропів.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки і гранули для приготування сиропів в однодозовому контейнері з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест В), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для порошоків і гранул, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки і гранули для приготування сиропів в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин. ▲

## ВИПРОБУВАННЯ

Рідкі лікарські засоби для орального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, супровідні домішки, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів) і маса або об'єм вмісту контейнера (для однодозових контейнерів), однорідність вмісту, однорідність маси, доза і однорідність дозування (для крапель)▲, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для в'язких рідких лікарських засобів для орального застосування додатково контролюють густину і в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для орального застосування у вигляді суспензій додатково контролюють стійкість суспензії.

▼**Однорідність вмісту.** Рідкі лікарські засоби у вигляді суспензії і емульсії, а також порошоків і гранул для приготування оральних розчинів, суспензій, крапель або сиропів в однодозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6).▲

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин звичайно зазначають у грамах або одиницях дії (ОД) в 1 мл або у одиниці дозованого лікарського засобу.

## РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Praeparationes liquidae ad usum dermicum

*Вимоги даної статті не поширюються на лікарські засоби, призначені для системної дії, а також використувані у ветеринарії, якщо немає інших зазначень.*

## ВИЗНАЧЕННЯ

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування являють собою різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Вони можуть містити підходящі антимікробні консерванти, антиоксиданти або інші допоміжні речовини, такі як стабілізатори, емульгатори та загусники.

Емульсії можуть розшаруватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити гомогенність лікарського засобу при застосуванні.

Контейнери для рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" (3.1 і підрозділи) і "Контейнери" (3.2 і підрозділи).

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування, що випускаються у контейнерах під тиском, мають відповідати вимогам статті "Лікарські засоби, що знаходяться під тиском".

Лікарські засоби, призначені для використання на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними.

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- шампуні;
- піни на шкірні.

### ВИРОБНИЦТВО

При розробці рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті "Ефективність антимікробних консервантів" (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

Стерильні рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів, відповідно до вимог статті "Методи приготування стерильних продуктів" (5.1.1).

При виробництві рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Маса або об'єм вмісту контейнера (2.9.28).** Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування в одnodозових контейнерах мають витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

### ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах із контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

## Шампуні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Шампуні — рідкі або іноді м'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі голови і наступного змивання водою. При розтиранні з водою вони звичайно утворюють піну.

Шампуні це емульсії, суспензії або розчини. Вони звичайно містять поверхнево-активні речовини.

## Піни на шкірні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Піни на шкірні мають відповідати вимогам статті "Піни медичні".

N

### ВИЗНАЧЕННЯ

До рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування належать також розчини, емульсії, суспензії або лосьйони.

### ВИПРОБУВАННЯ

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), маса або об'єм вмісту контейнера (для одnodозових контейнерів), однорідність вмісту, однорідність маси, супровідні домішки, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення.

Для в'язких рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування додатково контролюють густину і в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування у вигляді суспензій додатково контролюють седиментаційну стійкість суспензії.

**Однорідність вмісту.** Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування у вигляді суспензій і емульсій в одnodозових контейнерах мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин звичайно зазначають у грамах або одиницях дії (ОД) в

1 мл або в одиниці дозованого лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ТАБЛЕТКИ

### Compressi

*Вимоги даної статті не обов'язкові для таблетованих лікарських засобів, призначених до застосування не оральним, а іншим способом. Вимоги до таких лікарських засобів можуть бути наведеними в інших статтях, наприклад, "Лікарські засоби для ректального застосування" або "Лікарські засоби для вагінального застосування" ▼ і "Оромукозні лікарські засоби". Вимоги даної статті не поширюються на льодяники, оральні ліофілізати, пасти і жувальні гумки. ▲ Вимоги даної статті не поширюються на таблетки для ветеринарного застосування, якщо немає інших зазначень.*

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки — тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму часток. Таблетки призначені для орального застосування. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільнюється.

Частки складаються з однієї або більше діючих і таких допоміжних речовин, які розводять, зв'язують, розпушують, ковзають, змащують; речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми у травному тракті, барвників, дозволених до медичного застосування, і ароматизаторів або без допоміжних речовин.

Таблетки звичайно являють собою цільні, правильні циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути скошені. На поверхні таблеток можуть бути нанесені штрихи, риси для поділу, написи та інші позначення. Таблетки можуть бути вкритими оболонкою.

Контейнери для таблеток мають відповідати вимогам статей "Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів" (3.1 та підрозділи) та "Контейнери" (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Таблетки для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки "шипучі";
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- ▼таблетки, дисперговані у ротовій порожнині; ▲
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки для застосування у ротовій порожнині.

### ВИРОБНИЦТВО

Таблетки звичайно одержують пресуванням певного об'єму часток або агрегатів часток, одержаних методами грануляції. При виробництві ■ таблеток мають бути ужиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до роздавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями "Стираність таблеток без оболонки" (2.9.7) і "Стойкість таблеток до роздавлювання" (2.9.8). Таблетки для жування виготовляють, забезпечуючи легке руйнування при жуванні.

▼Стосовно ділимих таблеток уповноваженому органу мають бути подані дані, які підтверджують, що окремі розділені вручну за ризці частини таблетки витримують випробування "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6) (тест А) або "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.5), відповідно. ▲

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті "Мікробіологічна чистота лікарських засобів" (5.1.4).

### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Таблетки із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від маси таблетки мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Якщо лікарський засіб містить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам. ■

▼Таблетки, вкриті оболонкою, за винятком плівкової оболонки, мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті, незалежно від вмісту в них діючої речовини або речовин. ▲

**Однорідність маси (2.9.5).** Таблетки без оболонки і, якщо немає інших зазначень в окремій статті, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене для всіх діючих речовин або якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Розчинення.** Випробування може бути проведене для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, описаних у статті "Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм" (2.9.3).

Якщо проводять випробування за показником "Розчинення", випробування "Розпадання" не вимагається.

## Таблетки без оболонки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки без оболонки — одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням часток, або багатшарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуванням часток різного складу. Використовувані допоміжні речовини спеціально не призначені для вивільнення діючої речовини у шлунково-кишковому тракті.

Таблетки без оболонки відповідають загальному визначенню таблеток. На розламі при розгляданні під лупою видно ту чи іншу відносно однорідну структуру (одношарові таблетки) або пошарову структуру (багатшарові таблетки), але не ознаки оболонки.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки без оболонки мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують воду Р. У кожному скляну трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 15 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання їх до дисків, випробування повторюють на наступних шести таблетках без дисків.

Випробування вважають витриманим, якщо розпалися усі шість таблеток.

*Таблетки для жування випробуванню на розпадання не підлягають.*

## Таблетки, вкриті оболонкою

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки, вкриті оболонкою, — таблетки, вкриті одним або кількома шарами суміші різних речовин, таких як натуральні або синтетичні смоли, камеді, желатин, неактивні і нерозчинні наповнювачі, цукри, пластифікатори, поліспирти, воски, барвники, дозволені для медичного застосування, й іноді ароматизатори та діючі речовини. Речовини, використовувани для покривання таблеток, звичайно наносять у вигляді розчинів або суспензій в умовах, що дозволяють розчиннику випаритися. Коли оболонка являє собою дуже тонке полімерне покриття, таблетки визначають як таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті оболонкою, мають гладку поверхню, яка часто забарвлена і може бути відполірованою; на розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним або кількома суцільними шарами різної структури.

### ▼ВИРОБНИЦТВО

Якщо необхідно, однорідність вмісту або однорідність маси таблеток, вкритих оболонкою, за винятком таблеток, вкритих плівковою оболонкою, може бути досягнута шляхом контролю ядер таблеток.▲

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки, вкриті оболонкою, за винятком плівкової, мають витримувати випробування на розпадання таблеток і капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують воду Р. У кожному скляну трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо не розпалися хоча б одна з шести таблеток, випробування повторюють на наступних таблетках, замінивши воду Р у посудині на 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Випробування вважають витриманим, якщо усі шість таблеток розпалися у кислому середовищі.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають витримувати випробування на розпадання в умовах, прийнятих для таблеток без оболонки, при цьому прилад вмикають на 30 хв, якщо інше не зазначено в окремій статті.

Якщо таблетки, вкриті оболонкою, або таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не витримали випробування внаслідок прилипання таблеток до дисків, випробування повторюють на наступних шести таблетках без дисків.

Випробування вважають витриманим, якщо розпалися усі шість таблеток.

*Таблетки для жування, вкриті оболонкою, випробуванню на розпадання не підлягають.*

## Таблетки "шипучі"

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки "шипучі" — таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Ці таблетки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Одну таблетку поміщають у склянку, яка містить 200 мл води Р при температурі від 15 °С до 25 °С; виділяються численні бульбашки газу. Таблетка вважається такою, що розпалася, якщо після припинення виділення газу навколо таблетки або її фрагментів вона або розчинилася, або диспергувалася у воді без агломератів часток. Повторюють процедуру на п'яти інших таблетках.



Випробування вважають витриманим, якщо кожна з шести таблеток розпалася вищезазначеним способом протягом 5 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Таблетки розчинні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки розчинні — таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Ці таблетки перед застосуванням розчиняють у воді. В одержаному розчині допускається легка опалесценція через допоміжні речовини, використані при виготовленні таблеток.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки розчинні мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище *воду P* з температурою від 15 °С до 25 °С.

## Таблетки дисперговані

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки дисперговані — таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки дисперговані мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1), використовуючи як рідке середовище *воду P* з температурою від 15 °С до 25 °С.

**Ступінь диспергування.** Дві таблетки поміщають у колбу, яка містить 100 мл *води P*, і перемішують до повного диспергування. Має утворитися однорідна суспензія, яка проходить крізь сито з номінальним розміром отворів 710 мкм.

## Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, — таблетки без оболонки, які поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтання.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (2.9.1). ▲

## Таблетки з модифікованим вивільненням

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки з модифікованим вивільненням — таблетки, вкриті оболонкою або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення діючої речовини або речовин.

► До таблеток із модифікованим вивільненням відносяться таблетки із пролонгованим, відстроченим і пульсуючим вивільненням. ▲

### ВИРОБНИЦТВО

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

## Таблетки кишково-розчинні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки кишково-розчинні — таблетки з відстроченим вивільненням, що мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини в кишковому соку. Такі таблетки виготовляють, покриваючи ядра таблеток оболонкою, стійкою до шлункового соку (таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою), або виготовляють із гранул або часток з нанесеною на них раніше оболонкою, стійкою до шлункового соку.

Таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою, захищують до групи таблеток, вкритих оболонкою.

### ВИРОБНИЦТВО

Для таблеток, приготованих з гранул або часток, заздалегідь вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять випробування, яке підтверджує необхідне вивільнення діючої речовини або речовин.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Для таблеток, вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять випробування на розпадання (2.9.1) з такими змінами. Як рідке середовище використовують 0.1 М розчин кислоти хлористоводне-

вої. Прилад вмикають на 2 год, якщо немає інших зазначень в окремій статті, без дисків і досліджують стан таблеток. Час стійкості таблеток у кислому середовищі може бути різним і залежить від складу випробовуваних таблеток. Звичайно він становить від 2 до 3 год, але навіть якщо наведені інші зазначення в окремій статті, час стійкості в кислому середовищі має бути не меншим 1 год. Жодна з таблеток не має виявляти ознак розпадання (не враховуючи фрагментів покриття) і мати тріщин, крізь які можливий вихід вмісту. Кислоту заміняють *фосфатним буферним розчином рН 6.8 Р* і в кожную скляну трубку вносять диск. Прилад вмикають на 60 хв і досліджують стан таблеток. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, випробування повторюють на шести наступних таблетках без дисків.

Випробування вважають витриманими, якщо розпалися всі шість таблеток.

▼ **Розчинення.** Для таблеток, приготованих з гранул або часток, заздалегідь вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять випробування, яке підтверджує необхідне вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із способів, зазначених у статті "*Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм*" (2.9.3). ▲

## Таблетки для застосування у ротовій порожнині

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки для застосування у ротовій порожнині — звичайно таблетки без оболонки. Склад забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота.

▼ Таблетки для застосування у ротовій порожнині мають відповідати вимогам статті "*Оромукозні лікарські засоби*". ▲

N

### ВИЗНАЧЕННЯ

Для виготовлення таблеток можуть використовуватися й інші методи, наприклад, формування. Вимоги до таких таблеток зазначені в окремих статтях.

Залежно від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх дозування і методу виготовлення таблеток застосовують такі допоміжні речовини відповідно до їхнього призначення.

Розріджувачі застосовують для забезпечення необхідної маси таблеток, якщо до її складу входить мала кількість діючої речовини або речовин. З метою покращення біодоступності важкорозчинних і гідрофобних лікарських речовин застосовують в основному водорозчинні розріджувачі. До групи розріджувачів можна зарахувати аеросил, авіцел, гліцин, лактозу, крохмаль,

кальцію гідрофосфат, магнію карбонат, магнію оксид, модифіковані крохмалі, натрію гідрокарбонат, целюлозу мікрокристалічну. До складу таблеток для жування звичайно входять маніт, сорбіт, цукор.

Зв'язувальні речовини застосовують для грануляції і забезпечення необхідної міцності таблеток при пресуванні, їх додають у вигляді розчинів або в сухому вигляді. До цієї групи можна зарахувати альгінову кислоту та її натрієву сіль, бентоніти, гуміарабік, желатин, цукор, полівінілпіролідон, природні камеді, трагакант, макрогол, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, крохмальну патоку, декстрин, полівініловий спирт. При одержанні таблеток методом прямого пресування як зв'язувальне, як правило, використовують мікрокристалічну целюлозу.

Розпушувачі застосовують для забезпечення необхідного розпадання таблеток і розчинення діючої речовини. До цієї групи допоміжних речовин можна зарахувати крохмаль, хімічно модифіковані крохмаль і целюлозу, агар-агар, альгінову кислоту і натрієву сіль альгінової кислоти, аеросил, полісорбат 80, натрію лаурилсульфат, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, поперечно-зшитий полівінілпіролідон, целюлозу мікрокристалічну. У "шипучих" таблетках як розпушувачий компонент звичайно використовують газоутворювальні суміші натрію гідрокарбонату з кислотою винною або лимонною.

Ковзні й змащувальні речовини застосовують для покращення плинності і зменшення прилипання таблетованих сумішей до пресуючих поверхонь. До них можна зарахувати такі речовини: крохмаль, аеросил, тальк, масло какао, стеаринову кислоту та її кальцієву і магнієву солі. Більшість змащувальних і ковзних речовин гідрофобні. Вони уповільнюють швидкість розпадання таблетки і розчинення діючої речовини, тому не рекомендується перевищувати вміст полісорбату 80, кислоти стеаринової, кальцію або магнію стеарату більше 1 %, тальку — 3 %, аеросилу — 10 % від маси таблетки.

Макрогол і натрію лаурилсульфат використовують як водорозчинні ковзні речовини.

Барвники і коригенти смаку використовують для надання таблеткам необхідного кольору і смаку.

Речовини, використовувані для нанесення оболонки, поділяються на декілька груп залежно від методу покриття.

При нанесенні цукрової оболонки використовують гуміарабік, желатин, магнію карбонат, крохмаль, олії рослинні, масло какао, метилцелюлозу, борошно пшеничне, кальцію стеарат, тальк, натрію альгінат, кальцію карбонат, магнію оксид, патоку, титану діоксид та ін.

При нанесенні плівкової оболонки звичайно застосовують водорозчинні речовини або дисперговані у воді речовини, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, сополімери метакрилової кислоти та її ефірів, макрогол, полівінілпіролідон. У деяких випадках використовують неводні розчинники.

При нанесенні оболонки пресуванням застосовують глюкозу, целюлозу мікрокристалічну та інші допоміжні речовини.

## ВИПРОБУВАННЯ

Таблетки звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту, стійкість до роздавлювання, розпадання, розчинення, тальк і аеросил, втрата в масі при висушуванні або вода, супровідні домішки, залишкові кількості органічних розчинників (при їх використанні в технології), мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

**Середня маса таблетки.** Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної у розділі "Склад", не має перевищувати ( $\pm 5\%$ ), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено в статті "Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.5).

**Тальк, аеросил.** Визначення проводять відповідно до методики, описаної у Додатку 1. Вміст тальку і аеросилу не має перевищувати вимог, зазначених в окремій статті.

**Однорідність вмісту.** Таблетки мають витримувати вимоги статті "Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу" (2.9.6), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Для кількісного визначення беруть наважку порошку розтертих таблеток (не менше 20 штук).

Для таблеток, вкритих оболонкою, допускається проводити випробування з певною кількістю таблеток (звичайно не менше п'яти), зазначеною в окремій статті.

Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) на одну таблетку, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Вміст діючої речовини в таблетці.** Відхилення у вмісті діючих речовин мають становити при дозуванні менше 1 мг ( $\pm 15\%$ ), від 1 мг до 10 мг ( $\pm 10\%$ ), від 10 мг до 100 мг ( $\pm 7.5\%$ ) і більше 100 мг ( $\pm 5\%$ ) від вмісту, зазначеного у розділі "Склад", якщо немає інших зазначень в окремій статті.

■

## ДОДАТОК 1

### ВИЗНАЧЕННЯ ТАЛЬКУ

Близько 1.000 г порошку розтертих таблеток розчиняють у 200 мл теплої води Р. Одержану рідину фільтрують крізь беззольний фільтр і посудину ретельно обполіскують водою Р. Залишок на фільтрі декілька разів промивають теплою водою Р порціями по 10 мл до відсутності видимого залишку після випарювання краплі промивної води на годинниковому склі. Фільтр із залишком висушують, спалюють, прожарюють і зважують з точністю до 0.0001 г.

Якщо таблетки містять неспалимі або нерозчинні в теплій воді Р речовини, наважку таблеток після спалювання і прожарювання обробляють при нагріванні 30 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р. Одержаний розчин фільтрують і залишок на фільтрі промивають гарячою водою Р до відсутності в промивній воді реакції на хлориди. Фільтр із залишком висушують, спалюють, прожарюють і зважують з точністю до 0.0001 г.

Визначення аеросилу проводять за цією самою методикою.

# **ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ**

# ЕКСТРАКТИ

## Extracta

### ▼ ВИЗНАЧЕННЯ

Екстракти — лікарські засоби рідкої (рідкі екстракти та настойки), м'якої (густі екстракти) або твердої (сухі екстракти) консистенції, одержані з лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, які звичайно висушені.

Відомі різні типи екстрактів. Стандартизовані екстракти — екстракти, в яких вміст компонентів із відомою терапевтичною активністю регулюється в межах прийняттого допуску. Стандартизація досягається змішуванням екстракту з інертним матеріалом або іншими серіями екстракту. Кількісно визначені екстракти — екстракти, в яких вміст компонентів регулюється в певних межах. Їх стандартизацію проводять, змішуючи різні серії екстракту. Інші екстракти характеризуються за процесом їх виробництва (стандартизованої рослинної сировини або тваринного матеріалу, що екстрагується, розчинник, умови екстракції) та їх властивостями.

### ВИРОБНИЦТВО

Екстракти виготовляють відповідними методами, використовуючи етанол або інший підходящий розчинник. Різні серії лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу можуть бути здрібнені перед екстракцією. У деяких випадках матеріал, що екстрагується, може піддаватися попередній обробці, наприклад, інактивації ферментів, здрібненню або знежиренню. Після екстрагування непотрібні матеріали, якщо необхідно, видаляють.

Лікарська рослинна сировина, тваринні матеріали та органічні розчинники, що використовуються при виготовленні екстрактів, мають витримувати вимоги відповідних статей Фармакопеї. Для густих і сухих екстрактів, в яких органічні розчинники видаляють випарюванням, можуть бути використані перегнані або рециркульовані розчинники, за умови, що процеси перегонки контролюються і розчинник перевіряють на відповідність стандартам перед повторним використанням або змішуванням з іншим запропонованим матеріалом. Вода, що використовується при екстрагуванні, має бути підходящої якості. Підходящою водою можна вважати воду, яка витримує вимоги для "Води очищеної *in bulk*", за винятком випробування на бактеріальні ендотоксини, наведеного в статті "*Вода очищена*". Питна вода може бути використана, якщо вона витримує вимоги відповідного нормативно-технічного документа, що забезпечує належну якість води для виробництва відповідного екстракту.

Якщо необхідно, екстракти концентрують до бажаної консистенції, використовуючи підходящі методи, зви-

чайно під зменшеним тиском і при температурі, при якій руйнування компонентів екстракту зведене до мінімуму. Ефірні олії, відділені у процесі обробки, можуть бути додані до екстрактів на певній стадії виробничого процесу. Підходяжі допоміжні речовини можуть бути додані на різних стадіях виробничого процесу, наприклад, для підтримки такої технологічної якості, як гомогенність або консистенція. Також можуть бути додані підходящі стабілізатори або антимікробні консерванти.

Екстракція певним розчинником призводить до типових співвідношень характерних компонентів у матеріалі, що екстрагується; однак у ході виробництва стандартизованих або кількісно визначених екстрактів процедури очищення практично можуть призводити до збільшення цих співвідношень у порівнянні з очікуваним рівнем; такі екстракти називають "очищеними".

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентифікацію екстрактів проводять, використовуючи підходящі методи.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Якщо необхідно, за результатами аналізу лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, які використовують у виробництві, і з точки зору процесів виробництва, для екстрактів можуть бути проведені випробування на мікробіологічну чистоту (5.1.4), важкі метали, афлотоксини, залишкові кількості пестицидів (2.8.13).

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Де можливо, підходящим методом визначають кількісний вміст компонентів екстрактів.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- тип використаної рослинної сировини або тваринного матеріалу;
- чи є екстракт рідким, густим або сухим або це настійка;
- для стандартизованих екстрактів — вміст компонентів із відомою терапевтичною активністю;
- для кількісно визначених екстрактів — вміст компонентів (маркерів), за якими проводять кількісне визначення;
- співвідношення вихідного матеріалу до одержаного екстракту (DER);
- використані при екстракції розчинники або розчинник;
- якщо необхідно, зазначають, що використовувалася свіжа рослинна сировина або тваринний матеріал;
- якщо необхідно, що екстракт "очищений";

- назву і вміст використаних допоміжних речовин, у тому числі стабілізаторів та антимікробних консервантів;
- якщо необхідно, вміст сухого залишку, у відсотках.

## Рідкі екстракти

### Extracta fluida

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Рідкі екстракти — рідка лікарська форма, в якій звичайно одна частина за масою або за об'ємом еквівалентна одній частині за масою вихідної висушеної лікарської сировини або тваринного матеріалу. Їх стандартизують, якщо необхідно, так, щоб вони відповідали вимогам щодо вмісту розчинника і, де можливо, діючих речовин.

#### ВИРОБНИЦТВО

Рідкі екстракти можуть бути приготовані екстракцією лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу етанолом підходящої концентрації або водою або розчиненням в одному із зазначених розчинників густих або сухих екстрактів, одержаних із використанням тих самих розчинників, у тих самих концентраціях, що і рідкі екстракти, одержані шляхом прямої екстракції. Рідкі екстракти, якщо необхідно, фільтрують.

При зберіганні можливе утворення невеликого осаду, що допускається за умови відсутності суттєвої зміни складу.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина (2.2.5).** У необхідних випадках значення відносної густини рідкого екстракту має відповідати межах, зазначеним в окремій статті.

**Вміст етанолу (2.9.10).** У спиртовмісних рідких екстрактах проводять визначення вмісту етанолу. Вміст етанолу має відповідати межах, зазначеним в окремій статті.

**Метанол і 2-пропанол (2.9.11).** У спиртовмісних рідких екстрактах допускається вміст не більше 0.05 % (об/об) метанолу і не більше 0.05 % (об/об) 2-пропанолу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Сухий залишок (2.8.16).** У необхідних випадках вміст сухого залишку рідкого екстракту має відповідати межах, зазначеним в окремій статті, якщо необхідно, із урахуванням вмісту використаних допоміжних речовин.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці додатково до вищенаведених вимог зазначають:

- якщо необхідно, вміст етанолу в готовому екстракті, у відсотках (об/об).

## Настойки

### Tincturae

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Настойки — рідкі лікарські засоби, які звичайно виготовляють, використовуючи одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагенту або одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і п'ять частин екстрагенту.

#### ВИРОБНИЦТВО

Настойки звичайно виготовляють мацерацією або перколяцією (зазначені методи наведені нижче), використовуючи тільки етанол підходящої концентрації для екстракції лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, або розчиненням в етанолі підходящої концентрації густих або сухих екстрактів, одержаних із використанням тих самих розчинників, у тих самих концентраціях, що і при приготуванні рідких екстрактів, одержаних шляхом прямої екстракції. Настойки, якщо необхідно, фільтрують.

Настойки звичайно прозорі. У процесі зберігання допускається утворення невеликого осаду за умови відсутності суттєвої зміни складу.

**Метод мацерації.** Якщо немає інших зазначень, лікарську рослинну сировину або тваринний матеріал, що екстрагують, здрібнюють до часток певного розміру, ретельно змішують із зазначеним екстрагентом і витримують у закритому контейнері певний час. Залишок відділяють від екстрагенту і, якщо необхідно, віджимають. В останньому випадку обидві рідини об'єднують.

**Метод перколяції.** Якщо необхідно, сировину здрібнюють до часток певного розміру, ретельно змішують із порцією зазначеного екстрагенту і залишають певний час. Суміш переносять у перколятор і повільно при кімнатній температурі перколюють, стежачи за тим, щоб сировина була повністю покрита шаром екстрагенту, що залишився. Залишок можна віджати і одержану рідину об'єднати із перколятом.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина (2.2.5).** У необхідних випадках значення відносної густини настойки має відповідати межах, зазначеним в окремій статті.

**Вміст етанолу (2.9.10).** Вміст етанолу має відповідати межах, зазначеним в окремій статті.

**Метанол і 2-пропанол (2.9.11).** Не більше 0.05 % (об/об) метанолу і не більше 0.05 % (об/об) 2-пропанолу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Сухий залишок (2.8.16).** У необхідних випадках вміст сухого залишку настойки має відповідати межам, зазначеним в окремій статті, якщо необхідно, з урахуванням допоміжних речовин.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці додатково до вищенаведених вимог зазначають:

- для настоек, що не є стандартизованими або кількісно визначеними, — співвідношення вихідної сировини до екстрагенту або вихідної сировини до готової настойки;
- вміст етанолу в готовій настойці, у відсотках (об/об).

## Густі екстракти

### Extracta spissa

## ВИЗНАЧЕННЯ

Густі екстракти — м'які лікарські форми, одержані шляхом упарювання або часткового упарювання використовуваного екстрагенту.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сухий залишок (2.8.16).** Вміст сухого залишку густих екстрактів має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Розчинники.** У необхідних випадках межі вмісту і метод визначення розчинника наведені в окремій статті.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## Сухі екстракти

### Extracta sicca

## ВИЗНАЧЕННЯ

Сухі екстракти — тверді лікарські форми, одержані видаленням розчинника, який використовують. Втрата в масі при висушуванні або вміст води в сухих екстрактах звичайно не перевищує 5 % (м/м).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Вода (2.2.13).** У необхідних випадках вміст води в сухому екстракті має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Втрата в масі при висушуванні (2.8.17).** У необхідних випадках значення втрати в масі при висушуванні сухого екстракту має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Розчинники.** У необхідних випадках межі вмісту і метод визначення розчинника зазначені в окремій статті.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникних контейнерах, у захищеному від світла місці.

N

## ВИРОБНИЦТВО

При виготовленні настоек допускається з однієї вагової частини лікарської рослинної сировини одержувати п'ять об'ємних частин готового продукту, із сильнотючєй сировини — 10 об'ємних частин готового продукту, якщо не має інших зазначень в окремій статті.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Екстракти додатково контролюють за такими показниками якості: опис, важкі метали, залишкові кількості органічних розчинників, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Екстракти, що використовуються як готові лікарські засоби, мають витримувати вимоги відповідної статті Фармакопеї на лікарську форму.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Для екстрактів не більше 0.01 % (100 ppm), для настоек не більше 0.001 % (10 ppm).

До 1.0 мл рідкого екстракту або 5.0 мл настойки або 1.00 г густого або сухого екстракту додають 1 мл *кислоти сірчаної Р*, обережно спалюють і прожарюють. До одержаного залишку додають при нагріванні 5 мл розчину 615 г/л *амонію ацетату Р*, фільтрують крізь беззольний фільтр, промивають 5 мл *води Р* і доводять об'єм фільтрату *водою Р* до 100 мл.

12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

В екстрактах, що містять залізо в кількості 0.05 % і більше, визначення важких металів проводять після відділення заліза, як зазначено в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин для рідких екстрактів і настоек виражають у відсотках (м/об), для густих і сухих екстрактів — у відсотках (м/м). ▲

## ПРОДУКТИ ФЕРМЕНТАЦІЇ

### Producta ab fermentatione

Вимоги даної статті поширюються на непрямі генні продукти, одержувані ферментацією. Вони не поширюються на:

- монографії Фармакопеї, що стосуються вакцин для людини або для ветеринарії;
- продукти, одержувані з безперервних клітинних ліній людського або тваринного походження;
- прямі генні продукти, одержувані шляхом транскрипції та трансляції від нуклеїнової кислоти до білка, що піддається або не піддається посттрансляційній модифікації;
- продукти, одержувані з продукту ферментації за допомогою напівсинтезу або методом біокаталітичної трансформації;
- цільні бульйонні концентрати або сировину для ферментації.

У даній статті наведені загальні вимоги до виробництва та виділення продуктів ферментації. Положення даної статті не обов'язково всеосяжні та в певних випадках можуть бути доповнені в окремих статтях і вимогах компетентних уповноважених органів.

### ВИЗНАЧЕННЯ

У даній статті під продуктами ферментації розуміють активні або неактивні фармацевтичні речовини, одержані як непрямі генні продукти в результаті контрольованого процесу ферментації. Це первинні або вторинні метаболіти немодифікованих або модифікованих традиційними способами або рекомбінантною ДНК (rDNA)-технологією мікроорганізмів, таких як бактерії, дріжджі, гриби та мікроводорості. До таких метаболітів належать вітаміни, антибіотики, амінокислоти, алкалоїди та полісахариди.

Вони можуть бути одержані порціями або методом безперервної ферментації з подальшими стадіями екстракції, концентрації, очищення та виділення.

### ВИРОБНИЦТВО

Процес виробництва має бути валідований. Обсяг валідаційних досліджень залежить від ступеня критичності конкретної технологічної стадії.

### ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООРГАНІЗМУ-ПРОДУЦЕНТА

Історія використовуваного для виробництва мікроорганізму має бути підтверджена документально. Мікро-

організм має бути адекватно описаний. До опису може бути включене визначення фенотипу мікроорганізму, мікро- і макроскопічні методи, біохімічні тести і, якщо доцільно, визначення генотипу мікроорганізму і молекулярно-генетичні тести.

### ПРОЦЕСИ, У ЯКИХ ВИКОРИСТОВУЮТЬ СИСТЕМУ ПОСІВНИХ СЕРІЙ

*Головний банк клітин* — гомогенна суспензія або ліофілізат вихідних клітин, розфасованих в окремі контейнери для зберігання. Слід підтвердити життєздатність і продуктивність клітин при зберіганні за обраних умов, а також їхню здатність після зберігання ініціювати потрібний виробничий процес.

Розмноження головного банку клітин може здійснюватися шляхом пересівань із використанням робочого банку клітин.

*Робочий банк клітин* — гомогенна суспензія або ліофілізат клітинного матеріалу, одержаного з головного банку клітин, розфасовані рівними об'ємами в окремі контейнери для зберігання (наприклад, у рідкому азоті).

Процес виробництва може здійснюватися порціями або методом безперервного культивування і може бути припинений за певних умов.

Усі контейнери банку клітин зберігають в однакових умовах. Витягнуті зі сховища ампули, пробірки або носії з культурою поверненню до банку клітин не підлягають.

### ПРОЦЕСИ, У ЯКИХ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ФАЗОВИЙ РІСТ У КУЛЬТУРАХ

Для приготування інокуляту в підходящому живильному середовищі використовують вміст контейнера робочого банку клітин, який, якщо необхідно, ресуспендують. Після підходящого періоду росту одержану культуру використовують для ініціювання процесу ферментації, якому, якщо необхідно, передують попередні культивування у передферментаційному апараті. На кожній фазі процесу культивування мають бути визначені використовувані умови, які мають бути дотримані в кожному виробничім циклі.

### КОНТРОЛЬ ЗМІН

Якщо внесення змін у виробничий процес призводить до змін у профілі домішок продукту, критичні стадії виробничого процесу мають бути валідовані повторно.

Якщо мікроорганізм, використовуваний у процесі виробництва, піддається змінам, що викликають зміни у профілі домішок продукту, критичні стадії виробничого процесу, пов'язані з такими змінами, особливо стадії очищення та виділення, мають бути валідовані повторно.

Повторна валідація має показати, що нові домішки, які з'явилися у продукті в результаті змін, адекватно



контролюються проведеними випробуваннями. Якщо необхідно, слід увести додаткові або альтернативні випробування, установити відповідні межі. Якщо зміна виробничого процесу або мікроорганізму призводить до збільшення вмісту вже контрольованої домішки, слід обґрунтувати прийнятність такого збільшення.

При заміні головного банку клітин повторну валідацію критичних стадій виробничого процесу слід проводити таким чином, щоб довести, що при цьому не відбулося погіршення показників якості та безпеки продукту. При уведенні у виробничий процес модифікованого або нового мікроорганізму особливу увагу слід приділяти можливим змінам профілю домішок у продукті.

## СИРОВИНА

Якість сировини, використовуваної для процесів ферментації і/або на наступних стадіях обробки, має відповідати її призначенню. Сировину слід випробувати на відповідність заявленим показникам якості.

Рівень біозабруднень середовища або повітря, що надходить для аерації, має бути досить низьким для гарантії того, що можливе мікробіологічне забруднення не буде негативно впливати на якість, чистоту і безпеку продукту. Додавання у процесі ферментації таких компонентів, як живильні речовини, прекурсори або субстрати слід проводити з дотриманням правил асептики.

## КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ В ПРОЦЕСІ ВИРОБНИЦТВА

Завданням контролю в процесі виробництва є доказ стабільності умов у процесі ферментації та на наступних стадіях обробки, а також стабільності показників якості виділеного продукту. Особливу увагу слід приділяти забезпеченню того, щоб будь-яке забруднення мікроорганізмами, яке негативно впливає на якість, чистоту та безпеку продукту, могло бути виявлене застосовуваними методами контролю.

Умови виробництва контролюють відповідними методами, підходящими, наприклад, для контролю:

- температури,
- рН,
- швидкості аерації,
- швидкості перемішування,
- тиску, а також визначення концентрації одержуваного продукту.

## НАСТУПНІ СТАДІЇ ОБРОБКИ

По закінченні процесу ферментації мікроорганізм-продуцент інактивують або видаляють. Подальші операції призначені для зниження залишкових кількостей живильного середовища до припустимого рівня і забезпечення стабільності показників якості одержуваного продукту.

Має бути показано, що використовувані процеси очищення (наприклад, обробка із застосуванням активо-

ваного вугілля, ультрафільтрація, екстракція розчинниками) зводять до мінімуму або видаляють:

- залишки мікроорганізмів-продуцентів, живильних середовищ, субстратів і прекурсорів;
- небажані продукти трансформації субстратів і прекурсорів.

Якщо необхідно, проводять відповідні випробування продукту ферментації у процесі виробництва або після його виділення.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ, ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Вимоги, які має задовольняти продукт протягом терміну придатності, а також конкретні методи випробування мають бути зазначені у відповідних окремих статтях.

## ЗБЕРІГАННЯ

Як зазначено в окремій статті.

## МАРКУВАННЯ

Як зазначено в окремій статті.

## СУБСТАНЦІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Corpora ad usum pharmaceuticum

*Положення даної статті поширюються, насамперед, на субстанції, що описані в окремих статтях Фармакопії. Можливість застосування цієї статті до інших субстанцій вирішується компетентним уповноваженим органом.*

## ВИЗНАЧЕННЯ

Субстанції для фармацевтичного застосування (субстанції) — органічні або неорганічні речовини, які використовують як активні субстанції (діючі речовини) або допоміжні речовини при виробництві лікарських засобів, що призначені для використання людиною та у ветеринарії. Вони можуть бути природного походження або одержані шляхом екстракції, ферментації або синтезу.

Субстанції можуть використовуватися безпосередньо або як вихідні матеріали для виробництва лікарських засобів. У залежності від складу лікарського засобу певні субстанції можуть використовуватися як діючі або як допоміжні речовини. Тверді субстанції можуть бути компактними, вкритими оболонкою, гранульо-

ваними, здрібненими до певного ступеня або обробленими іншим шляхом. Обробка з додаванням допоміжних речовин дозволяється тільки тоді, коли це конкретно зазначено в розділі "Визначення" окремої статті.

**Субстанції спеціальної кваліфікації.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, вони призначені для використання людиною та у ветеринарії і мають відповідну якість для виробництва усіх лікарських форм, для яких вони можуть бути застосовані.

**Поліморфізм.** В окремих статтях звичайно не зазначають кристалічну або аморфну форму, якщо це не впливає на біодоступність. Якщо немає інших зазначень, усі форми субстанції мають відповідати вимогам монографії.

### ВИРОБНИЦТВО

Субстанції виробляють в умовах, які забезпечують якість і відповідність вимогам монографії або аналітичної нормативної документації (АНД).

Незалежно від того, зазначено чи не зазначено у монографії, у наведених нижче випадках субстанції мають додатково відповідати таким вимогам:

- субстанції, які є рекомбінантними білками або іншими речовинами, одержаними за допомогою генетичної модифікації, мають, у відповідних випадках, витримувати також вимоги статті "*Продукти рекомбінантної ДНК-технології*";
- субстанції, одержані з тварин, сприйнятливих до інфекційних спонгіформних енцефалопатій, за винятком експериментально викликаних випадків, мають, у відповідних випадках, витримувати також вимоги статті "*Продукти з ризиком присутності агентів, що переносять тваринні спонгіформні енцефалопатії*";
- субстанції, одержані в результаті процесу ферментації, незалежно від того, модифікуються чи не модифікуються використані мікроорганізми традиційними способами або рекомбінантною ДНК (rDNA)-технологією, у відповідних випадках, мають витримувати вимоги статті "*Продукти ферментації*".

Розчинники, які використовують у виробництві субстанцій, мають бути відповідної якості. Також слід брати до уваги їх токсичність і залишковий вміст (5.4). Вода, яка використовується у виробництві субстанцій, має бути відповідної якості.

Субстанції, вироблені або оброблені з метою одержання визначеної форми або якості, мають відповідати вимогам монографії. Для контролю властивостей, які можуть впливати на придатність субстанції і таким чином, на властивості приготованих із неї лікарських форм, можуть бути описані певні функціонально-пов'язані випробування.

**Здрібнені субстанції** можуть оброблятися для одержання певного ступеня здрібненості (2.9.12).

**Компактні субстанції** обробляються для збільшення розміру часток або для одержання часток специфічної

форми і/або для одержання субстанцій із більшою наспінною густиною.

**Вкриті оболонкою активні субстанції** складаються із часток активної субстанції, вкритої однією або декількома підходящими допоміжними речовинами.

**Гранульовані активні субстанції** являють собою частки специфічного розміру і/або форми, вироблені з активної субстанції шляхом безпосередньої грануляції або грануляцією з використанням однієї або декількох підходящих допоміжних речовин.

Якщо субстанції обробляються допоміжними речовинами, останні мають витримувати вимоги відповідної монографії або, якщо така монографія відсутня, відповідної АНД.

### ВЛАСТИВОСТІ

Положення, наведені в цьому розділі (наприклад, розчинність або розкладання), не мають бути інтерпретовані в строгому значенні і не можуть розглядатися як вимоги. Вони носять інформаційний характер.

Якщо субстанція виявляє поліморфізм, це може бути зазначено в розділі "Властивості" з метою урахування зазначеної характеристики при виробництві лікарських засобів.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

У деяких монографіях є підрозділи "Перша ідентифікація" та "Друга ідентифікація". Звичайно використовують "Першу ідентифікацію". Якщо дана серія субстанції була раніше сертифікована на відповідність усім вимогам монографії, випробування з другого підрозділу можуть використовуватися замість випробувань із першого підрозділу.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Поліморфізм.** Якщо кристалічна або аморфна форма субстанції накладає обмеження на використання її у лікарських засобах, визначають специфічність цієї форми, відповідним чином її контролюють і зазначають ці характеристики на етикетці.

**Супровідні домішки.** Про наявність органічних домішок в активних субстанціях інформують уповноважений орган, де можливо, їх ідентифікують і кваліфікують (Табл. 2034.-1).

Для домішок, що характеризуються надзвичайно сильною токсичною або непередбаченою фармакологічною дією, установлюють індивідуальні порогові.

Ці вимоги не поширюються на біологічні та біотехнологічні продукти, пептиди, олігонуклеотиди, радіофармацевтичні препарати, продукти ферментації й одержані з них напівсинтетичні продукти або на сировину тваринного або рослинного походження.

**Залишкові кількості органічних розчинників.** Вміст регламентує відповідно до вимог статті (5.4), використовуючи загальний метод статті (2.4.24) або інші підходячі методи. Якщо проводиться кількісне визначення залишкових кількостей органічних розчинників і не проводять випробування "Втрата в масі при висушуванні", вміст залишкових кількостей органічних розчинників беруть до уваги при розрахунку кількісного вмісту субстанції.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва стерильних лікарських засобів без подальшої процедури стерилізації або кваліфікується як стерильна, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Якщо субстанція кваліфікується як вільна від бактеріальних ендотоксинів, вона має витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини. Гранична концентрація ендотоксинів і метод випробування (якщо це не метод геутворення А) зазначають в окремій статті. Граничну концентрацію розраховують відповідно до статті "Випробування на бактеріальні ендотоксини. Рекомендації" (2.6.14), якщо менша концентрація не встановлюється на підставі результатів аналізу промислових серій або вимог уповноваженого органу. Якщо зазначене випробування на бактеріальні ендотоксини, випробування на пірогени не проводять.

**Пірогени (2.6.8).** Якщо випробування на пірогени є більш обґрунтованим, ніж випробування на бактеріальні ендотоксини, або якщо субстанція кваліфікується як апірогенна, вона має витримувати випробування на пірогени. Критерії відповідності і метод випробування зазначають в окремій статті або встановлюються уповноваженим органом. На підставі підходящої процедури валідації випробування на бактеріальні ендотоксини може замінити випробування на пірогени.

**Додаткові властивості.** Контроль додаткових властивостей (наприклад, фізичні характеристики, функціонально-пов'язані властивості) може бути необхідним для конкретного виробничого процесу або конкретного складу лікарського засобу. Для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування або інших лікарських форм можуть використовуватися субстанції різних кваліфікацій (таких як "Стерильна", "Вільна від бактеріальних ендотоксинів"), і відповідні вимоги мають бути конкретизовані в окремих статтях.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Якщо немає інших зазначень, в субстанціях проводять кількісне визначення з використанням підходящого методу.

**МАРКУВАННЯ**

У загальному випадку маркування є предметом національних і наднаціональних законодавств, а також міжнародних угод. Таким чином, інформація в розділі "Маркування" не претендує на повноту. Вона орієнтована насамперед на фармакопейні цілі, і обов'язковими є лише положення, необхідні для підтвердження відповідності продукту вимогам статті. Уся інша інформація має рекомендаційний характер. У тих випадках, коли у Фармакопеї вживається термін "етикетка", відповідна інформація може бути зазначена на контейнері, на упаковці або у вкладиші, залежно від рішення компетентного уповноваженого органу.

У необхідних випадках на етикетці зазначають, що субстанція:

- призначена для специфічного використання;
- має специфічну кристалічну форму;
- є специфічного ступеня здрібнення;
- компактна;
- вкрита оболонкою;

Таблиця 2034.-1

*Порогові значення для інформування, ідентифікації та кваліфікації органічних домішок в активних субстанціях*

<b>Застосування</b>	<b>Максимальна добова доза</b>	<b>Порогові значення для інформування</b>	<b>Порогові значення для ідентифікації</b>	<b>Порогові значення для кваліфікації</b>
Для застосування людиною або людиною й у ветеринарії	≤ 2 г/діб.	> 0.05 %	> 0.10 % або добовий прийом > 1.0 мг (залежно від того, що менше)	> 0.15 % або добовий прийом > 1.0 мг (залежно від того, що менше)
Для застосування людиною або людиною й у ветеринарії	> 2 г/діб.	> 0.03 %	> 0.05 %	> 0.05 %
Для застосування тільки у ветеринарії	Не застосовується	> 0.1%	> 0.2 %	> 0.5 %

- гранульована;
- стерильна;
- вільна від бактеріальних ендотоксинів;
- вільна від пірогенів;
- містить ковзні речовини.

У необхідних випадках на етикетці зазначають ступінь гідратації, природу кожного доданого антимікробного консерванта, антиоксиданта або іншої допоміжної речовини. Якщо активні субстанції обробляються з додаванням допоміжних речовин, на етикетці зазначають використані допоміжні речовини, вміст діючої і допоміжних речовин.

N

### ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Субстанції звичайно не використовують як готові лікарські засоби. Підприємство-виробник готового лікарського засобу проводить контроль якості субстанції перед виробництвом готового лікарського засобу.

Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії ДФУ і/або АНД, затвердженого уповноваженим органом.

Якщо субстанція даного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її якість може контролюватися безпосередньо відповідною монографією ДФУ. У решті випадків якість субстанцій контролюється за АНД, затвердженою уповноваженим органом. Рівень вимог даної АНД має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ.

Відповідність вимогам монографії є необхідною, але не завжди достатньою умовою для остаточного висновку про якість субстанції будь-якого конкретного виробника. При оцінці якості субстанції необхідно брати до відома виробництво її відповідно до вимог належної виробничої практики за відомою технологією, умови реалізації.

Вимоги монографії або АНД враховують конкретні технології виробництва субстанцій з певними профілями домішок. Тому відповідно до вимог даної монографії можуть контролюватися лише субстанції, одержані за цими конкретними технологіями, що має бути підтверджено Сертифікатом відповідності монографії Європейської Фармакопеї для даної субстанції або аналогічним дозволом уповноваженого органу.

Усі зміни, що вносяться у технологію виробництва субстанції, освоєння старої або розробка нової технології виробництва іншими виробниками мають супроводжуватися поданням до уповноваженого органу даних, які підтверджують можливість контролю якості цієї субстанції за відповідною монографією або АНД.

Якщо зміна технології виробництва субстанції може призвести до появи домішок, які не контролюються відповідною монографією, необхідна інформація має бути подана до уповноваженого органу. До внесення

змін до монографії якість таких субстанцій контролюють за АНД, затвердженою уповноваженим органом.

### ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ, ЩО ВКЛЮЧАЮТЬСЯ ДО АНАЛІТИЧНО-НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА НА СУБСТАНЦІЇ

Вимоги даного розділу поширюються, передусім, на індивідуальні органічні речовини. Для субстанцій, що являють собою стандартизовану суміш біологічно активних речовин тваринного або рослинного походження, а також неорганічних речовин можливі відхилення від даних вимог або додаткові вимоги, зазначені в окремих статтях.

Для індивідуальних органічних субстанцій наводять міжнародну непатентовану назву, хімічну назву за номенклатурою IUPAC, структурну формулу і бруттоформулу (для неорганічних субстанцій — молекулярну формулу), молекулярну масу (для кристалосольватів — для сольватованої і несольватованої молекули). Зазначають також виробника субстанції та її передбачуване застосування. ▲

АНД на субстанції звичайно мають містити такі розділи:

Опис.

Розчинність.

Ідентифікація.

Температура плавлення\*.

Температура кипіння або температурні межі перегонки\*.

Температура тверднення\*.

Відносна густина (густина)\*.

Питоме оптичне обертання (оптичне обертання)\*.

Питомий показник поглинання\*.

Показник заломлення\*.

В'язкість\*.

Показники якості розчину:

— Прозорість;

— Кольоровість;

— Кислотність (лужність) або рН.

Механічні включення\*.

Супровідні домішки.

Залишкові кількості органічних розчинників.

Речовини, що легко обвуглюються\*.

Неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати і т.д.)\*.

Неорганічні катіони (залізо та ін.)\*.

Важкі метали.

Арсен\*.

Втрата в масі при висушуванні або вода.

Загальна зола або сульфатна зола.

Мікробіологічна чистота (або стерильність).

Пірогени (або бактеріальні ендотоксини)\*.

Кількісне визначення.

Активність\*.

Пакування.

Маркування.

Транспортування.

Зберігання.

Термін придатності.

Основна фармакологічна дія.

\* Позначені розділи включають залежно від природи і призначення субстанції. Допускається уведення інших розділів.

**Опис.** Зазначають характеристики фізичного стану і колір субстанції. Не слід включати опис смаку. Якщо необхідно, наводять інформацію про запах і гігроскопічність.

Допустимий діапазон кольоровості субстанції звичайно має бути у межах відтінків, наприклад: "Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору".

У деяких випадках може бути зазначений чисельний діапазон розміру часток, а також уведено дослідження форми кристалів. Такі випробування виносять в окремий розділ.

**Розчинність (1.4).** Розчинність субстанцій у різних розчинниках розглядають як додаткову характеристику її ідентифікації і чистоти, тому бажано використовувати розчинники, які охоплюють широку шкалу полярності, наприклад: вода, 96 % спирт, ацетон, метилхлорид, гексан. Не рекомендується використання легкокиплячих та легкозаймистих (наприклад, діетиловий ефір) або дуже токсичних (наприклад, бензол) розчинників.

**Ідентифікація.** Для ідентифікації субстанцій звичайно застосовують сполучення інфрачервоної спектроскопії, електронної спектрофотометрії або хроматографії (газової, рідинної або тонкошарової) з характерними хімічними реакціями. Можливе використання й інших фізико-хімічних методів.

**Температура плавлення (2.2.14 — 2.2.16).** Випробування звичайно застосовують для характеристики твердих речовин.

**Температура кипіння (2.2.12) або Температурні межі перегонки (2.2.11), Відносна густина (густина) (2.2.5), В'язкість (2.2.8 — 2.2.10), Показник заломлення (2.2.6), Температура тверднення (2.2.18).** Дані випробування вводять для характеристики рідких речовин.

**Питоме оптичне обертання (оптичне обертання) (2.2.7).** Уводять для характеристики оптично активних речовин.

**Питомий показник поглинання (2.2.25).** Уводять звичайно в тих випадках, коли випробовувана речовина має максимуми поглинання в області від 220 нм до 800 нм. Даний показник є додатковою характеристикою ідентифікації й чистоти субстанції.

**Прозорість розчину (2.2.1), Кольоровість розчину (2.2.2).** Дані випробування обов'язково вводять для субстанцій, використовуваних для приготування парентеральних, очних, назальних і вушних лікарських засобів. Для решти лікарських засобів їх бажано вводити для всіх водорозчинних субстанцій. Випробування звичайно проводять у водних розчинах субстанцій, але можливе використання змішаних розчинників або самої субстанції.

Розчини субстанцій, як правило, мають бути прозорими.

Випробування "Кольоровість розчину" звичайно не вводять у тому випадку, якщо субстанція забарвлена. Дане випробування, якщо необхідно, можна замінити регламентацією оптичної густини за певних довжин хвиль.

**pH (Кислотність або лужність).** Для проведення даного випробування можуть використовуватися два підходи: вимірювання pH (2.2.3) або напівкількісне індикаторне титрування (кислотність і/або лужність). Звичайно випробування проводять у водних розчинах субстанції, але можливе використання і змішаних розчинників. Допустимий інтервал pH звичайно має бути не більше 2.

**Механічні включення (2.9.19 — 2.9.21).** Дане випробування вводять для контролю якості стерильних субстанцій, використовуваних для приготування парентеральних і очних лікарських засобів. Перевірку здійснюють звичайно у тій максимальній концентрації, яку використовують у відповідних готових лікарських засобах.

**Супровідні домішки.** Дане випробування контролює технологічні домішки (напівпродукти і побічні продукти), продукти розкладання, а також у деяких випадках сторонні домішки. У межах цього випробування звичайно не контролюють неорганічні домішки і залишкові кількості летких органічних розчинників. **▼** Випробування "Супровідні домішки" контролює, насамперед, домішки, що кваліфікуються — домішки, фармакологічні і токсикологічні характеристики яких вивчалися. Одночасно контролюються й інші домішки, що визначаються. Ці домішки не кваліфікуються з фармакологічної і токсикологічної точки зору. Це, передусім, домішки, вміст яких менше 0.1 % (якщо немає зазначень на їх велику токсичність). Інформацію про природу і кількість цих домішок необхідно подавати до уповноваженого органу. **▲**

Для контролю супровідних домішок можуть застосовуватися різні хроматографічні і спектроскопічні методи або їх комбінації, однак більшість субстанцій контролюють хроматографічними методами.

Сумарний вміст супровідних домішок звичайно не має перевищувати 2 %.

У АНД має бути зазначено, які домішки контролює розділ "Супровідні домішки", мають бути наведені їх структурні і молекулярні формули і маси. Слід зауважити, що в субстанції можуть виявлятися не лише ці зазначені домішки, а також можливі слідові кількості інших супровідних домішок, наведених у додатку до АНД. Якщо вміст домішки в субстанції перевищує 0.1 % і вона не контролюється зазначеним випробуванням, це може означати, що ця субстанція одержана за іншою (не дозволеною уповноваженим органом) технологією, або використовувана виробником технологія не забезпечує захисту від забруднення сторонніми домішками. Така серія субстанції може використовуватися лише після спеціального дозволу уповноваженого органу.

■

**Залишкові кількості органічних розчинників (2.4.24, 5.4).** Вміст залишкових кількостей органічних розчинників, які використовуються при одержанні субстанції, має відповідати вимогам статті "Залишкові кількості органічних розчинників" (5.4). До уповноваженого органу слід подати інформацію про всі розчинники, які використовуються при виробництві субстанції, і обґрунтування вибору розчинників, контрольованих в АНД. Наявність у субстанції інших розчинників у концентраціях, що перевищують 10 % від регламентованих статтею (5.4), є ознакою використання незареєстрованої технології виробництва субстанції. Така серія субстанції може використовуватися лише після спеціального дозволу уповноваженого органу.

**Речовини, що легко обвуглюються (2.4.300).** Дане випробування є неспецифічним тестом на органічні домішки і уводиться у деяких випадках для підтвердження чистоти субстанції. Випробування проводять з кислотою сірчаною концентрованою з наступною оцінкою забарвлення одержаного розчину.

**Неорганічні аніони (2.4).** У назві даного розділу має бути конкретно зазначено, який аніон контролюють, наприклад, "Хлориди". Вибір контрольованих аніонів визначається технологічним процесом з обґрунтуванням у супровідній документації. При цьому контрольовані аніони можуть бути нетоксичними (наприклад, хлориди, сульфати та ін.). Регламентация їхнього вмісту має на меті додатково відрізнити зареєстровану технологію від незареєстрованої. Межі їхнього вмісту вимагають необхідного обґрунтування.

Контроль аніонів як домішок не уводять у тому випадку, якщо вони входять до складу субстанції (наприклад, речовина є гідрохлоридом або сульфатом).

**Неорганічні катіони (2.4).** У назві даного розділу має бути конкретно зазначено, який катіон контролюють. Цей розділ уводять, якщо контроль вмісту конкретних катіонів є суттєвим для якості субстанції. Межі їхнього вмісту вимагають відповідного обґрунтування.

Контроль катіонів як домішок не вводять, якщо вони входять до складу субстанції (наприклад, речовина є натрієвою сіллю).

**Важкі метали (2.4.8).** Вміст важких металів не має перевищувати 0.001 %, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Арсен (2.4.2).** Дане випробування уводять, якщо вихідна сировина може містити арсен, наприклад, сировина природного походження, або можливе забруднення ним у процесі одержання субстанції. Вміст арсену, як правило, не має перевищувати 0.0001 %.

Випробування **Втрата в масі при висушуванні (2.2.32)** або **Вода (2.5.12)** уводять для контролю вмісту летких речовин і/або вологи в субстанції. Введення одного з цих випробувань, як правило, обов'язкове. Відсутність їх вимагає відповідного обґрунтування. Якщо немає інших зазначень в окремій статті і субстанція не є кристалосольватом, втрата в масі при висушуванні або вміст води не має перевищувати 0.5 %.

Якщо субстанція є кристалогідратом (кристалосольватом), регламентують верхню і нижню межі.

**Загальна зола (2.4.16)** або **Сульфатна зола (2.4.14).** Дані випробування характеризують загальну мінералізацію субстанції. Як правило, сульфатна або загальна зола не має перевищувати 0.1 %. Відсутність даного випробування в АНД або підвищений вміст сульфатної або загальної золи вимагає відповідного обґрунтування.

**Мікробіологічна чистота (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).** Дане випробування уводять для контролю якості нестерильних субстанцій. Мікробіологічна чистота субстанцій має забезпечувати необхідну мікробіологічну чистоту готових лікарських засобів.

Відсутність даного випробування в АНД вимагає відповідного обґрунтування.

**Стерильність (2.6.1).** Дане випробування уводять для субстанцій, використовуваних у виробництві готових стерильних лікарських засобів, які не піддаються процедурі стерилізації.

**Пірогени (2.6.8)** або **Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Дані випробування проводять у таких випадках:

- якщо субстанція використовується у виробництві готових лікарських засобів, які вимагають відсутності пірогенів або бактеріальних ендотоксинів, але при цьому не піддаються відповідній процедурі їх видалення;
- якщо в маркуванні субстанції є зазначення про відсутність пірогенів або бактеріальних ендотоксинів.

**Кількісне визначення.** Для кількісного визначення основної речовини в субстанції бажане використання прямих методів аналізу. У випадку солей звичайно достатньо аналізу лише одного з іонів — краще фармакологічно активного. ▼ Зазначають межі вмісту основної речовини в субстанції (звичайно в перерахунку на суху або безводну речовину) або, якщо це неможливо визначити, наводять вимоги за параметрами, пов'язаними з вмістом основної речовини в субстанції. ▲

Якщо необхідно, визначають біологічну активність. Якщо визначення вмісту основної речовини в субстанції неможливе, проводять визначення таких кількісних показників, які пов'язані із вмістом основної речовини у субстанції.

**Пакування і зберігання.** Упаковка та умови зберігання мають забезпечувати якість субстанції протягом терміну придатності.

**Маркування.** Маркування має містити відомості про виробника, торгіву і міжнародну непатентовану назву субстанції, умови зберігання, застережні заходи (якщо необхідно), дату виготовлення і термін придатності.

**Термін придатності.** Термін придатності субстанцій — проміжок часу, протягом якого виробник субстанції гарантує її відповідність вимогам АНД при дотриманні умов зберігання. Протягом усього цього терміну придатності субстанцію можна використовувати для виробництва готових лікарських засобів за умови відповідності їх вимогам АНД.

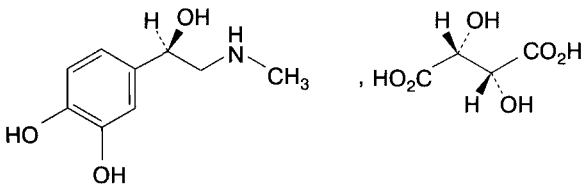
# ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΪ

## A

## АДРЕНАЛІНУ ТАРТРАТ

## Adrenalini tartras

## ADRENALINE TARTRATE

 $C_{13}H_{19}NO_9$ 

М.м. 333.3

Адреналіну тартрат містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % (1*R*)-1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-(метил-аміно)етанол гідроген (2*R*,3*R*)-2,3-дигідроксибутан-діоату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок від білого до сірувато-білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*, практично не розчинний в ефірі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, С, F.

*Друга ідентифікація:* А, В, D, E, F.

**А.** 2 г субстанції розчиняють у 20 мл розчину 5 г/л натрію метабісульфіту *P*, додають розчин аміаку *P* до лужної реакції. Суміш витримують у льодяній бані протягом 1 год і фільтрують. Фільтрат залишають для ідентифікації за випробуванням F. Осад промивають трьома порціями, по 2 мл кожна, води *P*, потім 5 мл 96 % спирту *P*, 5 мл ефіру *P* і сушать у вакуумі протягом 3 год. Питоме оптичне обертання (2.2.7) розчину 20.0 г/л одержаного осаду (адреналіну основи) у 0.5 *M* розчині кислоти хлористоводневої має бути від  $-50^\circ$  до  $-54^\circ$ .

**В.** 50.0 мг субстанції розчиняють у 0.01 *M* розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять 0.01 *M* розчином кислоти хлористовод-

невої до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 250 нм до 300 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 279 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 79 до 85.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) адреналіну основи, одержаної, як зазначено у випробуванні А, у дисках, має відповідати спектру адреналіну основи, одержаної із відповідної кількості ФСЗ адреналіну тартрату аналогічно до адреналіну основи, одержаної із випробовуваної субстанції.

**Д.** Близько 5 мг субстанції розчиняють у 5 мл води *P*. До 1 мл розчину додають 10 мл буферного розчину рН 3.6 *P* і 1 мл 0.05 *M* розчину йоду, витримують протягом 5 хв, додають 2 мл 0.1 *M* розчину натрію тіосульфату; з'являється інтенсивне фіолетово-червоне забарвлення.

**Е.** До 1 мл розчину, приготованого у випробуванні D, додають 1 мл розчину 1 % (об/об) діетокситетрагідрофурану *P* у кислоті оцтовій льодяній *P*. Нагрівають при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 2 хв, охолоджують у льодяній бані та додають 3 мл розчину 20 г/л диметил-амінобензальдегіду *P* у суміші кислота хлористоводнева *P* - кислота оцтова льодяна *P* (1:19). Одержаний розчин перемішують і витримують протягом 2 хв; одержаний і холостий розчини мають бути забарвлені в однаковий жовтий колір.

**Г.** 0.2 мл фільтрату, одержаного у випробуванні А, дають реакцію (b) на тартрати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.5 г субстанції розчиняють у воді *P*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл і відразу проводять випробування. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>5</sub>.

**Адреналон.** 50.0 мг субстанції розчиняють у 0.01 *M* розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 310 нм, не має перевищувати 0.10.



**Норадреналін.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель G P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.25 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (а).** 12.5 мг ФСЗ норадреналіну тартрату розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (б).** 2 мл розчину порівняння (а) доводять водою *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2 мл випробовуваного розчину змішують із 2 мл розчину порівняння (б).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять смугами (20 x 2) мм 6 мкл (150 мкг) випробовуваного розчину, 6 мкл (7.5 мкг) розчину порівняння (а), 6 мкл (1.5 мкг) розчину порівняння (б), 12 мкл (150 мкг адреналіну тартрату і 1.5 мкг норадреналіну тартрату) розчину порівняння (с). Пластинку сушать і обприскують смуги насиченим розчином *натрію гідрокарбонату P*. Пластинку сушать на повітрі, обприскують смуги двічі *оцтовим ангідридом P*, висушуючи після кожного обприскування, нагрівають при температурі 50 °С протягом 90 хв. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота мурашина безводна P - ацетон P - метиленхлорид P* (0.5:50:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують свіжоприготованою сумішшю *етилендіамін P - метанол P* - розчин 5 г/л *калію фериціаніду P* (2:8:2). Пластинку сушать при температурі 60 °С протягом 10 хв і переглядають в УФ-світлі за довжин хвиль 254 нм і 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка зона, розташована між двома найбільш інтенсивними зонами, не має бути інтенсивнішою за відповідну зону на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (с) між двома найбільш інтенсивними зонами виявляється чітко відділена зона, відповідна найбільш інтенсивній зоні на хроматограмі розчину порівняння (а).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.00 г субстанції сушать у *вакуумі* протягом 18 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції, якщо необхідно, обережно нагрівають, розчиняють у 50 мл *кислоти оцтової безводної P* і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлорної* до блакитнувато-зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.1 мл розчину *кристалічного фіолетового P*.

1 мл 0.1 М розчину *кислоти хлорної* відповідає 33.33 мг  $C_{13}H_{19}NO_9$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері або переважно у герметично закупореному під вакуумом, або в середовищі інертного газу контейнері, у захищеному від світла місці.

N

### АДРЕНАЛІНУ ГІДРОТАРТРАТ

*Adrenalini hydrotartras*

## АМОНІЮ ХЛОРИД

*Ammonii chloridum*

### AMMONIUM CHLORIDE

$NH_4Cl$

М.м. 53.49

Амонію хлорид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 %  $NH_4Cl$ , у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

**B.** 10 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дають реакцію на амонію солі (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

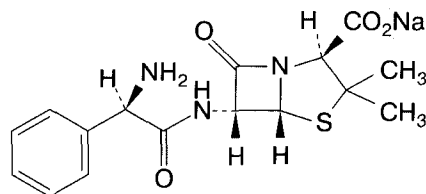
**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від *вуглецю діоксиду, P*, приготованій із *води дистильованої P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин *S* має бути прозорим.

## АМПІЦИЛІНУ НАТРІЄВА СІЛЬ

## Ampicillinum natricum

## AMPICILLIN SODIUM

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S

М.м. 371.4

Ампіциліну натрієва сіль містить не менше 91.0 % і не більше 100.5 % натрію (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний в ацетоні *P*, практично не розчинний в ефірі *P*, жирних оліях і вазеліновому маслі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, D.**

Друга ідентифікація: **B, C, D.**

**A.** 0.250 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 0.5 мл кислоти оцтової розведеної *P*, перемішують обертальними рухами і витримують у льодяній бані протягом 10 хв, потім фільтрують крізь невеликий скляний фільтр (40) під вакуумом. Промивають 2-3 мл суміші вода *P* - ацетон *P* (1:9) і сушать при температурі 60 °С протягом 30 хв. Інфрчервоний спектр (2.2.24) одержаних кристалів має відповідати спектру ФСЗ ампіциліну тригідрату.

**B.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель силанізований *n P*.

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

**Розчин порівняння (a).** 25 мг ФСЗ ампіциліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

**Розчин порівняння (b).** 25 мг ФСЗ амоксициліну тригідрату і 25 мг ФСЗ ампіциліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (2.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину *S* додають 0.05 мл розчину метилового червоного *P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Броміди та йодиди.** До 10 мл розчину *S* додають 0.1 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і 0.05 мл розчину хлораміну *P*. Через 1 хв до одержаного розчину додають 2 мл хлороформу *P* й інтенсивно збовтують; шар хлороформу має залишатися безбарвним (2.2.2, метод I).

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції розчиняють у 20 мл води *P*, додають суміш 5 мл розчину формальдегіду *P*, попередньо нейтралізованого за розчином фенолфталеїну *P*, і 20 мл води *P*. Одержаний розчин через 1-2 хв повільно титрують 1 *M* розчином натрію гідроксиду, використовуючи ще 0.2 мл того самого індикатора.

1 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 53.49 мг NH<sub>4</sub>Cl.

N

**Тіоціанати.** Розчин *S* підкислюють кислотою хлористоводневою *P*, додають декілька крапель розчину 90 г/л заліза(III) хлориду *P*; не має з'являтися оранжево-червоне забарвлення.

(2.5 мкг) розчину порівняння (а) і 1 мкл (2.5 мкг амок-  
сициліну тригідрату і 2.5 мкг ампіциліну тригідрату)  
розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у каме-  
ру із сумішшю розчинників *ацетон Р* - розчин  
154 г/л *амонію ацетату Р*, рН якого доводять до  
5.0 *кислотою оцтовою льодяною Р*, (10:90). Коли  
фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пла-  
стинку виймають із камери, сушать на повітрі, витри-  
мують у парі йоду до появи плям і переглядають при  
денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину має вияв-  
лятися основна пляма на рівні основної плями на хро-  
матограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за  
розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на  
хроматограмі розчину порівняння (b) виявляються дві  
чітко розділені плями.

**С.** Близько 2 мг субстанції поміщають у пробірку зав-  
вишки близько 150 мм і діаметром 15 мм і змочують  
0.05 мл *води Р*. Потім додають 2 мл *розчину формаль-  
дегіду в кислоті сірчаній Р* і перемішують обертальни-  
ми рухами; одержаний розчин має бути практично  
безбарвним. Пробірку нагрівають у водяній бані про-  
тягом 1 хв; поступово з'являється темно-жовте забарв-  
лення.

**Д.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції поміщають  
у конічну колбу і повільно, при постійному перемішу-  
ванні, додають 10 мл *1 М розчину кислоти хлористо-  
водневої*. Окремо 1.0 г субстанції розчиняють у *воді Р*  
і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до  
10.0 мл. Одержані розчини відразу після приготування  
за ступенем каламутності не мають перевищувати ста-  
лон ІІ.

**Кольоровість розчину (2.2.25).** Оптична густина водно-  
го розчину, приготованого для випробування "Про-  
зорість розчину", виміряна за довжини хвилі 430 нм,  
не має перевищувати 0.15.

**рН (2.2.3).** Від 8.0 до 10.0. 2.0 г субстанції розчиняють  
у *воді*, *вільній від вуглецю діоксиду*, *Р* і доводять об'єм  
розчину тим самим розчинником до 20 мл. Вимірю-  
ють рН розчину через 10 хв після приготування.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від + 258° до + 287°, у  
перерахунку на безводну речовину. 62.5 мг субстанції  
розчиняють у розчині 4 г/л *калію гідрофталату Р* і дово-  
дять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом  
рідинної хроматографії (2.2.29), як описано в розділі  
"Кількісне визначення".

50 мкл розчину порівняння (d) хроматографують в ізо-  
кратичному режимі до виходу піка ампіциліну. 50 мкл  
випробовуваного розчину (b) хроматографують в ізо-

кратичному режимі. Відразу після виходу піка ампі-  
циліну починають такий лінійний градієнт:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0 - 30	85 → 0	15 → 100	лінійний градієнт
30 - 45	0	100	ізократичний режим
45 - 60	85	15	установлення рівноваги

Якщо склад рухомої фази був змінений, щоб досягти  
потрібного розділення піків ампіциліну і цефрадину,  
початок градієнта слід проводити зі зміненим складом  
рухомої фази.

Як контрольний дослід хроматографують рухому фазу А  
в умовах, зазначених для випробовуваного розчину (b).

Хроматографують розчин порівняння (e) в умовах,  
зазначених для випробовуваного розчину (b). На хро-  
матограмі розчину порівняння (e) має виявлятися пік  
ампіциліну та пік димеру ампіциліну, час утримування  
якого становить 2.8 часу утримування піка ампі-  
циліну.

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) площа  
піка, відповідного димеру ампіциліну, не має переви-  
щувати 4.5 площі основного піка на хроматограмі роз-  
чину порівняння (d) (4.5 %); площа будь-якого піка,  
крім основного, і піка, відповідного димеру ампіци-  
ліну, не має перевищувати 2 площі основного піка на  
хроматограмі розчину порівняння (d) (2 %). Не врахо-  
вують піки, відповідні пікам на хроматограмі кон-  
трольного дослід.

*N,N*-Диметиланілін (2.4.26, метод В). Не більше 0.002 %  
(20 ppm).

**2-Етилгексанова кислота (2.4.28).** Не більше 0.8 %  
(м/м).

**Метиленхлорид.** Не більше 0.2 % (м/м). Визначення  
проводять методом газової хроматографії (2.2.28), ви-  
користовуючи *етиленхлорид Р* як внутрішній стандарт.

*Розчин внутрішнього стандарту.* 1.0 мл *етиленхлори-  
ду Р* розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим  
самим розчинником до 500.0 мл.

*Випробовуваний розчин (а).* 1.0 г субстанції розчиняють  
у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинни-  
ком до 10.0 мл.

*Випробовуваний розчин (b).* 1.0 г субстанції розчиняють  
у *воді Р*, додають 1.0 мл розчину внутрішнього стан-  
дарту і доводять об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

*Розчин порівняння.* 1.0 мл *метиленхлориду Р* розчиня-  
ють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим роз-  
чинником до 500.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину  
додають 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту і до-  
водять об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хромото-  
графі з полуменево-іонізаційним детектором за таких  
умов:

- колонка скляна розміром 1.5 м x 4 мм, заповнена діатомітом для газової хроматографії Р із нанесеним 10 % (м/м) макроглом 1000 Р;
- газ-носії азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 40 мл/хв;
- температура колонки 60 °С;
- температура детектора 150 °С;
- температура блока вводу проб 100 °С.

Вміст метиленхлориду в субстанції розраховують, використовуючи його густину при температурі 20 °С, що дорівнює 1.325 г/мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Не більше 2.0 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції напівмікрометодом.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.15 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин (а).** 31.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** Розчин готують безпосередньо перед використанням. 31.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 27.0 мг ФСЗ ампіциліну безводного розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 2.0 мг ФСЗ цефрадину розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50 мл. До 5.0 мл одержаного розчину додають 5.0 мл розчину порівняння (а).

**Розчин порівняння (с).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 25.0 мл.

**Розчин порівняння (д).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (е).** До 0.20 г субстанції додають 1.0 мл води Р, нагрівають при температурі 60 °С протягом 1 год. 0.5 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силкагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза А: до 0.5 мл кислоти оцтової розведеної Р додають 50 мл 0.2 М розчину калію гідрофосфату Р і 50 мл ацетонітрилу Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл;
- рухома фаза В: до 0.5 мл кислоти оцтової розведеної Р додають 50 мл 0.2 М розчину калію гідрофосфату, 400 мл ацетонітрилу Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Урівноважують колонку рухомою фазою у співвідношенні рухомих фаз А:В (85:15). Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 3.0 (якщо необхідно, коригують співвідношення рухомих фаз А:В);
- коефіцієнт ємності для першого піка (ампіцилін) становить від 2.0 до 2.5.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (с). Хроматографічну систему регулюють таким чином, щоб відношення сигнал/шум для основного піка становило не менше 3.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі основного піка не перевищує 1.0 %.

Попеременно хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину (а) і 50 мкл розчину порівняння (а).

Вміст ампіциліну натрієвої солі, у відсотках, розраховують шляхом множення відсоткового вмісту ампіциліну на 1.063.

## ЗБЕРІГАННЯ

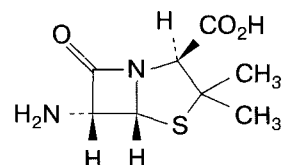
У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

## МАРКУВАННЯ

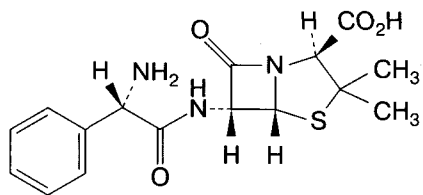
У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

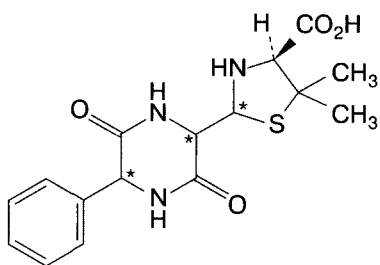
## ДОМІШКИ



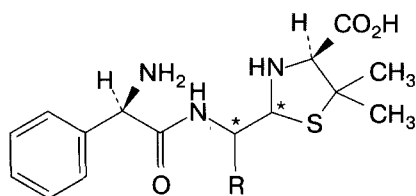
**A.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабікло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (6-амінопеніциланова кислота),



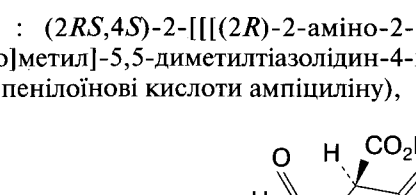
**B.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2S)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабікло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (L-ампіцилін),



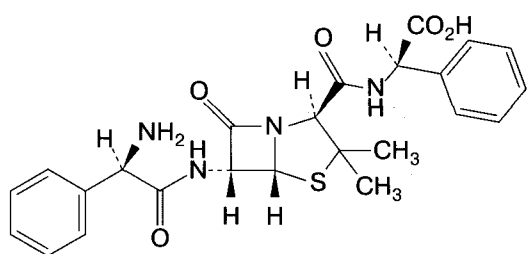
**C.** (4*S*)-2-[3,6-діоксо-5-фенілпіперазин-2-іл]-5,5-диметилгіазолідин-4-карбонова кислота (дикетопіперазини ампіциліну),



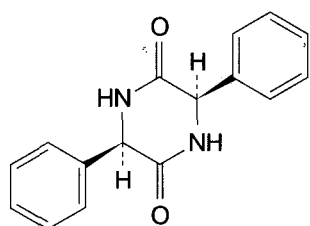
**D.** R=CO<sub>2</sub>H : (4*S*)-2-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]карбоксиметил]-5,5-диметилгіазолідин-4-карбонова кислота (пеніцилоїнові кислоти ампіциліну),



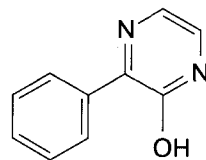
**F.** R=H : (2*RS*,4*S*)-2-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]метил]-5,5-диметилгіазолідин-4-карбонова кислота (пенілоїнові кислоти ампіциліну),



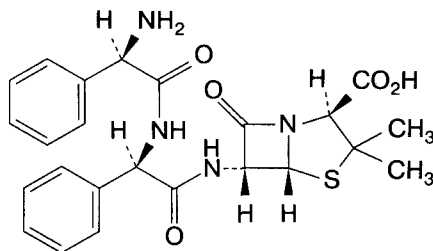
**E.** (2*R*)-2-[[*(2S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабікло[3.2.0]гепт-2-іл]карбоніл]аміно]-2-фенілоцтова кислота (ампіцилініл-D-фенілгліцин),



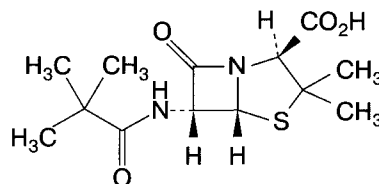
**G.** (3*R*,6*R*)-3,6-дифенілпіперазин-2,5-діон,



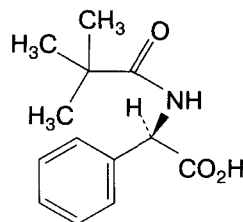
**H.** 3-фенілпіразин-2-ол,



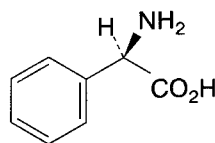
**I.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабікло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (D-фенілгліцилампіцилін),



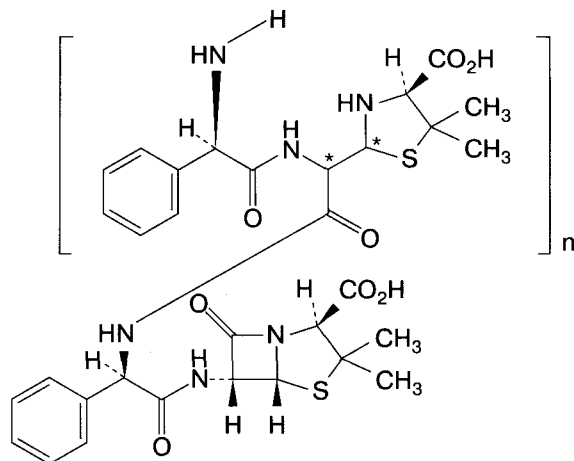
**J.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабікло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота,



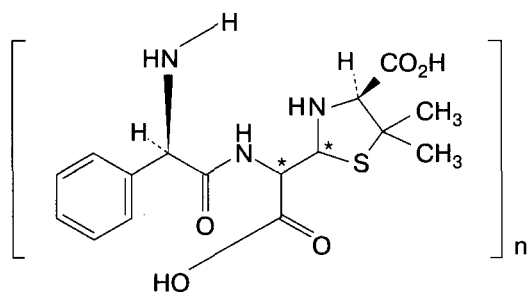
**K.** (2*R*)-2-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-2-фенілоцтова кислота,



**L.** (2*R*)-2-аміно-2-фенілоцтова кислота (D-фенілгліцин),



**М.** ко-олігомери ампіциліну та пеніцилоїнових кислот ампіциліну,



**Н.** олігомери пеніцилоїнових кислот ампіциліну.

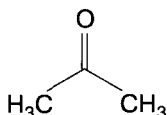
**N**

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на аномальну токсичність. Уводять кожній миші протягом 15 с 20 мг ампіциліну в 0.5 мл води для ін'єкцій *P*. Термін спостереження 24 год.

## АЦЕТОН

### Acetonum

#### ACETONE



#### C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

**М.м. 58.08**

Ацетон являє собою пропан-2-он.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна, летка рідина.

**Розчинність.** Змішується з водою *P*, 96 % спиртом *P* і ефіром *P*.

(Пари вогненебезпечні).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** До 1 мл субстанції додають 3 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і 0.3 мл розчину 25 г/л натрію нітропрусиду *P*; з'являється інтенсивне червоне забарвлення, яке переходить у фіолетове при додаванні 3.5 мл кислоти оцтової *P*.

**В.** До 10 мл розчину 0.1 % (об/об) субстанції у спирті (50 % об/об) *P* додають 1 мл розчину 10 г/л нітробензальдегіду *P* у тому самому розчиннику і 0.5 мл розчину

натрію гідроксиду концентрованого *P*. Одержаний розчин витримують протягом 2 хв і підкислюють кислотою оцтовою *P*; з'являється зеленувато-блакитне забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** До 10 мл субстанції додають 10 мл води *P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 5 мл субстанції додають 5 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, 0.15 мл розчину фенолфталеїну *P* і 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; рожеве забарвлення розчину переходить в оранжеве або червоне при додаванні 0.7 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої і 0.05 мл розчину метилового червоного *P*.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 0.790 до 0.793.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Розчин порівняння.** До 0.5 мл метанолу *P* додають 0.5 мл 2-пропанолу *P* і доводять об'єм розчину випробовуваним розчином до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваним розчином до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 50 м x 0.3 мм, покрита шаром макроголу 20000 *P* завтовшки 0.5 мкм;
- газ-носіє гелій для хроматографії *P*;
- поділ потоку 50:1;
- лінійна швидкість газу-носія 21 см/с;
- температура колонки програмують: 45 °C у момент уведення проби, підвищення температури зі швидкістю 5 °C/хв до 100 °C;
- температуру блока вводу проб 150 °C, детектора 250 °C.

Попеременно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину і 1 мкл розчину порівняння.

При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має бути таким: ацетон, метанол, 2-пропанол. Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування піка ацетону, який становить близько 5.3 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння коефіцієнт розділення піків метанолу і 2-пропанолу становить не менше 1.0.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка метанолу або 2-пропанолу не має перевищувати різницю площі відповідного піка на хроматограмі роз-

чину порівняння і площі відповідного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (0.05 % об/об кожної домішки); площа будь-якого піка, крім основного і піків метанолу і 2-пропанолу, не має перевищувати різницю площі піка метанолу на хроматограмі розчину порівняння і площі відповідного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (0.05 % об/об кожної додаткової домішки).

**Речовини, нерозчинні у воді.** До 1 мл субстанції додають 19 мл *води Р*. Одержаний розчин має бути прозорим (2.2.1).

**Речовини, що відновлюють.** До 30 мл субстанції додають 0.1 мл 0.02 М розчину калію перманганату і витримують у захищеному від світла місці протягом 2 год; одержана суміш не має знебарвлюватися повністю.

**Сухий залишок.** 20.0 г субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (50 ppm).

**Вода (2.5.12).** Не більше 3 г/л. Визначення проводять із 10.0 мл субстанції напівмікрометодом, використовуючи як розчинник 20 мл *піридину безводного Р*.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

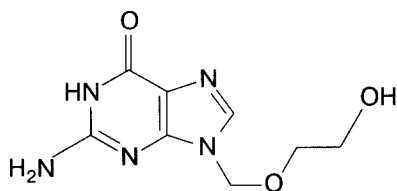
**А.** CH<sub>3</sub>-ОН : метанол,

**В.** пропан-2-ол.

**АЦИКЛОВІР**

Aciclovirum

**ACICLOVIR**



**C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>**

**М.м. 225.2**

Ацикловір містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % 2-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-6*H*-пурин-6-ону, у перерахунку на безводну речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у *воді Р*, легко розчинний у *диметилсульфоксиді Р*, дуже мало розчинний у 96 % *спирті Р*.

(Розчиняється в розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів).

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру **ФСЗ ацикловіру**.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.25 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

**СУПРОВІДНІ ДОМІШКИ**

**А.** Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель GF<sub>254</sub> Р*.

*Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

**Випробовуваний розчин.** 0.1 г субстанції розчиняють у *диметилсульфоксиді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мг **ФСЗ домішки А ацикловіру** розчиняють у *диметилсульфоксиді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 1 мл одержаного розчину доводять *диметилсульфоксидом Р* до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння. Плями наносять компактно і сушать у струмені теплого повітря. Пластинку помішають у камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку концентрований Р - метанол Р - метиленхлорид Р* (2:20:80). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма з R<sub>f</sub> більшим за R<sub>f</sub> основної плями не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**В.** Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 50.0 мг субстанції розчиняють у 10 мл суміші *кислота оцтова льодяна Р - вода Р* (20:80) і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 20 мг **ФСЗ ацикловіру** і 20 мг **ФСЗ домішки А ацикловіру** розчиняють у суміші *кислота оцтова льодяна Р - вода Р* (20:80) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 7 мг *гуаніну Р* розчиняють у 0.1 М розчині *натрію гідроксиду* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.10 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 3 мкм;
- рухома фаза: 6.0 г *натрію дигідрофосфату Р*, 1.0 г *натрію декансульфонату Р* розчиняють у 900 мл *води Р*, рН одержаного розчину доводять до (3.0±0.1) *кислотою фосфорною Р*, додають 40 мл *ацетонітрилу Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 1000 мл;
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (b), 20 мкл випробовуваного розчину, 20 мкл розчину порівняння (а) та 20 мкл розчину порівняння (с). Час хроматографування має бути у 7 разів більше часу утримування піка ацикловіру. Хроматографічна система вважається придатною, якщо при хроматографуванні розчину порівняння (b) виконуються такі умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком домішки А ацикловіру, становить не менше 1500 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт ємності, розрахований за піком домішки А ацикловіру, має бути не менше 7 ( $V_0$  розраховують, використовуючи *диметилсульфоксид Р*).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка гуаніну не має перевищувати площу піка гуаніну на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.7 %); площа будь-якого піка, крім основного і піка гуаніну, не має перевищувати площу піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %); сума площ усіх цих піків не має перевищувати 2 площі піка ацикловіру на хроматограмі розчину порівняння (а) (1 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**Вода (2.5.12).** Не більше 6.0 %. Визначення проводять із 0.500 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

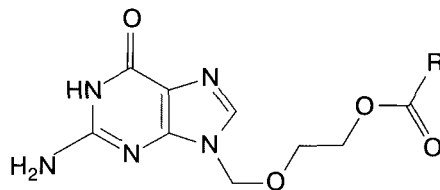
## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 60 мл *кислоти оцтової безводної Р* і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

Паралельно проводять контрольний дослід.

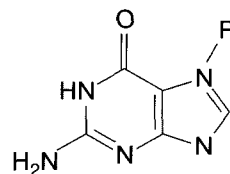
1 мл 0.1 М розчину *кислоти хлорної* відповідає 22.52 мг  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

## ДОМІШКИ



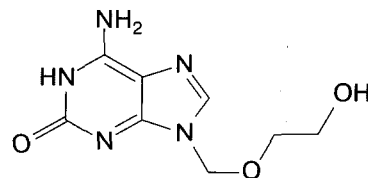
**A.** R = CH<sub>3</sub> : 2-[(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)метокси]етил ацетат,

**D.** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 2-[(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)метокси]етил бензоат,

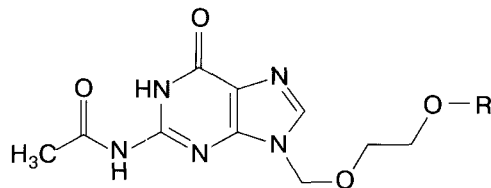


**B.** R = H : 2-аміно-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он (гуанін),

**C.** R = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH : 2-аміно-7-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,7-дигідро-6H-пурин-6-он,



**E.** 6-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-2H-пурин-2-он,



**F.** R = H : N-[9-[(2-гідроксіетокси)метил]-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл]ацетамід,

**G.** R = CO-CH<sub>3</sub> : 2-[[2-(ацетиламіно)-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл]метокси]етил ацетат,

**H.** R = CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 2-[[2-(ацетиламіно)-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл]метокси]етил бензоат.



## Б

## БАРІЮ СУЛЬФАТ

## Barii sulfas

## BARIUM SULPHATE

BaSO<sub>4</sub>

М.м. 233.4

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок дрібний, важкий, білого кольору, вільний від великих часток.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P* і органічних розчинниках.

(Дуже мало розчинний у кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 0.2 г субстанції кип'ятять у 5 мл розчину 500 г/л натрію карбонату *P* протягом 5 хв, додають 10 мл води *P*, фільтрують і частину фільтрату підкислюють кислотою хлористоводневою розведеною *P*. Одержаний розчин дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Залишок, одержаний у випробуванні А, промивають послідовно трьома невеликими порціями води *P*. До залишку додають 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 0.3 мл кислоти сірчаної розведеної *P*; утворюється білий осад, нерозчинний у розчині натрію гідроксиду розведеному *P*.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** До 20.0 г субстанції додають 40 мл води дистильованої *P* і 60 мл кислоти оцтової розведеної *P*. Одержану суміш кип'ятять протягом 5 хв, фільтрують і доводять об'єм охолодженого фільтрату водою дистильованою *P* до 100 мл.

**Кислотність або лужність.** 5.0 г субстанції з 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.05 мл розчину бромтимолового синього *PI*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Речовини, розчинні в кислоті.** Не більше 0.3 %. 25 мл розчину *S* упарюють на водяній бані та сушать до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 15 мг.

**Сполуки сірки, що окиснюються.** 1.0 г субстанції струшують із 5 мл води *P* протягом 30 с і фільтрують. До фільтрату додають 0.1 мл розчину крохмалю *P* і розчиняють 0.1 г калію йодиду *P*. До одержаного розчину додають 1.0 мл свіжоприготованого розчину 3.6 мг/л калію йодату *P* і 1 мл 1 *M* розчину кислоти хлористоводневої, ретельно струшують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробуванням розчином без додавання розчину калію йодату *P*.

**Розчинні солі барію.** До 10 мл розчину *S* додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної *P*. Через 1 год опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину *S* і 1 мл води дистильованої *P*.

**Фосфати.** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 1.0 г субстанції додають суміш 3 мл кислоти азотної розведеної *P* і 7 мл води *P*, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і фільтрують. Об'єм фільтрату доводять водою *P* до 10 мл і додають 5 мл молібденованадієвого реактиву *P*. Через 5 хв жовте забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробуванням розчином із використанням 10 мл еталонного розчину фосфату (5 ppm PO<sub>4</sub>) *P*.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції струшують із 2 мл кислоти азотної *P* і 30 мл води *P* у невеликій колбі для спалювання з довгою шийкою. У шийку колби вставляють невелику лійку і нагрівають у нахиленому положенні на водяній бані протягом 2 год. Витримують до охолодження, доводять до початкового об'єму суміші водою *P* і фільтрують. Одержаний осад промивають декантацією трьома порціями, по 5 мл кожна, води *P*. Об'єднують фільтрат і промивні води, додають 1 мл кислоти сірчаної *P*, випарюють насухо на водяній бані і нагрівають до появи рясного білого диму. Залишок розчиняють у 10 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і додають 10 мл води *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на арсен.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) *P*.

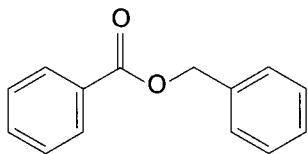
**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 2.0 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції при температурі 600 °С.

**Седиментація.** 5.0 г субстанції поміщають у мірний циліндр місткістю 50 мл із притертою скляною пробкою, на якому позначка 50 мл знаходиться на висоті 14 см від дна. Додають *воду Р* до позначки 50 мл і збовтують протягом 5 хв. Одержану суміш відстоюють протягом 15 хв; субстанція не має осідати нижче позначки 15 мл.

## БЕНЗИЛБЕНЗОАТ

### Benzylis benzoas

#### BENZYL BENZOATE



$C_{14}H_{12}O_2$

М.м. 212.2

Бензилбензоат містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % фенолметилбензоату.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристали безбарвні або майже безбарвні або безбарвна або майже безбарвна масляниста рідина.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді Р*, змішується з 96 % *спиртом Р*, *ефіром Р*, *метиленхлоридом Р*, жирними й ефірними оліями.

(Кипить при температурі близько 320 °С).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: А.*

*Друга ідентифікація: В, С.*

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати *еталонному спектру ДФУ бензилбензоату*.

**В.** До 2 г субстанції додають 25 мл *розчину калію гідроксиду спиртового Р* і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 2 год. Етанол упарюють на водяній бані, додають 50 мл *води Р* і відганяють. Збирають близько 25 мл відгону і залишають для випробування С, а іншу рідину в дистиляційній колбі підкислюють *кислотою хлористоводневою розведеною Р*; утворюється білий осад, який промивають *водою Р* і сушать у *вакуумі*. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 121 °С до 124 °С.

**С.** До відгону, одержаного у випробуванні В, додають 2.5 г *калію перманганату Р* і 5 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р*. Кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 15 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат підкислюють *кислотою хлористоводневою розведеною Р*; утворюється білий осад, який промивають *водою Р* і сушать у *вакуумі*. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 121 °С до 124 °С.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність.** 2.0 г субстанції розчиняють у 96 % *спирті Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До одержаного розчину додають *розчин фенолфталеїну Р*; рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 М *розчину натрію гідроксиду*.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 1.118 до 1.122.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.568 до 1.570.

**Температура твердження (2.2.18).** Не менше 17.0 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 2.000 г субстанції додають 50.0 мл 0.5 М *розчину калію гідроксиду спиртового* і обережно кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 1 год. Гарячий розчин титрують 0.5 М *розчином кислоти хлористоводневої*, використовуючи як індикатор 1 мл *розчину фенолфталеїну Р*.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.5 М *розчину калію гідроксиду спиртового* відповідає 106.1 мг  $C_{14}H_{12}O_2$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному, максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

**N**

**Супровідні домішки.** Вміст бензальдегіду має бути не більше 0.05 %, бензилхлориду — 0.01 %, спирту бензилового — 0.1 %.

Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

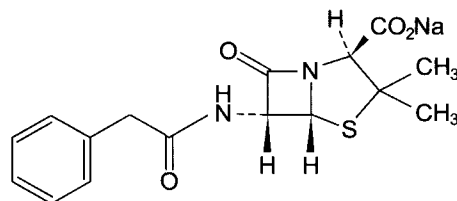
**Випробовуваний розчин.** 5.0 г субстанції розчиняють у 4 мл *хлороформу Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння.** 2.50 г *бензальдегіду Р*, 0.50 г *бензилхлориду Р<sup>N</sup>* і 5.0 г *спирту бензилового Р* розчиняють у 50 мл *хлороформу Р* і доводять об'єм розчину тим са-

## БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ НАТРІЄВА СІЛЬ

### Benzylpenicillinum natricum

#### BENZYLPENICILLIN SODIUM



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

М.м. 356.4

Бензилпеніциліну натрієва сіль містить не менше 96.0 % і не більше 102.0 % натрію (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату, у перерахунку на суху речовину. Субстанція продукується певними штамми *Penicillium notatum* або спорідненими організмами, або одержується будь-якими іншими способами.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, D.**  
Друга ідентифікація: **B, C, D.**

**A.** Інфрочервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ бензилпеніциліну натрієвої солі.

**B.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю силанізованого *P*▲.

Випробовуваний розчин. 25 мг субстанції розчиняють у 5 мл води *P*.

Розчин порівняння (а). 25 мг ФСЗ бензилпеніциліну натрієвої солі розчиняють у 5 мл води *P*.

Розчин порівняння (б). 25 мг ФСЗ бензилпеніциліну натрієвої солі і 25 мг ФСЗ феноксиметилпеніциліну калієвої солі розчиняють у 5 мл води *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 1 мкл (5 мкг) бензил-

ним розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять хлороформом *P* до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 2 м x 3 мм, заповнена полі(диметил)силоксаном *P* із розміром часток (0.16-0.20) мм;
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температуру колонки програмують: 80 °С протягом 10 хв, підвищення температури зі швидкістю 10 °С/хв до 210 °С, температуру 210 °С витримують протягом 7 хв;
- температуру блока вводу проб і детектора 200 °С і 220 °С, відповідно.

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння. При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має бути таким: бензальдегід, бензилхлорид, спирт бензиловий.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для хроматограми розчину порівняння виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків бензальдегіду та бензилхлориду, бензилхлориду та спирту бензинового становить не менше 1.8 і 1.9, відповідно;
- висота піка бензилхлориду становить не менше 10 % шкали реєструючого пристрою.

Поперемінно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину і 1 мкл розчину порівняння.

Вміст бензальдегіду, бензилхлориду і спирту бензинового, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{S_{li} \cdot m_{0i}}{S_{0i} \cdot m \cdot 10},$$

- де:
- $S_{li}$  — середні значення площ піків бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензинового, розраховані із хроматограм випробовуваного розчину,
  - $S_{0i}$  — середні значення площ піків бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензинового, розраховані із хроматограм розчину порівняння,
  - $m$  — маса наважки субстанції, у грамах,
  - $m_{0i}$  — маса наважки бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензинового, у грамах.

пеніциліну натрієвої солі і 5 мкг феноксиметилпеніциліну калієвої солі) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *ацетон Р* - розчин 154 г/л *амонію ацетату Р*, рН якого доводять до 5.0 *кислотою оцтовою льодяною Р*, (30:70). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й витримують у парі йоду до проявлення плям. Хроматограму переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b) виявляються дві чітко розділені плями.

**С.** Близько 2 мг субстанції поміщають у пробірку заввишки близько 150 мм і діаметром 15 мм і змочують 0.05 мл *води Р*. Потім додають 2 мл *розчину формальдегіду в кислоті сірчаній Р* і перемішують обертальними рухами; одержаний розчин має бути практично безбарвним. Пробірку нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; поступово з'являється червонувато-коричневе забарвлення.

**Д.** Субстанція дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**рН (2.2.3).** Від 5.5 до 7.5. 2.0 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від *вуглецю діоксиду*, *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +285° до +310°, у перерахунку на суху речовину. 0.500 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від *вуглецю діоксиду*, *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** 90.0 мг субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину за довжин хвиль 325 нм, 280 нм і 264 нм (максимум), розбавивши розчин, якщо необхідно, для вимірювання за довжини хвилі 264 нм.

Оптична густина за довжин хвиль 325 нм і 280 нм має бути не більше 0.10; за довжини хвилі 264 нм (максимум) має бути від 0.80 до 0.88, у перерахунку на нерозведений (1.80 г/л) розчин.

Перевіряють розрізнявальну здатність приладу (2.2.25); відношення оптичних густин має бути не менше 1.7.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як описано в розділі "Кількісне визначення".

20 мкл розчину порівняння (d) хроматографують в ізократичному режимі, використовуючи обрану рухому фазу. 20 мкл випробовуваного розчину (b) хроматогра-

фують в ізократичному режимі. Відразу після виходу піка бензилпеніциліну починають такий лінійний градієнт:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0 - 20	70 → 0	30 → 100	лінійний градієнт
20 - 35	0	100	ізократичний режим
35 - 50	70	30	установлення рівноваги

Як контрольний дослід хроматографують *воду Р* в умовах, зазначених для випробовуваного розчину (b).

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (1 %).

▼**2-Етилгексанова кислота (2.4.28).** Не більше 0.5 % (м/м).▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва парентеральних лікарських засобів без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

▼**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14, метод E).** Менше 0.16 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.▲

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

▼**Розчини готують безпосередньо перед використанням.**▲

*Випробовуваний розчин (a).* 50.0 мг субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Випробовуваний розчин (b).* 80.0 мг субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (a).* 50.0 мг **ФСЗ бензилпеніциліну натрієвої солі** розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 10 мг **ФСЗ бензилпеніциліну натрієвої солі** і 10 мг **ФСЗ кислоти фенілоцтової** розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

Розчин порівняння (с). 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять водою Р до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 50.0 мл.

Розчин порівняння (d). 4.0 мл розчину порівняння (а) доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза А: розчин 68 г/л калію дигідрофосфату Р, рН якого доводять до 3.5 розчином 500 г/л кислоти фосфорної розведеної Р, - метанол Р - вода Р (10:30:60);
- рухома фаза В: розчин 68 г/л калію дигідрофосфату Р, рН якого доводять до 3.5 розчином 500 г/л кислоти фосфорної розведеної Р, - вода Р - метанол Р (10:40:50);
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 225 нм.

Урівноважують колонку рухомою фазою у співвідношенні рухомих фаз А:В (70:30).

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (b). Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 6.0 (якщо необхідно, коригують співвідношення рухомих фаз А:В);
- коефіцієнт ємності для другого піка (бензилпеніцилін) становить від 4.0 до 6.0.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (с). Хроматографічну систему регулюють таким чином, щоб відношення сигнал/шум становило не менше 3.

### ЗБЕРІГАННЯ

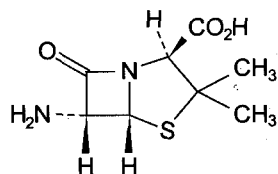
У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

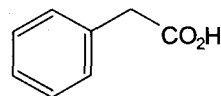
У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція апірогенна.

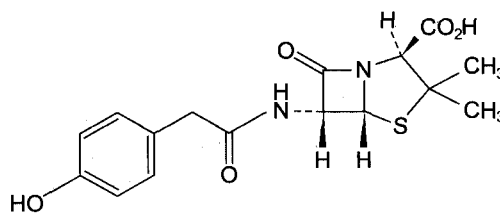
### ДОМІШКИ



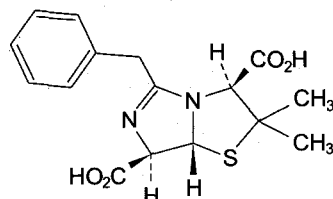
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (6-амінопеніциланова кислота),



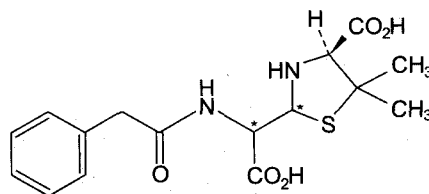
В. фенілоцтова кислота,



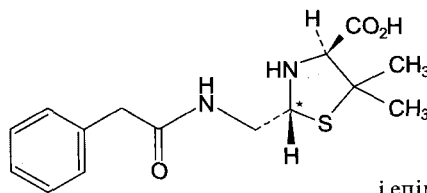
С. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота,



Д. (3*S*,7*R*,7*aR*)-5-бензил-2,2-диметил-2,3,7,7*a*-тетрагідроімідазо[5,1-*b*]тіазол-3,7-дикарбонова кислота (пенілова кислота бензилпеніциліну),



Е. (4*S*)-2-[карбокси[(фенілацетил)аміно]метил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пеніцилоїнові кислоти бензилпеніциліну),



і епімер при С\*

Ф. (2*RS*,4*S*)-2-[[фенілацетил)аміно]метил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пенілоїнові кислоти бензилпеніциліну).

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.30 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

▼ Замість випробування "Бактеріальні ендотоксини" допускається застосування випробування "Пірогени" (2.6.8).

**Пірогени (2.6.8).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення пірогенів, вона має витримувати випробування на пірогени. Уводять на 1 кг маси кролика 1 мл розчину, що містить 1.5 мг субстанції у 1 мл води для ін'єкцій Р. ▲

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Якщо субстанція призначена для виробництва парентеральних лікарських засобів, вона має витримувати випробування на аномальну токсичність.

## МАРКУВАННЯ

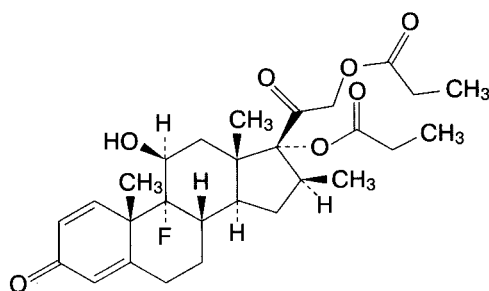
При проведенні випробування "Пірогени" замість "— субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів" зазначають:

— субстанція апірогенна.

## БЕТАМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТ

### Betamethasoni dipropionas

#### BETAMETHASONE DIPROPIONATE



$C_{28}H_{37}FO_7$

М.м. 504.6

Бетаметазону дипропіонат містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 % 9-фтор-11 $\beta$ -гідрокси-16 $\beta$ -метил-3,20-діоксопрегна-1,4-дієн-17,21-дііл дипропіонату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді Р, легко розчинний в ацетоні Р і метиленхлориді Р, помірно розчинний у 96 % спирті Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: В, С.

Друга ідентифікація: А, D, E, F.

**А.** 10.0 мг субстанції розчиняють в етанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину поміщають у пробірку із притертою скляною пробкою, додають 10.0 мл розчину фенолгідразину в кислоті сірчаній Р, перемішують, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 20 хв і відразу охолоджують. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину за довжини хвилі 419 нм не має перевищувати 0.10.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ бетаметазону дипропіонату.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підходящий силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші метанол Р — метиленхлорид Р (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг ФСЗ бетаметазону дипропіонату розчиняють у суміші метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 10 мг ФСЗ дезоксикортонову ацетату розчиняють у суміші метанол Р - метиленхлорид Р (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл. 5 мл одержаного розчину доводять розчином порівняння (а) до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (2.5 мкг дезоксикортонову ацетату і 2.5 мкг бетаметазону дипропіонату) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру з рухомою фазою, приготованою шляхом додавання суміші вода Р - метанол Р (1.2:8) до суміші ефір Р - метиленхлорид Р (15:77). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Потім пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим Р, нагрівають при температурі 120 °С протягом 10 хв або до появи плям. Пластинку охолоджують і переглядають при денному світлі й в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням при денному світлі та за флуоресценцією в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b) виявляються дві чітко розділені плями.

**D.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар піджой силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин (а).** 25 мг субстанції розчиняють у метанолі *P*, злегка нагріваючи, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл (розчин А). 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 10 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 2 мл розчину А, одержаного при приготуванні випробовуваного розчину (а), переносять у пробірку місткістю 15 мл із притертою скляною або політетрафторетиленовою пробкою. Додають 10 мл розчину калію гідрокарбонату насиченого метанольного *P* і відразу пропускають крізь розчин струмінь азоту *P* протягом 5 хв. Пробірку закривають, нагрівають у водяній бані при температурі 45 °С протягом 2 год, захищаючи від світла, і витримують до охолодження.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг ФСЗ бетаметазону дипропіонату розчиняють у метанолі *P*, злегка нагріваючи, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл (розчин В). 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 2 мл розчину В, одержаного при приготуванні розчину порівняння (б), переносять у пробірку місткістю 15 мл із притертою скляною або політетрафторетиленовою пробкою. Додають 10 мл розчину калію гідрокарбонату насиченого метанольного *P* і відразу пропускають крізь розчин струмінь азоту *P* протягом 5 хв. Пробірку закривають, нагрівають у водяній бані при температурі 45 °С протягом 2 год, захищаючи від світла, і витримують до охолодження.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину (а), 5 мкл (1 мкг) випробовуваного розчину (б), 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (1 мкг) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру з рухомою фазою, приготованою шляхом додавання суміші вода *P* - метанол *P* (1.2:8) до суміші ефір *P* - метиленхлорид *P* (15:77). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмах випробовуваних розчинів (а) і (б) мають виявлятися основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б), відповідні їм за розміром.

Потім пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим *P*, нагрівають при температурі 120 °С протягом 10 хв до появи плям. Пластинку охолоджують та переглядають при денному світлі й в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмах випробовуваних розчинів (а) і (б) мають виявлятися основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б), відповідні їм за розміром і забарвленням при денному світлі та за флуоресценцією в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

$R_f$  основних плям на хроматограмі випробовуваного розчину (б) і розчину порівняння (б) мають бути значно менше  $R_f$  основних плям на хроматограмі випробовуваного розчину (а) і розчину порівняння (а), відповідно.

**Е.** Близько 2 мг субстанції розчиняють у 2 мл кислоти сірчаної *P* і перемішують до розчинення; протягом 5 хв з'являється червонясто-коричневе забарвлення. До одержаного розчину додають 10 мл води *P* і перемішують; розчин знебарвлюється і залишається прозорим.

**Ф.** Близько 5 мг субстанції змішують із 45 мг магнію оксиду важкого *P* і спалюють у тиглі, поки не утвориться майже білий залишок (звичайно менше 5 хв). Охолоджують, додають 1 мл води *P*, 0.05 мл розчину фенолфталеїну *P1* і близько 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* до знебарвлення розчину і фільтрують. 1.0 мл фільтрату додають до свіжоприготованої суміші 0.1 мл розчину алізарину *S P* і 0.1 мл розчину цирконілу нітрату *P*. Перемішують, витримують протягом 5 хв і порівнюють забарвлення одержаного розчину і холостого розчину, приготованого аналогічно до випробовуваного розчину. Випробовуваний розчин має забарвлюватися у жовтий колір, а холостий розчин — у червоний.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Питоме оптичне обергання (2.2.7).** Від +63° до +70°, у перерахунку на суху речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у діоксані *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 62.5 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 2.5 мг ФСЗ бетаметазону дипропіонату і 2.5 мг ФСЗ беклометазону дипропіонату розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: 350 мл води *P* обережно змішують із 600 мл ацетонітрилу *P*, витримують до установлення рівноваги, доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл і знову перемішують;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) становила від 70 % до 90 % шкали реєструючого пристрою.

Урівноважують колонку рухомою фазою при швидкості 1 мл/хв протягом близько 45 хв. Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (а). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримування піків мають бути: бетаметазону дипропіонату — близько 9 хв, беклометазону дипропіонату — близько 10.7 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків бетаметазону дипропіонату і беклометазону дипропіонату становить не менше 2.5. Якщо необхідно, регулюють вміст ацетонітрилу в рухомій фазі.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути у 2.5 рази більше часу утримування бетаметазону дипропіонату.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати 0.75 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.5 %) і площа тільки одного з таких піків може перевищувати половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (2.5 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.025 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

50.0 мг субстанції розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом Р до об'єму 50.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 240 нм.

Вміст  $C_{28}H_{37}FO_7$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 305.

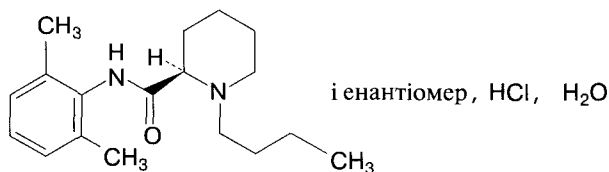
#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## БУПІВАКАІНУ ГІДРОХЛОРИД

### Bupivacaini hydrochloridum

#### BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE



$C_{18}H_{29}ClN_2O \cdot H_2O$

М.м. 342.9

Бупівакаїну гідрохлорид містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % (2*RS*)-1-бутил-*N*-(2,6-диметилфеніл)піперидин-2-карбоксаміду гідрохлориду моногідрату, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Розчинний у воді Р, легко розчинний у 96 % спирті Р.

(Плавиться при температурі близько 254 °С із розкладанням).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, D.

*Друга ідентифікація:* В, С, D.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом Р, має відповідати спектру ФСЗ бупівакаїну гідрохлориду.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю G Р.

*Випробовуваний розчин.* 25 мг субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння.* 25 мг ФСЗ бупівакаїну гідрохлориду розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (25 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (25 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (0.1:100). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують розчином калію йодовісмутату розведеним Р.



На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і струшують із двома порціями, по 15 мл кожна, ефіру *P*. Об'єднаний ефірний шар сушать над натрію сульфатом безводним *P* і фільтрують. Ефір випарюють, одержаний залишок перекристалізують із спирту (90 % об/об) *P* і сушать при зниженому тиску. Температура плавлення (2.2.14) одержаних кристалів має бути від 105 °С до 108 °С.

**Д.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.2 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; рН (2.2.3) одержаного розчину має бути не менше 4.7. Додають 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої *P*; рН одержаного розчину має бути не більше 4.7.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Розчин внутрішнього стандарту.** 25 мг метилбегенату *P* розчиняють у метилхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 500 мл.

**Випробовуваний розчин.** 50.0 мг субстанції розчиняють у 2.5 мл води *P*, додають 2.5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, розчину внутрішнього стандарту. Нижній шар фільтрують.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг субстанції, 10 мг ФСЗ домішки В бупівакаїну і 10 мг ФСЗ домішки Е бупівакаїну розчиняють у 2.5 мл води *P*. До одержаного розчину додають 2.5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, розчину внутрішнього стандарту. Нижній шар фільтрують і доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 20 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 5.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 30 м x 0.32 мм, покрита шаром полі(диметил)(дифеніл)силоксану *P* завтовшки 0.25 мкм;
- газ-носіє гелій для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 2.5 мл/хв;
- поділ потоку 1:12.

Використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0	180
	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Блок вводу проб		250
Детектор		250

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка бупівакаїну, час утримування якого близько 10 хв, мають бути: домішки С — близько 0.5, домішки А — близько 0.6, домішки В — близько 0.7, домішки Д — близько 0.8, домішки Е — близько 1.1, внутрішнього стандарту — близько 1.4.

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (а). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків бупівакаїну і домішки Е становить не менше 3.0.

Попеременно хроматографують по 1 мкл кожного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину відношення площі піка домішки В до площі піка внутрішнього стандарту не має перевищувати відношення (R) площі основного піка до площі піка внутрішнього стандарту на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.5 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину відношення площі будь-якого піка, крім основного, піка домішки В і піка внутрішнього стандарту, до площі піка внутрішнього стандарту не має перевищувати відношення (R) площі основного піка до площі піка внутрішнього стандарту на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.1 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину відношення суми площ будь-яких піків, крім основного і піка внутрішнього стандарту, до площі піка внутрішнього стандарту не має перевищувати відношення (R) площі основного піка до площі піка внутрішнього стандарту на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %). Не враховують піки, відношення площ яких становить менше 0.01 R (0.01 %).

**2,6-Диметиланілін.** Не більше 0.01 % (100 ppm). 0.50 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До 2 мл

одержаного розчину додають 1 мл свіжоприготовованого розчину 10 г/л *диметиламінобензальдегіду Р* у *метанолі Р* і 2 мл *кислоти оцтової льодяної Р*, витримують протягом 10 хв. Жовте забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням 2 мл розчину 5 мг/л *2,6-диметиланіліну Р* у *метанолі Р*.

**Важкі метали (2.4.8, метод В).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у суміші *вода Р-метанол Р* (15:85) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb), одержаного шляхом розведення *еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) Р* сумішшю *вода Р-метанол Р* (15:85).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 4.5 % до 6.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

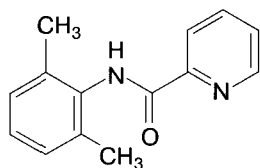
0.250 г субстанції розчиняють у суміші 20 мл *води Р* і 25 мл *96 % спирту Р*, додають 5.0 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої* і титрують *0.1 М розчином натрію гідроксиду етанольним потенціометрично (2.2.20)*. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду етанольного* відповідає 32.49 мг  $C_{18}H_{29}ClN_2O$ .

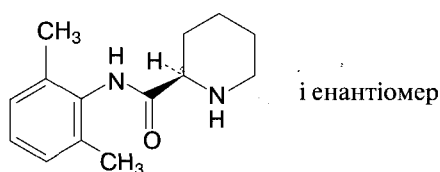
**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

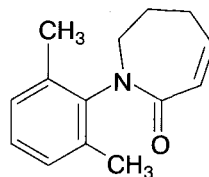
**ДОМІШКИ**



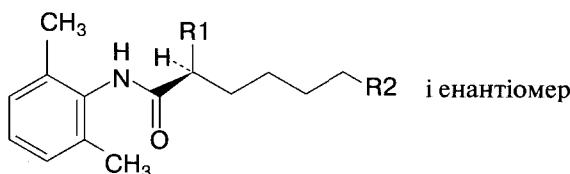
**A.** *N*-(2,6-диметилфеніл)піридин-2-карбоксамід,



**B.** (2*RS*)-*N*-(2,6-диметилфеніл)піперидин-2-карбоксамід,

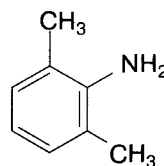


**C.** 1-(2,6-диметилфеніл)-1,5,6,7-тетрагідро-2*H*-азепін-2-он,



**D.** R1 = R2 = Cl : (2*RS*)-2,6-дихлор-*N*-(2,6-диметилфеніл)гексанамід,

**E.** R1 = H, R2 = NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> : 6-(бутиламіно)-*N*-(2,6-диметилфеніл)гексанамід,

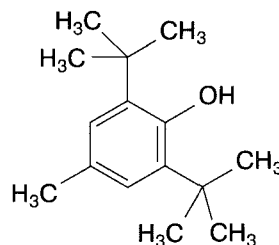


**F.** 2,6-диметиланілін.

**БУТИЛГІДРОКСИТОЛУОЛ**

**Butylhydroxytoluenum**

**BUTYLHYDROXYTOLUENE**



$C_{15}H_{24}O$

М.м. 220.4

Бутилгідрокситолуол являє собою 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-метилфенол.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтуватого білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний в ацетоні *P* і ефірі *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P* і в рослинних оліях.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, C**.  
Друга ідентифікація: **A, B, D**.

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо температури тверднення, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**B.** 0.500 г субстанції розчиняють в етанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять етанолом *P* до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 300 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 278 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 80 до 90.

**C.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ бутілгідроксітолуолу.

**D.** Близько 10 мг субстанції розчиняють у 2 мл 96 % спирту *P*, додають 1 мл розчину 1 г/л тестостерону пропіонату *P* у 96 % спирті *P* і 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*. Одержаний розчин нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 10 хв і витримують до охолодження; з'являється синє забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_5$  або  $BY_5$ .

**Температура тверднення (2.2.18).** Від 69 °С до 70 °С.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.2 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння.** 1 мл випробовуваного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 200 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру з метиленхлоридом *P*. Коли фронт розчинника пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують свіжоприго-

тованою сумішшю розчин калію фериціаніду *P* - розчин заліза(III) хлориду *P1* - вода *P* (10:20:70).

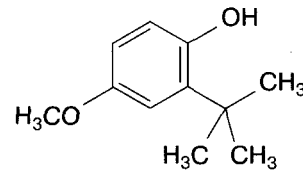
На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## БУТИЛГІДРОКСІАНІЗОЛ

### Butylhydroxyanisolum

#### BTYLHYDROXYANISOLE



$C_{11}H_{16}O_2$

М.м. 180.3

Бутилгідроксіанізол являє собою 2-(1,1-диметил-етил)-4-метоксифенол, що містить не більше 10 % 3-(1,1-диметилетил)-4-метоксифенолу.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого, жовтуватого або злегка рожеватого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у метиленхлориді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P* та в жирних оліях.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній при випробуванні "Супровідні домішки", має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**B.** До 0.5 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 10 мл розчину амінопіразолону *P* і 1 мл розчину калію фериціаніду *P*. Одержаний розчин перемішують, додають 10 мл метиленхлориду *P* й інтенсивно збовтують; після розшарування верхній (органічний) шар забарвлюється в червоний колір.

С. Близько 10 мг субстанції розчиняють у 2 мл 96 % спирту Р, додають 1 мл розчину 1 г/л тестостерону пропіонату Р у 96 % спирті Р і 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р. Одержаний розчин нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 10 хв і витримують до охолодження; з'являється червоне забарвлення.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон 5 шкали найбільш підходящого кольору.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G Р.

**Випробовуваний розчин (а).** 0.25 г субстанції розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (а) доводять метиленхлоридом Р до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг ФСЗ бутилгідроксіанізолу розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1 мл розчину порівняння (а) доводять метиленхлоридом Р до об'єму 20 мл.

**Розчин порівняння (c).** 50 мг гідрохінону Р розчиняють у 5 мл 96 % спирту Р і доводять об'єм розчину метиленхлоридом Р до 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (125 мкг) випробовуваного розчину (а), 5 мкл

(12.5 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (12.5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (0.625 мкг) розчину порівняння (b), 5 мкл (0.25 мкг) розчину порівняння (c). Пластинку поміщають у камеру з метиленхлоридом Р. Коли фронт розчинника пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують свіжоприготованою сумішшю розчин калію феріціаніду Р - розчин заліза (III) хлориду Р1 - вода Р (10:20:70).

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) фіолетово-синя пляма з  $R_f$  близько 0.35, відповідна 3-(1,1-диметил)етил)-4-метоксифенолу, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (а) (10 %); пляма, відповідна гідрохінону, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.2 %); будь-яка пляма, крім основної і плям, відповідних 3-(1,1-диметил)етил)-4-метоксифенолу і гідрохінону, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %).

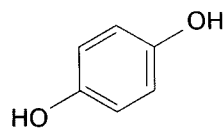
**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 1 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ



А. бензол-1,4-діол (гідрохінон).

## В

## ВАЗЕЛІНОВЕ МАСЛО

## Paraffinum liquidum

## PARAFFIN, LIQUID

Вазелінове масло являє собою очищену суміш рідких насичених вуглеводнів, одержаних із нафти.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна, прозора, масляниста рідина, яка не флуоресцює в денному світлі.

**Розчинність.** Практично не розчинне у воді *P*, мало розчинне в 96 % спирті *P*, змішується з вуглеводнями.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, C.**

Друга ідентифікація: **B, C.**

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ вазелінового масла.

**B.** 1 мл субстанції обережно кип'ятять з 1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду *P* у пробірці при постійному перемішуванні протягом близько 30 с. При охолодженні до кімнатної температури утворюються дві фази. До водної фази додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; з'являється червоне забарвлення.

**C.** Субстанція має відповідати вимогам щодо в'язкості, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність або лужність.** До 10 мл субстанції додають 20 мл киплячої води *P* й інтенсивно струшують протягом 1 хв. Водний шар зливають і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду *P*.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 0.827 до 0.890.

**В'язкість (2.2.9).** Від 110 мПа·с до 230 мПа·с.

**Поліциклічні ароматичні вуглеводні.** Використовують реактиви для спектрофотометрії. 25.0 мл субстанції помішають у ділильну лійку місткістю 125 мл із незмазаними притертими частинами (пробкою і краном), додають 25 мл гексану *P*. Перед використанням гексан *P* двічі струшують із диметилсульфоксидом *P* у співвідношенні 5:1. Вміст ділильної лійки перемішують, додають 5.0 мл диметилсульфоксиду *P*, інтенсивно струшують протягом 1 хв і витримують до утворення двох прозорих шарів. Нижній шар переносять у другу ділильну лійку, додають 2 мл гексану *P*, інтенсивно струшують і витримують до утворення двох прозорих шарів. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) нижнього шару в області довжин хвиль від 260 нм до 420 нм, використовуючи як компенсаційний розчин прозорий нижній шар, одержаний інтенсивним струшуванням протягом 1 хв 5.0 мл диметилсульфоксиду *P* і 25 мл гексану *P*.

Як розчин порівняння використовують розчин 7.0 мг/л нафталіну *P* у триметилпентані *P*. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину в максимумі за довжини хвилі 275 нм, використовуючи як компенсаційний розчин триметилпентан *P*. Оптична густина випробовуваного розчину в області довжин хвиль від 260 нм до 420 нм не має перевищувати 1/3 величини оптичної густини розчину порівняння в максимумі за довжини хвилі 275 нм.

**Речовини, що легко обвуглюються.** Пробірку заввишки близько 125 мм і діаметром 18 мм із притертою пробкою, градуйовану на 5 мл і 10 мл, миють хромовою сумішшю *P*, обполіскують водою *P* і висушують. 5 мл субстанції помішають у приготовану пробірку, додають 5 мл кислоти сірчаной, вільної від азоту, *P* (від 95.0 % (м/м) до 95.5 % (м/м)  $H_2SO_4$ ). Пробірку закривають пробкою і струшують протягом 5 с якомога інтенсивніше вздовж вертикальної осі пробірки. Пробку злегка відкривають і пробірку відразу поміщають у водяну баню, уникаючи її зіткнення зі стінками і дном бані. Нагрівають протягом 10 хв. При нагріванні через кожні 2 хв пробірку витягають із бані і струшують протягом 5 с якомога інтенсивніше вздовж вертикальної осі пробірки. Після того, як пройде 10 хв нагрівання, пробірку виймають із водяної бані та витримують протягом 10 хв. Одержану суміш центрифугують протягом 5 хв із прискоренням 2000 g. 4 мл верхнього шару переносять у чисту пробірку.

Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення 4 мл суміші 0.6 мл еталону В і 9.4 мл розчину 10 г/л кислоти хлористоводневої *P* (2.2.2, метод I). Забарвлення нижнього шару має бути не інтенсивнішим за забарвлення суміші 0.5 мл

вихідного блакитного розчину, 1.5 мл вихідного червоного розчину, 3.0 мл вихідного жовтого розчину і 2.0 мл розчину 10 г/л *кислоти хлористоводневої Р* (2.2.2, метод I).

**Тверді парафіни.** Субстанцію в кількості, достатній для проведення випробування, сушать при температурі 100 °С протягом 2 год і охолоджують в ексикаторі над *кислотою сірчаною Р*. Поміщають у скляну пробірку діаметром близько 25 мм, пробірку закривають, поміщають у льодяну баню і витримують протягом 4 год; рідина має залишатися настільки прозорою, щоб чорна лінія завтовшки 0.5 мм, розташована вертикально на білому фоні позаду пробірки, була чітко видна.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## N

**Сульфід.** До 3 мл субстанції додають 0.1 мл *розчину свинцю(II) ацетату Р* і 2 мл *етанолу Р*, струшують і нагрівають у водяній бані при температурі 70 °С протягом 10 хв; одержаний розчин не має темніти.

**Речовини, що відновлюють.** До 10 мл субстанції додають 0.5 мл розчину 1 г/л *калію перманганату Р* і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв при постійному перемішуванні; водний шар не має знебарвлюватися.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 0.01 %. Визначення проводять із 5 г субстанції.

# ВОДА ВИСОКООЧИЩЕНА

## Aqua valde purificata

**WATER, HIGHLY PURIFIED**

**H<sub>2</sub>O**

**М.м. 18.02**

Вода високоочищена призначена для приготування лікарських засобів, коли потрібна вода підвищеної біологічної якості, крім тих випадків, в яких необхідне використання тільки *Води для ін'єкцій*.

## ВИРОБНИЦТВО

Воду високоочищену одержують із води питної. У цей час у виробництві використовують метод подвійного зворотного осмосу спільно з іншими підходящими методами, наприклад, ультрафільтрацією і деіонізацією. Необхідне належне утримування і технічне обслуговування системи очищення води.

Під час виробництва і подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число

життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу попереджувальну межу і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12) у 100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи не менше 200 мл води високоочищеної і густе живильне середовище S. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 5 діб.

Визначають питому електропровідність (2.2.38): не більше 1.1 мкСм·см<sup>-1</sup> при температурі 20 °С; вміст загального органічного вуглецю (2.2.44): не більше 0.5 мг/л.

Для забезпечення належної якості води слід використовувати валідовані процедури і регулярний контроль електропровідності та мікробіологічної чистоти у процесі виробництва.

Воду високоочищену зберігають "in bulk" і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень.

## ВЛАСТИВОСТІ

Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Нітрати.** Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції поміщають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р*, 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO<sub>3</sub>) Р*.

**Алюміній (2.4.17).** 10 мкг/л, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 98 мл *води дистильованої Р*. Як компенсаційний розчин використовують суміш 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). 200 мл субстанції упарюють у скляній випарювальній чашці на водяній бані до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.25 МО/мл.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

# ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

## Aqua ad iniectionabilia

### WATER FOR INJECTIONS

H<sub>2</sub>O

М.м. 18.02

Вода для ін'єкцій — вода, яка використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій "in bulk") або для розчинення або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

## Вода для ін'єкцій "in bulk"

### ВИРОБНИЦТВО

Воду для ін'єкцій "in bulk" одержують із води питної або води очищеної шляхом дистиляції на обладнанні, частини якого, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підходячого металу. Обладнання має бути забезпечене ефективним пристроєм для запобігання захоплення крапель. Необхідне належне утримування і технічне обслуговування обладнання. Першу порцію води, одержану на початку роботи, відкидають, потім дистилат збирають.

Під час виробництва і подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу попереджувальну межу і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 10 життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12) у 100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи не менше 200 мл води для ін'єкцій "in bulk" і густе живильне середовище S. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 5 діб.

При виробництві води для ін'єкцій "in bulk" в асептичних умовах може виникнути необхідність установити більш жорсткі попереджувальні межі.

Визначають питому електропровідність (2.2.38): не більше 1.1 мкСм·см<sup>-1</sup> при температурі 20 °С; вміст загального органічного вуглецю (2.2.44): не більше 0.5 мг/л.

Для забезпечення належної якості води слід використовувати валідовані процедури і регулярний контроль питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти у процесі виробництва.

Воду для ін'єкцій "in bulk" зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень.

### ВЛАСТИВОСТІ

Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Вода для ін'єкцій "in bulk" має витримувати вимоги розділу "Випробування на чистоту" води очищеної "in bulk", описані у статті "Вода очищена", а також випробування на бактеріальні ендотоксини.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.25 МО/мл.

## Вода для ін'єкцій стерильна

Вода для ін'єкцій стерильна — вода для ін'єкцій "in bulk", розфасована у підхожі контейнери, укупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин.

Вода для ін'єкцій стерильна має бути прозорою і безбарвною.

Кожний контейнер має містити достатню кількість води для ін'єкцій, щоб забезпечити можливість витягання номінального об'єму.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Вода для ін'єкцій стерильна має витримувати вимоги випробувань "Хлориди" (для контейнерів із номінальним об'ємом більше 100 мл), "Сульфати", "Амонію солі", "Кальцій і магній" розділу "Випробування на чистоту" для води очищеної в контейнерах, описані у статті "Вода очищена", а також випробування, наведені нижче.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл субстанції додають 0.05 мл розчину фенолового червоного Р; якщо розчин забарвлюється в жовтий колір, забарвлення розчину має перейти в червоне при додаванні не більше 0.1 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. Якщо розчин спочатку забарвлюється в червоний колір, забарвлення розчину має перейти в жовте при додаванні не більше 0.15 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Питома електропровідність (2.2.38).** Не більше 25 мкСм·см<sup>-1</sup> для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше; не більше 5 мкСм·см<sup>-1</sup> для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

**Речовини, що окиснюються.** До 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, доводять до кипіння, додають 0.2 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.00005 % (0.5 ppm) для субстанції в контейнерах із номінальним об'ємом 100 мл або менше. 15 мл субстанції мають витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням суміші 1.5 мл *еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р* і 13.5 мл *води Р*. Опалесценцію одержаних розчинів порівнюють за вертикальною віссю пробірок.

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 4 мг (0.004 %) для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше і 3 мг (0.003 %) для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

**Механічні включення: невидимі частки (2.9.19).** Субстанція має витримувати випробування на механічні включення: невидимі частки.

**Стерильність (2.6.1).** Субстанція має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.25 МО/мл.

## ВОДА ОЧИЩЕНА

### Aqua purificata

#### WATER, PURIFIED

H<sub>2</sub>O

М.м. 18.02

Вода очищена — це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

### Вода очищена "in bulk"

#### ВИРОБНИЦТВО

Воду очищену одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом.

Під час виробництва і подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу попереджувальну межу і підхожу межу, що вимагає вживання заходів. У нормальних умовах підхожою межею, що вимагає вживання заходів, є вміст 100 життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12) в 1 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи густе живильне середовище S. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 5 діб. Кількість зразка для випробування відбирають залежно від передбачуваного результату.

Визначають вміст загального органічного вуглецю (2.2.44): не більше 0.5 мг/л; або проводять випробування "Речовини, що окиснюються" таким чином: до 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, 0.1 мл *0.02 М розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Визначають питому електропровідність (2.2.38): не більше 4.3 мкСм·см<sup>-1</sup> при температурі 20 °С.

Воду очищену "in bulk" зберігають і використовують у умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Нітрати.** Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 5 мл субстанції помішають у пробірку, занурену в льодяну баню, додають 0.4 мл розчину 100 г/л *калію хлориду Р*, 0.1 мл *розчину дифеніламіну Р* і краплями, при перемішуванні, 5 мл *кислоти сірчаної, вільної від азоту, Р*. Потім пробірку переносять у водяну баню, нагріту до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4.5 мл *води, вільної від нітратів, Р* і 0.5 мл *еталонного розчину нітрату (2 ppm NO<sub>3</sub>) Р*.

**Алюміній (2.4.17).** 10 мкг/л, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

До 400 мл субстанції додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 98 мл *води дистильованої Р*. Як компенсаційний розчин використовують суміш 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води дистильованої Р*.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). 200 мл субстанції упарюють у скляній випа-



рювальній чашці на водяній бані до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.25 МО/мл, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## Вода очищена в контейнерах

Вода очищена в контейнерах — це вода очищена "in bulk", розфасована у підходячі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

## ВЛАСТИВОСТІ

Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Вода очищена в контейнерах має витримувати вимоги розділу "Випробування на чистоту" для води очищеної "in bulk", а також випробування, наведені нижче.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл субстанції, свіжо-прокип'яченої у пробірці з боросилікатного скла і охолодженої, додають 0.05 мл *розчину метилового червоного P*; одержаний розчин не має забарвлюватися в червоний колір. До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього P1*; розчин не має забарвлюватися у синій колір.

**Речовини, що окиснюються.** До 100 мл субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної P*, 0.1 мл *0.02 M розчину калію перманганату* і кип'ятять протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

**Хлориди.** До 10 мл субстанції додають 1 мл *кислоти азотної розведеної P* і 0.2 мл *розчину срібла нітрату P2*; протягом 15 хв не має бути видимих змін розчину.

**Сульфати.** До 10 мл субстанції додають 0.1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P* і 0.1 мл *розчину барію хлориду P1*; протягом 1 год не має бути видимих змін розчину.

**Амонію солі.** Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). До 20 мл субстанції додають 1 мл *розчину калію тетраїодомеркурату лужного P*; через 5 хв забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення етало-

на, приготованого одночасно з випробуванням розчином додаванням 1 мл *розчину калію тетраїодомеркурату лужного P* до суміші 4 мл *еталонного розчину амонію (1 ppm NH<sub>4</sub>) P* і 16 мл *води, вільної від аміаку, P*.

**Кальцій і магній.** До 100 мл субстанції додають 2 мл *аміачного буферного розчину pH 10.0 P*, 50 мг *протравного чорного 11 індикаторної суміші P* і 0.5 мл *0.01 M розчину натрію едетату*; з'являється слабо-синє забарвлення.

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °C до 105 °C. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (0.001%).

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12) має бути не більше 10<sup>3</sup> в 1 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи густе живильне середовище В.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## ВОДНЮ ПЕРОКСИДУ РОЗЧИН (3 %)

### Hydrogenii peroxidum 3 per centum

#### HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (3 PER CENT)

Водню пероксиду розчин (3 %) містить не менше 2.5 % (м/м) і не більше 3.5 % (м/м) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (М.м. 34.01). Один об'єм субстанції відповідає близько 10 об'ємам кисню. Може бути доданий підходящий стабілізатор.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна, прозора рідина.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** До 2 мл субстанції додають 0.2 мл *кислоти сірчаної розведеної P*, 0.2 мл *0.02 M розчину калію перманганату* та витримують протягом 2 хв; розчин знебарвлюється або з'являється слабо-рожеве забарвлення.

**В.** До 0.5 мл субстанції додають 1 мл *кислоти сірчаної розведеної P*, 2 мл *ефіру P*, 0.1 мл *розчину калію хромату P* і струшують; ефірний шар забарвлюється у синій колір.

С. Субстанція має витримувати вимоги щодо вмісту  $H_2O_2$ .

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Кислотність.** До 10 мл субстанції додають 20 мл *води Р* і 0.25 мл *розчину метилового червоного Р*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 0.05 мл і не більше 1.0 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду*.

**Органічні стабілізатори.** 20 мл субстанції послідовно струшують із 10 мл *хлороформу Р*, потім із двома порціями, по 5 мл кожна, *хлороформу Р*. Об'єднані хлороформні витяги упарюють при зниженому тиску при температурі не вище 25 °С. Одержаний залишок сушать в ексикаторі. Маса залишку не має перевищувати 5 мг (0.025 % (250 ppm)).

**Сухий залишок.** 10 мл субстанції витримують у платиновій чашці до повного припинення виділення бульбашок газу, охолоджують, якщо необхідно, упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг (2 г/л).

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

10.0 г субстанції доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 20 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і титрують *0.02 М розчином калію перманганату* до рожевого забарвлення.

1 мл *0.02 М розчину калію перманганату* відповідає 1.701 мг  $H_2O_2$  або 0.56 мл кисню.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при температурі нижче 15 °С.

**МАРКУВАННЯ**

Якщо субстанція містить стабілізатор, це має бути зазначено на етикетці. Компетентний уповноважений орган може вимагати зазначення назви стабілізатора на етикетці.

**ЗАСТЕРЕЖЕННЯ**

Швидко розкладається при контакті з органічними окисниками, деякими металами та при підлучуванні.

**ВОДНЮ ПЕРОКСИДУ  
РОЗЧИН (30 %)****Hydrogenii peroxidum 30 per centum****HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (30 PER CENT)**

Водню пероксиду розчин (30 %) містить не менше 29.0 % (м/м) і не більше 31.0 % (м/м)  $H_2O_2$  (М.м. 34.01). Один об'єм субстанції відповідає близько 110 об'ємам кисню. Може бути доданий підходящий стабілізатор.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Безбарвна, прозора рідина.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** До 1 мл субстанції додають 0.2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 0.25 мл *0.02 М розчину калію перманганату*, розчин знебарвлюється та виділяється газ.

**В.** До 0.05 мл субстанції додають 2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, 2 мл *ефіру Р*, 0.05 мл *розчину калію хромату Р* і струшують; ефірний шар забарвлюється у синій колір.

**С.** Субстанція має витримувати вимоги щодо вмісту  $H_2O_2$ .

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Кислотність.** До 10 мл субстанції додають 100 мл *води Р* і 0.25 мл *розчину метилового червоного Р*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 0.05 мл і не більше 0.5 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду*.

**Органічні стабілізатори.** 20 мл субстанції послідовно струшують із 10 мл *хлороформу Р*, потім із двома порціями, по 5 мл кожна, *хлороформу Р*. Об'єднані хлороформні витяги упарюють при зниженому тиску при температурі не вище 25 °С. Одержаний залишок сушать в ексикаторі. Маса залишку не має перевищувати 10 мг (0.05 % (500 ppm)).

**Сухий залишок.** 10 мл субстанції витримують у платиновій чашці до повного припинення виділення бульбашок газу, охолоджують, якщо необхідно, упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг (2 г/л).

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

1.00 г субстанції доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 20 мл *кислоти*

сірчаної розведеної Р і титрують 0.02 М розчином калію перманганату до рожевого забарвлення.

1 мл 0.02 М розчину калію перманганату відповідає 1.701 мг  $\text{H}_2\text{O}_2$  або 0.56 мл кисню.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при температурі нижче 15 °С.

### МАРКУВАННЯ

Якщо субстанція містить стабілізатор, це має бути зазначено на етикетці. Компетентний уповноважений орган може вимагати зазначення назви стабілізатора на етикетці.

### ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Швидко розкладається при контакті з органічними окисниками, деякими металами та при підлужуванні.

**Арсен.** 5 мл субстанції поміщають у склянку місткістю 100 мл, додають 2 мл розчину кислоти сірчаної Р, перемішують і випарюють при слабкому нагріванні до появи пари кислоти сірчаної. Потім охолоджують до кімнатної температури, стінки склянки обполіскують невеликою кількістю води Р, перемішують і повторюють випарювання. Вміст склянки охолоджують, переносять у пробірку, склянку обполіскують 2 мл води Р, яку поміщають у ту саму пробірку, і додають 5 мл реактиву гіпофосфіту Р. Пробірку поміщають у водяну баню і витримують протягом 15 хв; не має з'являтися коричневе забарвлення або не має утворюватися коричневий осад.

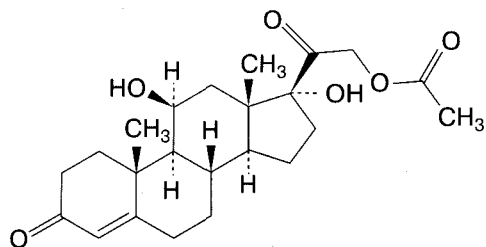
Для приготування водню пероксиду розчину (3 %) допускається використання водню пероксиду розчину (30 %), що містить не менше 27 % (м/м) і не більше 40 % (м/м)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; при цьому сухий залишок не має перевищувати 0.6 г/л.

## Г

## ГІДРОКОРТИЗОНУ АЦЕТАТ

## Hydrocortisoni acetatas

## HYDROCORTISONE ACETATE

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>

М.м. 404.5

Гідрокортизону ацетат містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 % 11β,17-дигідрокси-3,20-діоксопрегн-4-ен-21-іл ацетату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, мало розчинний в етанолі *P* і метиленхлориді *P*.

(Плавиться при температурі близько 220 °С із розкладанням).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, В.

Друга ідентифікація: С, D, E.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ гідрокортизону ацетату.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підходящий силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші метанол *P* - метиленхлорид *P* (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ гідрокортизону ацетату розчиняють у суміші метанол *P* - метиленхлорид *P* (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10 мг кортизону ацетату *P* розчиняють у розчині порівняння (а) і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (5 мкг гідрокортизону ацетату і 5 мкг кортизону ацетату) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру з рухомою фазою, приготованою шляхом додавання суміші вода *P* - метанол *P* (1.2:8) до суміші ефір *P* - метиленхлорид *P* (15:77). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Потім пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим *P*, нагрівають при температурі 120 °С протягом 10 хв або до появи плям. Пластинку охолоджують і переглядають при денному світлі й в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром, забарвленням при денному світлі та за флуоресценцією в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підходящий силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин (а).** 25 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл (розчин А). 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 10 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 2 мл розчину А, одержаного при приготуванні випробовуваного розчину (а), переносять у пробірку місткістю 15 мл із притертою скляною або політетрафторетиленою пробкою. Додають 10 мл розчину калію гідрокарбонату насиченого, метанольного *P* і відразу пропускають крізь розчин струмінь азоту *P* протягом 5 хв. Пробірку закривають, нагрівають у водяній бані при температурі 45 °С протягом 2 год 30 хв, захищаючи від світла, і охолоджують.

*Розчин порівняння (а).* 25 мг ФСЗ гідрокортизону ацетату розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл (розчин В). 2 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом Р до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння (б).* 2 мл розчину В, одержаного при приготуванні розчину порівняння (б), переносять у пробірку місткістю 15 мл із притертою склянкою або політетрафторетиленовою пробкою. Додають 10 мл розчину калію гідрокарбонату насиченого, метанольного Р і відразу пропускають крізь розчин струмінь азоту Р протягом 5 хв. Пробірку закривають, нагрівають у водяній бані при температурі 45 °С протягом 2 год 30 хв, захищаючи від світла, і охолоджують.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину (а), 5 мкл (3.3 мкг) випробовуваного розчину (б), 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (3.3 мкг) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру з рухомою фазою, приготованою шляхом додавання суміші вода Р - метанол Р (1.2:8) до суміші ефір Р - метиленхлорид Р (15:77). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмах випробовуваних розчинів (а) і (б) мають виявлятися основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б), відповідні їм за розміром.

Потім пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим Р, нагрівають при температурі 120 °С протягом 10 хв або до появи плям. Пластинку охолоджують і переглядають при денному світлі й в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмах випробовуваних розчинів (а) і (б) мають виявлятися основні плями на рівні основних плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) і (б), відповідні їм за розміром, забарвленням при денному світлі та за флуоресценцією в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

$R_f$  основних плям на хроматограмі випробовуваного розчину (б) і розчину порівняння (б) мають бути значно менше  $R_f$  основних плям на хроматограмі випробовуваного розчину (а) і розчину порівняння (а), відповідно.

**Д.** Близько 2 мг субстанції розчиняють у 2 мл кислоти сірчаної Р і перемішують до розчинення; протягом 5 хв з'являється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення із зеленою флуоресценцією, особливо інтенсивною при перегляді в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. Одержаний розчин додають до 10 мл води Р і перемішують; розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає.

**Е.** Близько 10 мг субстанції дають реакцію на ацетил (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +158° до +167°, у перерахунку на суху речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у діоксані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 25.0 мг субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 2 мг ФСЗ гідрокортизону ацетату і 2 мг кортизону ацетату Р розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: у мірній колбі місткістю 1000 мл змішують 400 мл ацетонітрилу Р і 550 мл води Р, доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл і перемішують;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Урівноважують колонку рухомою фазою при швидкості 1 мл/хв протягом близько 30 хв.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (а). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримання піків мають бути: гідрокортизону ацетату — близько 10 хв, кортизону ацетату — близько 12 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків гідрокортизону ацетату і кортизону ацетату становить не менше 4.2. Якщо необхідно, коригують вміст ацетонітрилу в рухомій фазі.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути у 2.5 рази більше часу утримання гідрокортизону ацетату.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %), площа тільки одного із цих піків може перевищувати половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.5 %). Не враховують піки розчинника і піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 100.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 241.5 нм.

Вміст  $C_{23}H_{32}O_6$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 395.

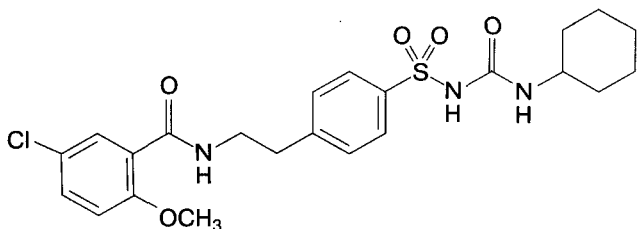
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

# ГЛІБЕНКЛАМІД

## Glibenclamidum

### GLIBENCLAMIDE



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

М.м. 494.0

Глібенкламід містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 1-[[4-[2-[5-хлор-2-метоксibenзоїл)аміно]етил]феніл]сульфоніл]-3-циклогексилсечовини, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, погірно розчинний у метиленхлориді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P* і метанолі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: А, В, D, Е.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 169 °С до 174 °С.

**В.** 50.0 мг субстанції розчиняють у метанолі *P*, якщо необхідно, використовуючи ультразвукову баню, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 1.0 мл розчину 103 г/л кислоти хлористоводневої *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм (2.2.25) повинен мати максимум за довжини хвилі 300 нм і менш інтенсивний максимум за довжини хвилі 275 нм. Питомі показники поглинання в максимумах мають бути від 61 до 65 і від 27 до 32, відповідно.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати спектру ФСЗ глібенкламід у. У разі різниці спектрів окремо змочують субстанцію та ФСЗ глібенкламід у метанолом *P*, розтирають, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і повторно записують спектри одержаних залишків.

**Д.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішню розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мг ФСЗ глібенкламід у розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішню розчинників до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (10 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішню розчинників 96 % спирту *P* - кислота оцтова льодяна *P* - циклогексан *P* - метиленхлорид *P* (5:5:45:45). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

**Е.** 20 мг субстанції розчиняють у 2 мл кислоти сірчаної *P*. Розчин має бути безбарвним і виявляти синю флуоресценцію в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. 0.1 г хлоральгідрату *P* розчиняють в одержаному розчині; протягом близько 5 хв забарвлення розчину має змінитися до темно-жовтого, а через близько 20 хв з'являється коричнюватий відтінок.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТоту

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (а).** 5.0 мг ФСЗ домішки А глібенкламіду та 5.0 мг ФСЗ домішки В глібенкламіду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 2.0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 5 мг ФСЗ гліклазиду розчиняють у метанолі *P*, додають 2 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину метанолом *P* до 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.10 м x 4.6 мм, заповнена сферичним силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, ендкепованим для хроматографії *P* із розміром часток 3 мкм;
- температура колонки 35 °С;
- рухома фаза А: 20 мл розчину 101.8 г/л свіжоперегнаного триетиламіну *P*, рН якого доводять до 3 кислотою фосфорною *P*, змішують із 50 мл ацетонітрилу *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл;
- рухома фаза В: рухома фаза А - вода *P* - ацетонітрил *P* (20:65:915);
- використовують таку програму градієнта:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома 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

- швидкість рухомої фази 0.8 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 230 нм.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка глібенкламід, час утримування якого близько 5 хв, мають бути: домішки А — близько 0.5, домішки В — близько 0.6.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (с). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків глібенкламід та гліклазиду становить не менше 5.0.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину, 10 мкл розчину порівняння (а) та 10 мкл розчину порівняння (б).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %); площа піка домішки В не має перевищувати

площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %); площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.2 %), і площа не більше двох із цих піків має перевищувати половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %); сума площ піків усіх інших домішок не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод D).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

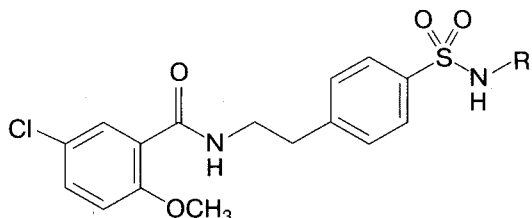
**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.400 г субстанції розчиняють при нагріванні у 100 мл 96 % спирту *P* і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 1.0 мл розчину фенолфталеїну *P*.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 49.40 мг C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

**ДОМІШКИ**



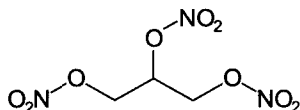
**A. R = H :** 5-хлор-2-метокси-*N*-[2-(4-сульфамойл-феніл)етил]бензамід,

**B. R = CO-OCH<sub>3</sub> :** метил [[4-[2-[(5-хлор-2-метокси-бензоїл)аміно]етил]феніл]сульфоніл]карбамат.

# ГЛІЦЕРИНУ ТРИНІТРАТУ РОЗЧИН

## Glyceroli trinitratis solutio

### GLYCERYL TRINITRATE SOLUTION



$C_3H_5N_3O_9$

М.м. 227.1

Гліцерину тринітрату розчин є етанольним розчином гліцерину тринітрату із вмістом  $\nabla$  не менше 1 % (м/м) і не більше 10 % (м/м) пропан-1,2,3-триїлу тринітрату. Субстанція має містити не менше 96.5 % і не більше 102.5 % від зазначеного на етикетці вмісту гліцерину тринітрату  $\blacktriangle$ .

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Гліцерину тринітрату розчин являє собою прозору, безбарвну або світло-жовтого кольору рідину.  $\blacksquare$

**Розчинність.** Гліцерину тринітрату розчин змішується з ацетоном *P* і етанолом *P*.

(Чистий гліцерину тринітрат  $\nabla$  практично не розчинний у воді *P*  $\blacktriangle$ , легко розчинний в етанолі *P*, змішується з ацетоном *P*).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, C.**

Друга ідентифікація: **B, C.**

Для розведення гліцерину тринітрату використовують тільки абсолютний етанол, інакше з розчину можуть осаджуватися краплі чистого гліцерину тринітрату.

Залишки та розчини, одержані після випробувань "Ідентифікація" та "Випробування на чистоту", нагрівають на водяній бані протягом 5 хв із розчином натрію гідроксиду розведеним *P*.

**A.** 50 мкл субстанції, розведеної, якщо необхідно, етанолом *P* до одержання розчину із вмістом гліцерину тринітрату 10 г/л, поміщають на диск калію броміду *P* і упарюють розчинник у вакуумі. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ гліцерину тринітрату.

**B.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *G P*.

Випробовуваний розчин. Кількість субстанції, відповідну 50 мг гліцерину тринітрату, розчиняють в аце-

тоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

Розчин порівняння. 0.05 мл ФСЗ розчину гліцерину тринітрату доводять ацетоном *P* до об'єму 1 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (2.5 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етилацетат *P* - толуол *P* (20:80). Коли фронт розчинників пройде  $\nabla$  2/3 довжини пластинки  $\blacktriangle$ , пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують свіжоприготованим розчином крохмалю з калію йодидом *P*. Витримують пластинку в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм протягом 15 хв і переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.  $\blacksquare$

**C.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені у розділі "Кількісне визначення".

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Для розведення гліцерину тринітрату використовують тільки абсолютний етанол, інакше з розчину можуть осаджуватися крапельки чистого гліцерину тринітрату.

Залишки та розчини, одержані після випробувань "Ідентифікація" та "Випробування на чистоту", нагрівають на водяній бані протягом 5 хв із розчином натрію гідроксиду розведеним *P*.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Якщо необхідно, попередньо розводять субстанцію етанолом *P* до одержання розчину із вмістом гліцерину тринітрату 10 г/л. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_7$ .

**Неорганічні нітрати.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *P*.

Випробовуваний розчин. Якщо необхідно, розводять субстанцію етанолом *P* до одержання розчину із вмістом гліцерину тринітрату 10 г/л.

Розчин порівняння. 5 мг калію нітрату *P* розчиняють у 1 мл води *P* і доводять об'єм розчину 96 % спиртом *P* до 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова льодяна *P* - ацетон *P* - толуол *P* (15:30:60). Коли фронт розчинників пройде  $\nabla$  2/3 довжини пластинки  $\blacktriangle$ , пластинку виймають із камери, сушать у струмені повітря до повного зникнення запаху кислоти оцтової та рясно обприскують свіжоприготованим розчином крохмалю з калію йодидом *P*. Пластинку витримують в УФ-



світлі за довжини хвилі 254 нм протягом 15 хв і переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна нітрат-іону, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 % від вмісту гліцерину тринітрату, у перерахунку на калію нітрат).

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** Кількість субстанції, відповідну 2 мг гліцерину тринітрату, розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.10 г **ФСЗ розчину гліцерину тринітрату** і кількість **ФСЗ пентаеритритилу тетрагідрату розведеного**, еквівалентну 1.0 мг пентаеритритилу тетрагідрату, розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. Одержаний розчин витримують в ультразвуковій бані та фільтрують, якщо необхідно.

**Розчин порівняння (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- рухома фаза: *ацетонітрил Р - вода Р (50:50)*;
- детектування за довжини хвилі 210 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (а). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків гліцерину тринітрату та пентаеритритилу тетрагідрату становить не менше 2.0.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину та 20 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування основного піка.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1 %, розрахований як гліцерину тринітрат); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (3 %, розраховані як гліцерину тринітрат). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %)▲.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

▼ **Випробовуваний розчин.** Готують розчин, що містить 1.0 мг гліцерину тринітрату у 250.0 мл *метанолу Р*.

**Розчин порівняння.** 70.0 мг *натрію нітриту Р* розчиняють у *метанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 250.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять *метанолом Р* до об'єму 500.0 мл.

У три мірні колби місткістю 50 мл додають: у першу - 10.0 мл випробовуваного розчину, у другу - 10.0 мл розчину порівняння, у третю - 10 мл *метанолу Р*.

У кожну колбу додають по 5 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р*, колби закривають, перемішують і витримують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім додають по 10 мл *розчину кислоти сульфанілової Р*, по 10 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і перемішують. Точно через 4 хв додають по 10 мл *розчину нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р*, доводять об'єм розчинів *водою Р* до позначки, перемішують і витримують протягом 10 хв. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину, одержаного із 10 мл випробовуваного розчину, та розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння, за довжини хвилі 540 нм, використовуючи як компенсаційний розчин, одержаний із 10 мл *метанолу Р*.

Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60.8 \cdot 100}$$

де:

$A_T$  — оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробовуваного розчину,

$m_T$  — маса наважки субстанції, у міліграмах,

$C$  — вміст  $\text{NaNO}_2$  в *натрію нітриті Р*, у відсотках,

$A_R$  — оптична густина розчину, одержаного з 10 мл розчину порівняння,

$m_S$  — маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.▲

## ЗБЕРІГАННЯ

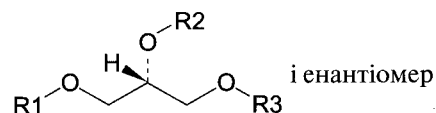
Розведені 10 г/л розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 15 °С. Більш концентровані розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 15 °С до 20 °С.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають вміст гліцерину тринітрату.

## ДОМІШКИ

А. неорганічні нітрати,



В.  $R_1 = \text{NO}_2$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$  : (2*RS*)-2,3-дигідроксипропілнітрат,

С.  $R_1 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{NO}_2$  : 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етилнітрат,

Д.  $R_1 = R_2 = \text{NO}_2$ ,  $R_3 = \text{H}$  : (2*RS*)-3-гідроксипропан-1,2-діїлдинітрат,

Е. R1 = R3 = NO<sub>2</sub>, R2 = Н : 2-гідроксипропан-1,3-діїлдинітрат.

N

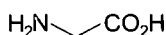
## РОЗЧИН НІТРОГЛІЦЕРИНУ

*Solutio nitroglycerini*

### ГЛІЦИН

Glycinum

GLYCINE



C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

М.м. 75.1

Гліцин містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % 2-амінооцтової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р, дуже мало розчинний у 96 % спирті Р.

▼ (Виявляє поліморфізм). ▲

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А.

**Друга ідентифікація:** В, С.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках з 1 мг субстанції і 0.4 г калію броміду Р, має відповідати спектру ФСЗ гліцину. У разі різниці спектрів окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ гліцину в мінімальному об'ємі спирту (60 % об/об) Р, упарюють насухо і повторно записують спектри одержаних залишків.

**▼В.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаний у випробуванні "Речовини, виявлені нінгідрином", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням. ▲

**С.** 50 мг субстанції розчиняють у 5 мл води Р. До одержаного розчину додають 1 мл розчину натрію гіпохлориту концентрованого Р, кип'ятять протягом 2 хв, додають 1 мл кислоти хлористоводневої Р і кип'ятять протягом 4-5 хв. Потім додають 2 мл кислоти хлористоводневої Р і 1 мл розчину 20 г/л резорцину Р, кип'ятять протягом 1 хв і охолоджують. Додають 10 мл води Р і перемішують. До 5 мл одержаного розчину додають 6 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р; розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією. Через декілька хвилин забарвлення розчину переходить в оранжеве, потім у жовте, а інтенсивна флуоресценція залишається.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 5.9 до 6.4. 10 мл розчину S доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, Р до об'єму 20 мл.

**▼Речовини, виявлені нінгідрином.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.10 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять водою Р до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (a).** 10 мг ФСЗ гліцину розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять водою Р до об'єму 200 мл.

**Розчин порівняння (c).** 10 мг ФСЗ гліцину та 10 мг ФСЗ аланіну розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину (a), 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (a), 5 мкл (0.25 мкг) розчину порівняння (b) і 5 мкл (2 мкг гліцину та 2 мкг аланіну) розчину порівняння (c). Пластинку поміщають у камеру із сумішню розчинників кислота оцтова льодяна Р - вода Р - бутанол Р (20:20:60). Коли фронт розчинників пройде 2/3 довжини пластинки, пластинку виймають із камери, сушать при температурі 80 °С протягом 30 хв, обприскують розчином нінгідрину Р і нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 15 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (с) виявляються дві чітко розділені плями.▲

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.0075 % (75 ppm). 0.67 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

70.0 мг субстанції розчиняють у 3 мл кислоти мурашиної безводної Р, додають 30 мл кислоти оцтової льодяної Р і відразу титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 7.51 мг  $C_2H_5NO_2$ .

---

N

**Пірогени або бактеріальні ендотоксини.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення пірогенів, вона має витримувати випробування "Пірогени" (2.6.8) або "Бактеріальні ендотоксини" (2.6.14).

# Д

## ДЕКСТРАН 40 ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

### Dextranum 40 ad iniectionabile

#### DEXTRAN 40 FOR INJECTION

Декстран 40 для ін'єкцій є сумішшю полісахаридів, в основному типу  $\alpha$ -1,6-глюканів. Середня молекулярна маса субстанції становить близько 40 000.

#### ВИРОБНИЦТВО

Субстанцію виробляють шляхом гідролізу і фракціонування декстранів, одержаних ферментацією сахарози *Leuconostoc mesenteroides* штамом NRRL B-512= CIP 78.59 (або, наприклад, *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817).

Субстанцію виробляють в умовах, що забезпечують мінімальне мікробіологічне забруднення.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, дуже мало розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1.0 г субстанції розчиняють у воді *P* при нагріванні на водяній бані та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. Питоме оптичне обертання (2.2.7) одержаного розчину має бути від +195° до +201°, у перерахунку на суху речовину.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ декстрану.

**C.** Субстанція має витримувати випробування "Молекулярно-масовий розподіл", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* при нагріванні на водяній бані та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. До одержаного розчину додають 0.2 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; з'являється червоне забарвлення, що зникає при додаванні 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину метилового червоного; з'являється червоне або оранжеве забарвлення.

**Азотвмісні речовини.** Не більше 0.011 % (110 ppm N). Визначення азоту проводять після мінералізації протягом 2 год кислотою сірчаною *P* 0.200 г субстанції (2.5.9). Відгін збирають у приймач, що містить 0.5 мл розчину бромкрезолового зеленого *P*, 0.5 мл розчину метилового червоного *P* і 20 мл води *P*. Одержаний відгін титрують 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.15 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Залишкові кількості органічних розчинників.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи пропанол *P* як внутрішній стандарт.

**Випробовуваний розчин.** 5 г субстанції розчиняють у 100 мл води *P* і переганяють. До перших 45 мл відгону додають 1 мл розчину 25 г/л пропанолу *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 50 мл.

**Розчин порівняння.** До 0.5 мл розчину 25 г/л етанолу *P* додають 0.5 мл розчину 25 г/л пропанолу *P* і 0.5 мл розчину 2.5 г/л метанолу *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 1.8 м x 2 мм, заповнена сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу *P* із розміром часток від 125 мкм до 150 мкм;
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 25 мл/хв;
- температура колонки 190 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 240 °С і 210 °С, відповідно.

Попеременно хроматографують обраний об'єм випробовуваного розчину і розчину порівняння.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка метанолу або етанолу не має перевищувати площу піка метанолу або етанолу, відповідно, на хроматограмі розчину порівняння (0.05 % метанолу і 0.5 % етанолу); сума площ усіх піків, крім піків метанолу, етанолу і внутрішнього стандарту, не має перевищувати площу піка внутрішнього стандарту на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %, розраховані як пропанол).

**Молекулярно-масовий розподіл (2.2.39).** Середня молекулярна маса ( $M_w$ ) має бути від 35 000 до 45 000. Середня молекулярна маса 10 % високомолекулярної фракції не має перевищувати 110 000. Середня молекулярна маса 10 % низькомолекулярної фракції має бути не менше 7 000.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 7.0 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції, висушеної при температурі (105±2) °C протягом 5 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.3 %. Визначення проводять із 0.50 г субстанції.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 10 МО/г.

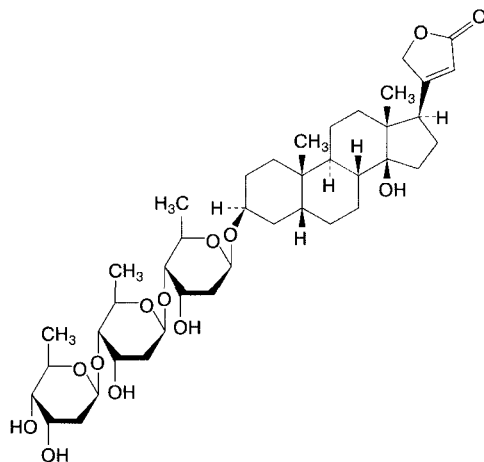
**Мікробіологічна чистота (2.6.12).** Визначення проводять методом прямого висівання. В 1 г субстанції допускається наявність не більше  $10^2$  мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно). Не допускається наявність *Escherichia coli* (2.6.13).

**N**

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Субстанція має витримувати випробування на аномальну токсичність. Уводять кожній миші протягом 15 с 0.5 мл розчину, що містить 100 мг субстанції в 1 мл розчину 9 г/л натрію хлориду P. Термін спостереження 48 год.

**Антигенність.** Кожній із шести морських свинок трикратно з інтервалом 48 год внутрішньочередно уводять по 0.5 мл стерильного розчину 100 мг/мл субстанції у розчині 9 г/л натрію хлориду P (випробовуваний розчин). Трьом морським свинкам на 14 добу, а трьом морським свинкам, що залишилися, на 21 добу після внутрішньочередного уведення випробовуваного розчину внутрішньовенно уводять по 0.20 мл випробовуваного розчину. Спостерігають клінічний стан тварин протягом перших 30 хв, а потім через 24 год після внутрішньовенного уведення. У жодній з експериментальних тварин не має виявлятися ознак реакції анафілаксії, таких як кашель, настовбурчування шерсті або спазм дихальних шляхів.

**DIGITOXIN**



**C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>13</sub>**

**М.м. 765**

Дигітоксин містить не менше 95.0 % і не більше 103.0 % 3β-[(*O*-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил)-(1→4)-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил)окси]-14-гідрокси-5β,14β-кард-20(22)-єноліду, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді P, легко розчинний у суміші рівних об'ємів метанолу P і метиленхлориду P, мало розчинний у 96 % спирті P і метанолі P.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**Перша ідентифікація: А.**  
**Друга ідентифікація: В, С, D.**

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ дигітоксину.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при випробуванні "Супровідні домішки", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** Близько 0.5 мг субстанції суспендують у 0.2 мл спирту (60 % об/об) P, додають 0.1 мл розчину кислоти динітробензойної P і 0.1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P; з'являється фіолетове забарвлення.

**D.** Близько 0.5 мг субстанції розчиняють в 1 мл *кислоти оцтової льодяної P*, злегка нагріваючи. Одержаний розчин витримують до охолодження, додають 0.05 мл *розчину заліза(III) хлориду P1* і обережно, уникаючи змішування двох шарів рідини, додають 1 мл *кислоти сірчаної P*; на межі поділу двох шарів має з'явитися коричневе забарвлення; верхній шар поступово забарвлюється у зелений, потім у синій колір.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 50 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів *метиленхлориду P* і *метанолу P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Питоме оптичне обергання (2.2.7).** Від +16.0° до +18.5°. 0.25 г субстанції розчиняють у *хлороформі P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю G P*.

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів *метанолу P* і *метиленхлориду P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 2 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг *ФСЗ дигітоксину* розчиняють у суміші рівних об'ємів *метанолу P* і *метиленхлориду P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 2 мл.

**Розчин порівняння (b).** 0.5 мл розчину порівняння (а) доводять сумішшю рівних об'ємів *метанолу P* і *метиленхлориду P* до об'єму 50 мл.

**Розчин порівняння (с).** 10 мг *ФСЗ гітоксину* перемішують із сумішшю рівних об'ємів *метанолу P* і *метиленхлориду P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50 мл.

**Розчин порівняння (d).** 1 мл розчину порівняння (b) доводять сумішшю рівних об'ємів *метанолу P* і *метиленхлориду P* до об'єму 2 мл.

**Розчин порівняння (e).** Змішують 1 мл розчину порівняння (а) і 1 мл розчину порівняння (с).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (50 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (b), 5 мкл (1 мкг) розчину порівняння (с), 5 мкл (0.25 мкг) розчину порівняння (d) і 5 мкл (25 мкг дигітоксину і 0.5 мкг гітоксину) розчину порівняння (e). Пластинку відразу поміщають у камеру із сумішшю розчинників *метанол P - циклогексан P - метиленхлорид P* (15:40:90). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені холодного повітря

протягом 5 хв. Повторно хроматографують і сушать у струмені холодного повітря протягом 5 хв. Потім пластинку обприскують сумішшю *кислота сірчана P - 96 % спирт P* (1:9), нагрівають при температурі 130 °C протягом 15 хв і переглядають при денному світлі.

**Гітоксин.** На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна гітоксину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (с) (2.0 %).

**Інші глікозиди.** На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної і плями гітоксину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (e) чітко розділені плями, відповідні дигітоксину, гітоксину й іншим глікозидам, а також на хроматограмі розчину порівняння (d) чітко видно пляму.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.5 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із залишку, одержаного при випробуванні "Втрата в масі при висушуванні".

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

40.0 мг субстанції розчиняють у *96 % спирті P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять *96 % спиртом P* до об'єму 100.0 мл. Аналогічно готують розчин порівняння, використовуючи 40.0 мг *ФСЗ дигітоксину*. До 5.0 мл випробовуваного розчину і 5.0 мл розчину порівняння додають по 3.0 мл *розчину натрію пікрату лужного P* і витримують протягом 30 хв у захищеному від світла місці. Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 495 нм, використовуючи як компенсаційний розчин суміш 5.0 мл *96 % спирту P* і 3.0 мл *розчину натрію пікрату лужного P*, приготованого одночасно з випробовуваним розчином.

Вміст  $C_{41}H_{64}O_{13}$  обчислюють, враховуючи результати вимірювання оптичних густин і концентрації вимірюваних розчинів.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

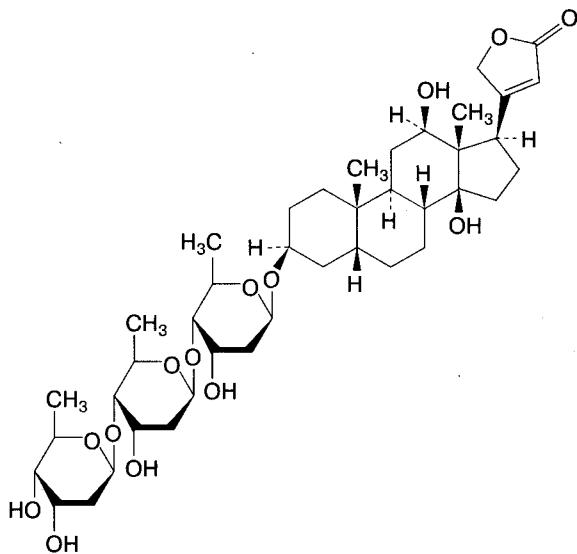
N

*Випробовуваний розчин і розчини порівняння для випробування "Супровідні домішки" готують у посуді з притертими пробками.*

## ДИГОКСИН

## Digoxinum

## DIGOXIN

C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>

М.м. 781

Дигоксин містить не менше 95.0 % і не більше 103.0 % 3β-[(*O*-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопіранозил)окси]-12β,14-дигідрокси-5β-кард-20(22)-еноліду, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Білий або майже білий порошок або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A**.  
Друга ідентифікація: **B, C, D**.

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ дигоксину.

**B.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаний у випробуванні "Супровідні домішки", має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**C.** Близько 0.5 мг субстанції суспендують у 0.2 мл спирту (60 % об/об) *P*, додають 0.1 мл розчину кислоти

динітробензойної *P* і 0.1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*; з'являється фіолетове забарвлення.

**D.** Близько 0.5 мг субстанції розчиняють у 1 мл кислоти оцтової льодяної *P*, злегка нагріваючи. Одержаний розчин витримують до охолодження, додають 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду *P1* і обережно, уникаючи змішування двох шарів рідини, додають 1 мл кислоти сірчаної *P*; на межі поділу двох шарів має з'явитися коричневе забарвлення; верхній шар поступово забарвлюється у зелений, потім у синій колір.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 50 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +10.0° до +13.0°, у перерахунку на суху речовину. 0.20 г субстанції розчиняють у піридині безводному *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар кізельгур *G P*.

Пластинку імпрегнують, установивши її у закритій хроматографічній камері, що містить необхідну кількість суміші формамід *P* - ацетон *P* (10:90), так, щоб пластинка була занурена на 5 мм у рідину. Коли імпрегнуюча суміш розчинників пройде не менше 15 см від нижнього краю пластинки, її виймають із камери і сушать на повітрі протягом 30 хв до випарування розчинників. Пластинку використовують відразу.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ дигоксину розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 2 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1 мл розчину порівняння (а) доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* до об'єму 50 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2 мл розчину порівняння (б) доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* до об'єму 4 мл.

**Розчин порівняння (д).** 5 мг ФСЗ дигітоксину розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50 мл.

**Розчин порівняння (е).** 5 мг ФСЗ гітоксину розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P*

і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (20 мкг) розчину порівняння (а), 2 мкл (0.4 мкг) розчину порівняння (b), 2 мкл (0.2 мкг) розчину порівняння (с), 2 мкл (0.2 мкг) розчину порівняння (d) і 2 мкл (0.4 мкг) розчину порівняння (е). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *формамід Р - метилетилкетон Р - ксилол Р* (4:50:50). Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені холодного повітря так, щоб вологим залишився тільки нижній край пластинки. Потім пластинку знову поміщають у хроматографічну камеру і повторюють процес елюювання. Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери і сушать при температурі 115 °С протягом 20 хв. Потім пластинку охолоджують і обприскують свіжоприготованою сумішшю розчин 30 г/л *хлораміну Р - розчин 250 г/л кислоти трихлороцтової Р у 96 % спирті Р* (1:15), нагрівають при температурі 115 °С протягом 5 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна дигітоксину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (d) (1.0 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна гітоксину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (е) (2.0 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної і плям, відповідних дигітоксину та гітоксину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (2.0 %), і тільки одна з цих плям може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 1.0 %. 0.500 г субстанції сушать у вакуумі.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із залишку, одержаного при випробуванні "Втрата в масі при висушуванні".

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

40.0 мг субстанції розчиняють у 96 % спирті Р, якщо необхідно, нагріваючи, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом Р до об'єму 100.0 мл. Аналогічно готують розчин порівняння, використовуючи 40.0 мг ФСЗ дигоксину. До 5.0 мл випробовуваного розчину і 5.0 мл розчину порівняння додають по 3.0 мл розчину *натрію пікрату лужного Р* і витримують протягом 30 хв у захищеному від світла місці. Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 495 нм, використовуючи як компенсаційний розчин суміш 5.0 мл 96 % спирту Р і 3.0 мл розчину *натрію пікрату лужного Р*, приготованого одночасно з випробовуваним розчином.

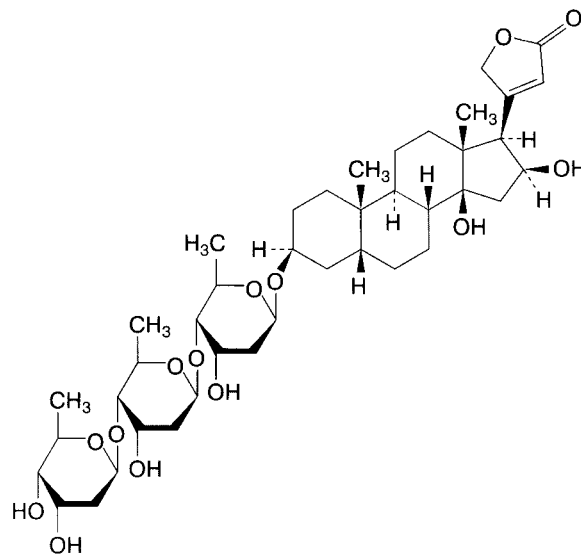
Вміст  $C_{41}H_{64}O_{14}$  обчислюють, враховуючи результати вимірювання оптичних густин і концентрації вимірюваних розчинів.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

**А. дигітоксин,**



**В. 3β-[(*O*-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил)окси]-14,16β-дигідрокси-5β-кард-20(22)-єнолід** (гітоксин).

**N**

**Супровідні домішки.** Випробовуваний розчин і розчини порівняння готують у посуді з притертими пробками.

Для перевірки придатності хроматографічної системи додатково готують:

**Розчин порівняння (f).** До 1 мл розчину порівняння (с) додають 1 мл суміші рівних об'ємів *метанолу Р* і *метиленхлориду Р*.

**Розчин порівняння (g).** 5 мг ФСЗ дигітоксину і 10 мг ФСЗ гітоксину, ретельно розтертих на порошок, розчиняють у суміші рівних об'ємів *метанолу Р* і *метиленхлориду Р* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 4 мл. До 0.5 мл розчину порівняння (а) додають 40 мкл одержаного розчину.

На лінію старту хроматографічної пластинки додатково наносять 2 мкл (0.1 мкг) розчину порівняння (f) і 2 мкл (20 мкг дигоксину, 0.2 мкг дигітоксину і 0.4 мкг гітоксину) розчину порівняння (g).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (g) чітко розділені плями, відповідні дигоксину, дигітоксину і гітоксину, а також на хроматограмі розчину порівняння (f) чітко видно пляму.



## ДИКАЛІЮ ФОСФАТ

## Dikalii phosphas

## DIPOTASSIUM PHOSPHATE

K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

М.м. 174.2

Дикалію фосфат містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді Р, дуже мало розчинний у 96 % спирті Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", повинен мати слабколужну реакцію (2.2.4).

**В.** Розчин S дає реакцію (b) на фосфати (2.3.1).

**С.** Розчин S дає реакцію (a) на калій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Речовини, що відновлюють.** Суміш 5 мл розчину S, 5 мл кислоти сірчаної розведеної Р і 0.25 мл 0.02 М розчину калію перманганату нагрівають на водяній бані протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

**Калію дигідрофосфат.** Розраховують співвідношення із кількостей мілілітрів 1 М розчину кислоти хлористоводневої (10.0 мл) і 1 М розчину натрію гідроксиду ( $n_1$ , мл і  $n_2$ , мл), витрачених при кількісному визначенні, за формулою:

$$\frac{n_2 - 10}{10 - n_1}$$

Одержане значення не має перевищувати 0.025 (2.5 %).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). До 2.5 мл розчину S додають 10 мл кислоти азотної розведеної Р

і доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.1 %. До 1.5 мл розчину S додають 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і доводять об'єм розчину водою дистильованою Р до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у 8 мл води Р, підкислюють 6 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р до рН від 3 до 4 і доводять об'єм розчину водою Р до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

**Натрій.** Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями еталонного розчину натрію (200 ppm Na) Р водою Р.

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 589 нм.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 2.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 125 °С до 130 °С.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 1.1 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.800 г ( $m$ , г) субстанції розчиняють у 40 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р, додають 10.0 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і титрують 1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20) до першого стрибка потенціалів на кривій титрування ( $n_1$ , мл). Продовжують титрування до другого стрибка потенціалів на кривій титрування ( $n_2$  — загальний об'єм 1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого при титруванні, мл).

Вміст  $K_2HPO_4$ , у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{1742 \cdot (10 - n_1)}{m \cdot (100 - d)},$$

де:

$d$  — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МАРКУВАННЯ

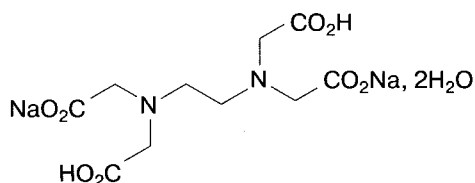
У необхідних випадках зазначають:

- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування;
- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

# ДИНАТРІЮ ЕДЕТАТ

## Dinatrii edetas

### DISODIUM EDETATE



М.м. 372.2

Динатрію едетат містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % динатрію дигідро (етилендинітрил)тетраацетату дигідрату.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у воді  $P$ , помірно розчинний у 96 % спирті  $P$ , практично не розчинний в ефірі  $P$ .

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрочервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ динатрію едетату.

**В.** 2 г субстанції розчиняють у 25 мл води  $P$ , додають 6 мл розчину свинцю нітрату  $P$ , перемішують і додають 3 мл розчину калію йодиду  $P$ ; не має утворюватися жов-

тий осад. Одержаний розчин підлужують розчином аміаку розведеним  $P2$  за червоним лакмусовим папером  $P$  і додають 3 мл розчину амонію оксалату  $P$ ; не має утворюватися осад.

**С.** 0.5 г субстанції розчиняють у 10 мл води  $P$ , додають 0.5 мл розчину кальцію хлориду  $P$ , підлужують розчином аміаку розведеним  $P2$  за червоним лакмусовим папером  $P$  і додають 3 мл розчину амонію оксалату  $P$ ; не має утворюватися осад.

**Д.** Субстанція дає реакції на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду,  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 4.0 до 5.5. Вимірюють pH розчину S.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.008 % (80 ppm). 2.5 мл розчину S доводять водою  $P$  до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо. До кожного розчину перед додаванням кислоти тіогліколевої  $P$  додають 0.25 г кальцію хлориду  $P$ .

**Важкі метали (2.4.8, метод D).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb)  $P$ .

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у воді  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 300 мл. До одержаного розчину додають 2 г гексаметилентетраміну  $P$ , 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної  $P$  і титрують 0.1 M розчином свинцю нітрату, використовуючи близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого  $P$ .

1 мл 0.1 M розчину свинцю нітрату відповідає 37.22 мг  $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ .

N

## ДИНАТРІЄВА СІЛЬ ЕТИЛЕНДІАМІНТЕТРАОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

*Dinatrii aethylendiamintetraacetatas*

## ТРИЛОН Б

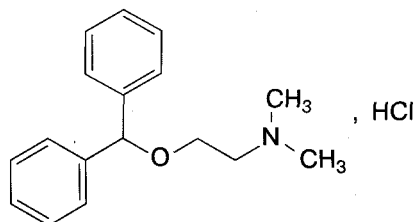
**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). До 10 мл розчину S додають 3 мл *кислоти азотної розведеної Р* і фільтрують. Об'єм фільтрату доводять *водою Р* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.06 % (600 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

## ДИФЕНГІДРАМІНУ ГІДРОХЛОРИД

### Diphenhydramini hydrochloridum

#### DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{22}ClNO$

М.м. 291.8

Дифенгідраміну гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 2-(дифенілметокси)-*N,N*-диметилетанаміну гідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у *воді Р*, легко розчинний у 96 % *спирті*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, С, Е.

*Друга ідентифікація:* А, В, D, Е.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 168 °С до 172 °С.

**В.** 50 мг субстанції розчиняють у 96 % *спирті Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати три максимуми за довжин хвиль 253 нм,

258 нм і 264 нм. Питомий показник поглинання в максимумах має бути близько 12, 15 і 12, відповідно.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із *калію хлоридом Р*, має відповідати спектру *ФСЗ дифенгідраміну гідрохлориду*.

**D.** До 0.05 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 2 мл *кислоти сірчаної Р*; поступово з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні 0.5 мл *кислоти азотної Р*. До одержаного розчину додають 15 мл *води Р*, охолоджують, додають 5 мл *хлороформу Р* і струшують; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір.

**Е.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.0 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від *вуглецю діоксиду*, *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S і розчин S, розведений у п'ять разів, мають бути прозорими.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 4.0 до 6.0. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю н Р*.

**Випробовуваний розчин.** 0.2 г субстанції розчиняють у *метанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. *Розчин готують безпосередньо перед використанням*.

**Розчин порівняння.** 1 мл випробовуваного розчину доводять *метанолом Р* до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *дітиламін Р - метанол Р - хлороформ Р* (1:20:80). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі протягом 5 хв, обприскують *кислотою сірчаною Р* і нагрівають при температурі 120 °С протягом 10 хв або до появи плям.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (1.0 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 50 мл 96 % спирту P, додають 5.0 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої і титрують 0.1 M розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 29.18 мг C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO.

ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

ДИМЕДРОЛ

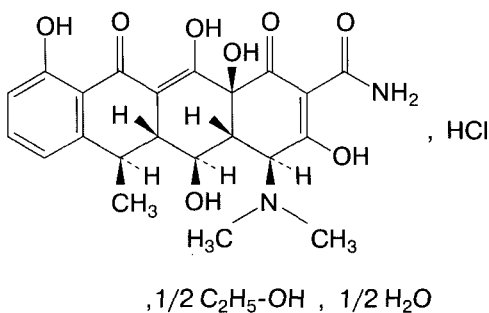
Dimedrolum

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

ДОКСИЦИКЛІНУ ХІКЛАТ

Doxycyclini hyclas

DOXYCYCLINE HYCLATE



(C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), 1/2 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O, 1/2 H<sub>2</sub>O

М.м. 512.9

Доксицикліну хіклат є гідрохлоридом геміетанолу гемігідрату (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметиламіно)-3,5,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідротетрацен-2-карбоксаміду, одержаним з окситетрацикліну або метацикліну

або будь-якими іншими способами. Субстанція містить не менше 88.0 % і не більше 94.0 % доксицикліну (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), у перерахунок на безводну, вільну від етанолу речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P і метанолі P, помірно розчинний у 96 % спирті P, практично не розчинний у ефірі P.

(Розчиняється в розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель н P. Попередньо пластинку рівномірно обприскують розчином 100 г/л натрію едетату P, рН якого доводять розчином натрію гідроксиду концентрованим P до 9.0 (близько 10 мл розчину на пластинку розміром 100 мм x 200 мм). Пластинку сушать у горизонтальному положенні протягом не менше 1 год. Перед використанням пластинку сушать при температурі 110 °C протягом 1 год.

**Випробовуваний розчин.** 5 мг субстанції розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 5 мг ФСЗ доксицикліну хіклату розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5 мг ФСЗ доксицикліну хіклату і 5 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (0.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (а) і 1 мкл (0.5 мкг) доксицикліну хіклату і 0.5 мкг тетрацикліну гідрохлориду розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода P - метанол P - метиленхлорид P (6:35:59). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені повітря та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

**В.** До близько 2 мг субстанції додають 5 мл кислоти сірчаної P; з'являється жовте забарвлення.

С. Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

**pH (2.2.3).** Від 2.0 до 3.0. 0.1 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-105^{\circ}$  до  $-120^{\circ}$ , у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол Р (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 5 хв після приготування розчину.

**Оптична густина (2.2.25).** 25.0 мг субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол Р (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять тією самою сумішшю розчинників до об'єму 100.0 мл. Питомий показник поглинання одержаного розчину в максимумі за довжини хвилі 349 нм має бути від 300 до 335, у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 1 год після приготування розчину.

**Світлопоглинальні домішки.** 0.10 г субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол Р (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 490 нм, має бути не більше 0.07, у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 1 год після приготування розчину.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як описано в розділі "Кількісне визначення".

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (е).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка метацикліну або 6-епідоксцикліну не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (е) (2 %); площа будь-якого піка, розташованого між піками розчинника і метацикліну, і площа піка, розташованого на "хвості" основного піка, не має перевищувати 0.25 площі піка 6-епідоксцикліну на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.5 %).

**Етанол.** Від 4.3 % (м/м) до 6.0 % (м/м). Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи пропанол Р як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 0.50 мл пропанолу Р доводять водою Р до об'єму 1000.0 мл.

**Випробовуваний розчин (а).** 0.10 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 0.10 г субстанції розчиняють у розчині внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння.** 0.50 мл етанолу Р доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка розміром 1.5 м x 4 мм, заповнена сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу Р із розміром часток від 150 мкм до 180 мкм;
- газ-носіє азот для хроматографії Р;
- температура колонки  $135^{\circ}\text{C}$ ,
- температура блока вводу проб і детектора  $150^{\circ}\text{C}$ .

Поперемінно хроматографують обрані об'єми випробовуваних розчинів і розчину порівняння. Вміст етанолу обчислюють, використовуючи значення густини (2.2.5) при температурі  $20^{\circ}\text{C}$ , що дорівнює 0.790 г/мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Від 1.4 % до 2.8 %. Визначення проводять з 1.20 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.4 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 1.14 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 20.0 мг субстанції розчиняють у 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20.0 мг ФСЗ доксицикліну хіклату розчиняють у 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 20.0 мг ФСЗ 6-епідоксцикліну гідрохлориду розчиняють у 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 20.0 мг ФСЗ метацикліну гідрохлориду розчиняють у 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* Змішують 4.0 мл розчину порівняння (а), 1.5 мл розчину порівняння (b), 1.0 мл розчину порівняння (с) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (e).* Змішують 2.0 мл розчину порівняння (b) і 2.0 мл розчину порівняння (с) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена сополімером стирол-дивінілбензолу Р із розміром часток від 8 мкм до 10 мкм;
- температура колонки 60 °С;
- рухома фаза: 60.0 г 2-метил-2-пропанолу Р поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 200 мл води Р, додають 400 мл буферного розчину рН 8.0 Р, 50 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідросульфату Р, рН якого попередньо доводять до 8.0 розчином натрію гідроксиду розведеним Р, і 10 мл розчину 40 г/л натрію едтату Р, рН якого попередньо доводять до 8.0 розчином натрію гідроксиду розведеним Р. Одержаний розчин доводять водою Р до об'єму 1000 мл;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (d). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піків становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення першого піка (метациклін) і другого піка (6-епідоксциклін) становить не менше 1.25;
- коефіцієнт розділення другого піка (6-епідоксциклін) і третього піка (доксциклін) становить не менше 2.0. Якщо необхідно, регулюють вміст 2-метил-2-пропанолу в рухомій фазі;
- коефіцієнт симетрії для третього піка (доксциклін) становить не більше 1.25.

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піка доксицикліну становить не менше 1.0 %. Якщо необхідно, регулюють настройки інтегрування піків.

Поперемінно хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (а).

Вміст доксицикліну обчислюють у відсотках.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають

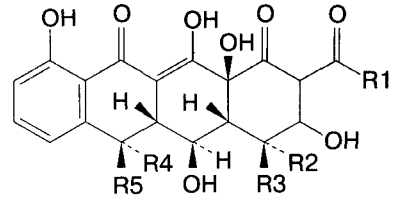
у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

### ДОМІШКИ



- A. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R4 = CH<sub>3</sub>, R5 = H : 6-епідоксциклін,
- B. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R4 + R5 = CH<sub>2</sub> : метациклін,
- C. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = H, R4 = H, R5 = CH<sub>3</sub> : 4-епідоксциклін,
- D. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = H, R4 = CH<sub>3</sub>, R5 = H : 4,6-епідоксциклін,
- E. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R4 = OH, R5 = CH<sub>3</sub> : окситетрациклін,
- F. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R4 = H, R5 = CH<sub>3</sub> : 2-ацетил-2-декарбоксамідодоксциклін.

N

## ДОКСИЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИД

### *Doxycyclini hydrochloridum*

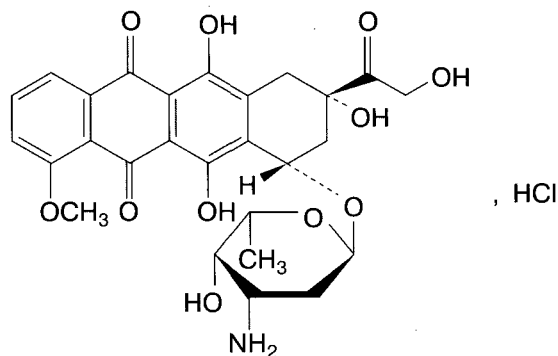
**Аномальна токсичність (2.6.9).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на аномальну токсичність.

**Депресорні речовини (2.6.11).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на депресорні речовини. Уводять на 1 кг маси кішки 5 мг доксицикліну в 1 мл води для ін'єкцій Р.

## ДОКСОРУБІЦИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Doxorubicini hydrochloridum

#### DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE



$C_{27}H_{30}ClNO_{11}$

М.м. 580.0

Доксорубіцину гідрохлорид — (8*S*,10*S*)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеоксі- $\alpha$ -*L*-ліксо-гексапіранозил)окси]-6,8,11-тригідрокси-8-(гідроксіацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагідротетрацен-5,12-діону гідрохлорид продукується певними штамми *Streptomyces coeruleorubidus* або *Streptomyces peucetius* або одержаний будь-яким іншим способом, містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну, вільну від розчинників речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок оранжево-червоного кольору. Гіроскопічний.

**Розчинність.** Розчинний у воді *P*, мало розчинний у метанолі *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ доксорубіцину гідрохлориду.

**В.** Близько 10 мг субстанції розчиняють у 0.5 мл кислоти азотної *P*, додають 0.5 мл води *P* і нагрівають на полум'ї протягом 2 хв. Одержаний розчин витримують до охолодження і додають 0.5 мл розчину срібла нітрату *P1*; утворюється білий осад.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**pH** (2.2.3). Від 4.0 до 5.5. 50 мг субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Розчини готують безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин (а).** 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 10.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10.0 мг ФСЗ доксорубіцину гідрохлориду і 10 мг ФСЗ епірубіцину гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 50.0 мг ФСЗ доксорубіцину гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.0 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним ендкепованим для хроматографії *P* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: суміш рівних об'ємів ацетонітрилу *P* і розчину, що містить 2.88 г/л натрію лаурилсульфату *P* і 2.25 г/л кислоти фосфорної *P*;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 5 мкл розчину порівняння (а). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків доксорубіцину та епірубіцину становить не менше 2.0.

Хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину (а) та 5 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути в 3.5 рази більше часу утримування піка доксорубіцину, який становить близько 8 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу піка доксорубіцину на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі піка доксорубіцину на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %).

**Етанол** (2.4.24, система *B*). Не більше 1.0 %.

**Вода** (2.5.12). Не більше 4.0 %. Визначення проводять із 0.100 г субстанції.

**Стерильність** (2.6.1). Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). Менше 2.2 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як описано в розділі "Супровідні домішки".

Поперемінно хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину (b) і 5 мкл розчину порівняння (c).

Вміст  $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$  обчислюють у відсотках.

ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

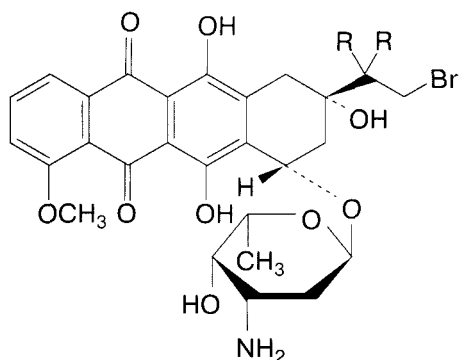
МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

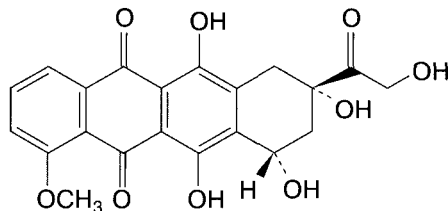
ДОМІШКИ

А. даунорубіцин,



В.  $R = OCH_3$  : (8*S*,10*S*)-10[(3-аміно-2,3,6-тридеокси- $\alpha$ -*L*-ліксо-гексопіранозил)окси]-8-(2-бром-1,1-диметоксіетил)-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагідротетрацен-5,12-діон,

С.  $R+R = O$  : (8*S*,10*S*)-10[(3-аміно-2,3,6-тридеокси- $\alpha$ -*L*-ліксо-гексопіранозил)окси]-8-(бромацетил)-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагідротетрацен-5,12-діон,



Д. (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-тетрагідрокси-8-(гідроксіацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагідротетрацен-5,12-діон (доксорубіцину аглікон, доксорубіцинон).

N

Активність субстанції має бути не менше 870 мкг/мг, у перерахунку на безводну, вільну від органічних розчинників речовину.

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на аномальну токсичність. Уводять кожній миші протягом 15 с 0.1 мг субстанції в 0.5 мл води для ін'єкцій Р. Термін спостереження 48 год.

**Депресорні речовини (2.6.11).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на депресорні речовини. Уводять на 1 кг маси кішки 0.2 мл розчину, що містить 7.75 мг субстанції в 1 мл стерильного розчину 9 г/л натрію хлориду Р.

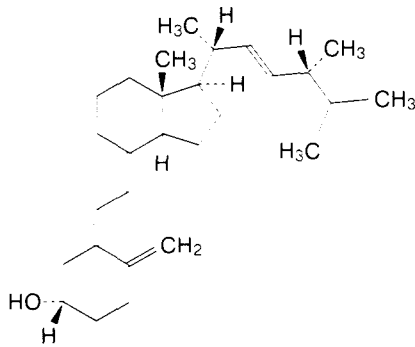


## Е

## ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ

## Ergocalciferolum

## ERGOCALCIFEROL

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O

М.м. 396.7

Ергокальциферол містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 % (5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-секоергоста-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-олу.

1 мг ергокальциферолу еквівалентний 40 000 МО антирахітичної активності (вітамін D) на щурах.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору або білі або майже білі кристали.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*, розчинний у жирних оліях.

(Чутливий до впливу повітря, тепла та світла. Розчини в легких розчинниках нестабільні і мають бути використані відразу після приготування. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Активність субстанції обумовлена обома компонентами).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ ергокальциферолу.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +103 ° до +107 °. 0.200 г субстанції швидко, уникаючи нагрівання, розчиняють у 96 % спирті, вільному від альдегідів, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 30 хв після приготування розчину.

**Речовини, що відновлюють.** Не більше 0.002 % (20 ppm). 0.1 г субстанції розчиняють у 96 % спирті, вільному від альдегідів, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. До одержаного розчину додають 0.5 мл розчину 5 г/л тетразолієвого синього *P* у 96 % спирті, вільному від альдегідів, *P* і 0.5 мл розчину тетраметиламонію гідроксиду розведеного *P*. Точно через 5 хв додають 1.0 мл кислоти оцтової льодяної *P*. Паралельно готують розчин порівняння, використовуючи 10.0 мл розчину, що містить 0.2 мкг/мл гідрохінону *P* у 96 % спирті, вільному від альдегідів, *P*. Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 525 нм. Як компенсаційний розчин використовують 10.0 мл 96 % спирту, вільного від альдегідів, *P*, обробленого аналогічно до випробовуваного розчину. Оптична густина випробовуваного розчину не має перевищувати оптичну густину розчину порівняння.

**Ергостерол.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *G P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.25 г субстанції розчиняють в етиленхлориді *P*, що містить 10 г/л сквалану *P* і 0.1 г/л бутилгідрокситолуолу *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (а).** 0.10 г ФСЗ ергокальциферолу розчиняють в етиленхлориді *P*, що містить 10 г/л сквалану *P* і 0.1 г/л бутилгідрокситолуолу *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 2 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (б).** 5 мг ФСЗ ергостеролу розчиняють в етиленхлориді *P*, що містить 10 г/л сквалану *P* і 0.1 г/л бутилгідрокситолуолу *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (с).** Змішують рівні об'єми розчину порівняння (а) і розчину порівняння (б). Розчин готують безпосередньо перед використанням.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (500 мкг) розчину порівняння (а), 10 мкл (1 мкг) роз-

чину порівняння (b) і 20 мкл (500 мкг ергокальциферолу і 1 мкг ергостеролу) розчину порівняння (c). Пластинку відразу поміщають у камеру із сумішшю рівних об'ємів розчинників *циклогексан Р - ефір, вільний від пероксидів, Р*, що містить 0.1 г/л *бутилгідрокситолуолу Р*. Хроматографування проводять у захищеному від світла місці. Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують три рази розчином *сурми(III) хлориду Р1*. Одержану хроматограму переглядають через 3-4 хв після обприскування.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма оранжево-жовтого кольору, що потім поступово забарвлюється у коричневий колір. На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма фіолетового кольору, що повільно з'являється безпосередньо нижче основної плями (відповідна ергостеролу), не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %). На хроматограмі випробовуваного розчину не має бути плям, не відповідних плямам на хроматограмах розчину порівняння (a) і розчину порівняння (b).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (c) виявляються дві чітко розділені плями.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

*Усі операції проводять якомога швидше, уникаючи впливу світла та повітря.*

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мг субстанції, уникаючи нагрівання, розчиняють у 10.0 мл *толуолу Р* і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (a).* 10.0 мг *ФСЗ ергокальциферолу*, уникаючи нагрівання, розчиняють у 10.0 мл *толуолу Р* і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 1.0 мл *ФСЗ холекальциферолу для перевірки придатності хроматографічної системи* доводять рухомою фазою до об'єму 5.0 мл. Одержаний розчин нагрівають зі зворотним холодильником у водяній бані при температурі 90 °С протягом 45 хв і охолоджують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі із УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена підходящим силікагелем із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: *пентанол Р - гексан Р (3:997)*;
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Рекомендується використовувати систему для автоматичного вводу проб або петльовий дозатор.

Хроматографують обраний об'єм розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. При хроматографу-

ванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка холекальциферолу мають бути: пре-холекальциферолу — близько 0.4, *транс*-холекальциферолу — близько 0.5. Одержують не менше шести хроматограм. Відносне стандартне відхилення, розраховане для піка холекальциферолу, має бути не більше 1 %, і коефіцієнт розділення для піків пре-холекальциферолу і *транс*-холекальциферолу має становити не менше 1.0. Для одержання зазначеного розділення, якщо необхідно, регулюють склад і швидкість рухомої фази.

Хроматографують обраний об'єм розчину порівняння (a). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують у тих самих умовах такий самий об'єм випробовуваного розчину.

Вміст ергокальциферолу, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{m'}{m} \cdot \frac{S_D}{S'_D} \cdot 100,$$

де:

- m* — маса наважки субстанції, взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах,
- m'* — маса наважки *ФСЗ ергокальциферолу*, взята для приготування розчину порівняння (a), у міліграмах,

*S<sub>D</sub>* — площа (або висота) піка ергокальциферолу на хроматограмі випробовуваного розчину,

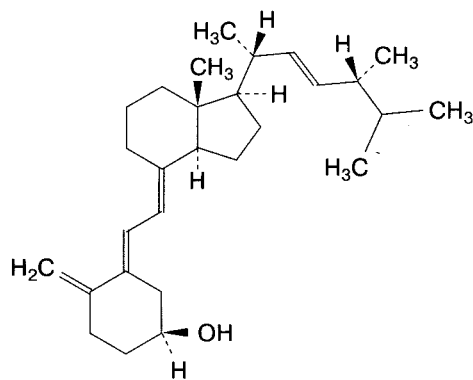
*S'<sub>D</sub>* — площа (або висота) піка ергокальциферолу на хроматограмі розчину порівняння (a).

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу.

**ДОМІШКИ**

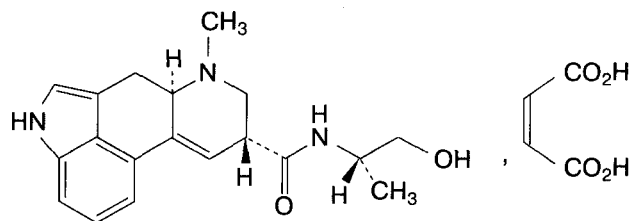


**А.** (5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-секоергоста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол (*транс*-вітамін D<sub>2</sub>),

## ЕРГОМЕТРИНУ МАЛЕАТ

## Ergometrini maleas

## ERGOMETRINE MALEATE

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

М.м. 441.5

Ергометрину малеат містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % (6a*R*,9*R*)-*N*-[(*S*)-2-гідрокси-1-метилетил]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагідро-індоло[4,3-*fg*]хінолін-9-карбоксаміду малеату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Білий або злегка забарвлений кристалічний порошок.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*, практично не розчинний в ефірі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В, С.

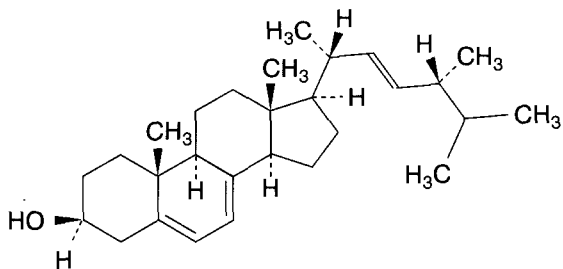
*Друга ідентифікація:* А, С, D, Е.

**А.** 30 мг субстанції розчиняють у 0.01 *M* розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 250 нм до 360 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 311 нм і мінімум за довжини хвилі від 265 нм до 272 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 175 до 195.

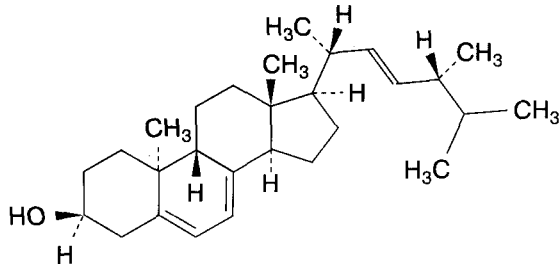
**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ ергометрину малеату.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (б), одержаний у випробуванні "Супровідні домішки", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

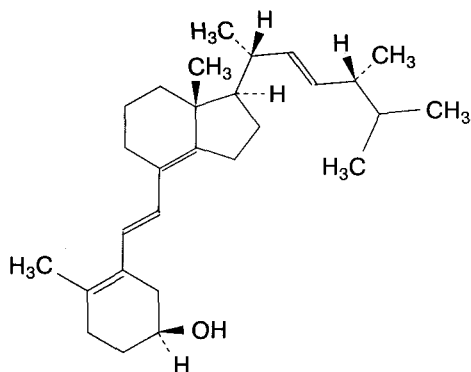
**Д.** До 0.1 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 1 мл кис-



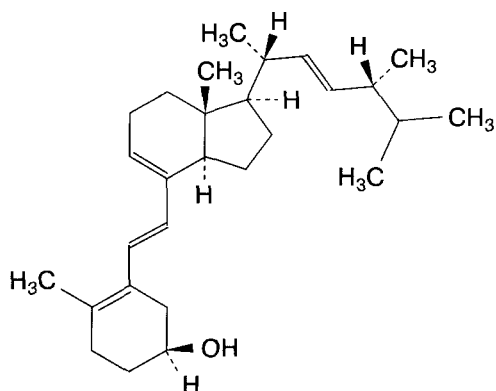
**В.** (22*E*)-ергоста-5,7,22-триєн-3β-ол (ергостерол),



**С.** (9β,10α,22*E*)-ергоста-5,7,22-триєн-3β-ол (люмістерол<sub>2</sub>),



**Д.** (6*E*,22*E*)-9,10-секоергоста-5(10),6,8(14),22-тетраєн-3β-ол (ізо-тахістерол<sub>2</sub>),



**Е.** (6*E*,22*E*)-9,10-секоергоста-5(10),6,8,22-тетраєн-3β-ол (тахістерол<sub>2</sub>).

лоти оцтової льодяної *P*, 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду *P1*, 1 мл кислоти фосфорної *P* і нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С; через 10 хв з'являється блакитне або фіолетове забарвлення, яке стає більш інтенсивним при відстоюванні.

**Е.** 0.1 г субстанції розчиняють у суміші 0.5 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 2.5 мл води *P*. До одержаного розчину додають 5 мл ефіру *P*, 1 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого *P* і струшують. Нижній (водний) шар відділяють і струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, ефіру *P*. До 0.1 мл одержаного водного шару додають розчин 10 мг резорцину *P* у 3 мл кислоти сірчаної *P* і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв; розчин не має забарвлюватися. До водного шару, що залишився, додають 1 мл бромної води *P*, нагрівають на водяній бані протягом 10 хв, потім нагрівають до кипіння й охолоджують. До 0.2 мл одержаного розчину додають розчин 10 мг резорцину *P* у 3 мл кислоти сірчаної *P* і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв; з'являється рожевувато-фіолетове забарвлення.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.100 г субстанції розчиняють у 9 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, без нагрівання і захищаючи від світла, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_5$  або  $BY_5$ .

**pH (2.2.3).** Від 3.6 до 4.4. Вимірюють рН розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +50 ° до +56 °, у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять для розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

*Випробування проводять якомога швидше у захищеному від світла місці. Випробовувані розчини і розчини порівняння готують безпосередньо перед використанням.*

**Випробовуваний розчин (а).** 50 мг субстанції розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований *P* - спирт (80 % об/об) *P* (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять сумішшю розчин аміаку концентрований *P* - спирт (80 % об/об) *P* (1:9) до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг ФСЗ ергометрину малеату

розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований *P* - спирт (80 % об/об) *P* (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5.0 мл розчину порівняння (а) доводять сумішшю розчин аміаку концентрований *P* - спирт (80 % об/об) *P* (1:9) до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** До 2.0 мл розчину порівняння (б) додають 2.0 мл суміші розчин аміаку концентрований *P* - спирт (80 % об/об) *P* (1:9).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину (а), 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину (б), 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (б) і 5 мкл (0.25 мкг) розчину порівняння (с). Пластинку відразу поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода *P* - метанол *P* - хлороформ *P* (3:25:75). Коли фронт розчинників пройде 14 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені холодного повітря і обприскують розчином диметиламінобензальдегіду *P7*. Потім пластинку сушать у струмені теплого повітря протягом 2 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %), і тільки одна пляма може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 2.0 %. 0.20 г субстанції сушать над фосфору(V) оксидом *P* при температурі 80 °С і тиску не більше 2.7 кПа протягом 2 год.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 40 мл кислоти оцтової безводної *P* і титрують потенціометрично (2.2.20) 0.05 *M* розчином кислоти хлорної.

1 мл 0.05 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 22.07 мг  $C_{23}H_{27}N_3O_6$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному скляному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

## ЕТАНОЛ (96 %)

## Ethanolum (96 per centum)

## ETHANOL (96 PER CENT)

Етанол (96 %) містить при температурі 20 °С не менше 95.1 % об/об (92.6 % м/м) і не більше 96.9 % об/об (95.2 % м/м)  $C_2H_6O$  (М.м. 46.07), розрахованого з відносних густин із використанням алкоголетричних таблиць (5.5), а також воду.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна.

**Розчинність.** Змішується з водою *P* і метиленхлоридом *P*.

(Горить голубим бездимним полум'ям).

(Кипить при температурі близько 78 °С).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: А, В.*

*Друга ідентифікація: А, С, D.*

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ етанолу (96 %).

**С.** 0.1 мл субстанції змішують у пробірці з 1 мл розчину 10 г/л калію перманганату *P* і 0.2 мл кислоти сірчаної розведеної *P*. Пробірку відразу накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготованим розчином, що містить 0.1 г натрію нітропрусида *P* і 0.5 г піперазину гідрату *P* у 5 мл води *P*; через декілька хвилин на папері утворюється інтенсивне блакитне забарвлення, яке блідне через 10-15 хв.

**D.** До 0.5 мл субстанції додають 5 мл води *P*, 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, потім повільно додають 2 мл 0.05 М розчину йоду; протягом 30 хв утворюється жовтий осад.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість (2.2.1).** Субстанція має бути прозорою у порівнянні з водою *P*. 1.0 мл субстанції доводять водою *P* до об'єму 20 мл. Одержаний розчин через 5 хв має бути прозорим у порівнянні з водою *P*.

**Кольоровість (2.2.2, метод II).** Субстанція має бути безбарвною у порівнянні з водою *P*.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл субстанції додають 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. До одержаного розчину додають 1.0 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду; з'являється рожеве забарвлення (не більше 0.003 % (30 ppm), у перерахунку на кислоту оцтову).

**Відносна густина (2.2.5).** Від 0.805 до 0.812.

**Оптична густина.** Оптична густина (2.2.25) субстанції, виміряна в області від 235 нм до 340 нм, у кюветі з товщиною шару 5 см, має бути: не більше 0.40 за довжини хвилі 240 нм, 0.30 в області від 250 нм до 260 нм і 0.10 в області від 270 нм до 340 нм. Як компенсаційний розчин використовують воду *P*. УФ-спектр поглинання має бути плавним.

**Леткі домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Випробовуваний розчин (а).* Випробовувана субстанція.

*Випробовуваний розчин (b).* 150 мкл 4-метилпентан-2-олу *P* додають до 500.0 мл випробовуваної субстанції.

*Розчин порівняння (а).* 100 мкл метанолу безводного *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 50 мкл метанолу безводного *P* і 50 мкл ацетальдегіду *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 150 мкл ацеталу *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* 100 мкл бензолу *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 100.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 30 м x 0.32 мм, покрита шаром полі[(ціанопропіл)(феніл)][диметил]силоксану *P* завтовшки 1.8 мкм;
- газ-носієм гелій для хроматографії *P*;
- лінійна швидкість газу-носія 35 см/с;
- поділ потоку 1:20;
- використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Блок вводу проб		200
Детектор		280

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (b). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення першого (ацетальдегід) і другого (метанол) піків становить не менше 1.5.

Поперемінно хроматографують по 1 мкл випробовуваних розчинів (a), (b) і розчинів порівняння (a), (c), (d). На хроматограмі випробовуваного розчину (a) площа піка метанолу не має перевищувати половини площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.02 % (200 ppm) об/об).

Сумарний вміст ацетальдегіду та ацеталю в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину (a), розчину порівняння (b) і розчину порівняння (c) за формулою:

$$\frac{10 \cdot A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \cdot C_E}{C_T - C_E},$$

де:  
 $A_E$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (a),  
 $A_T$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (b),  
 $C_E$  — площа піка ацеталю на хроматограмі випробовуваного розчину (a),  
 $C_T$  — площа піка ацеталю на хроматограмі розчину порівняння (c).

Сумарний вміст ацетальдегіду і ацеталю в субстанції, у перерахунку на ацетальдегід, не має перевищувати 0.001 % (10 ppm) об/об.

Вміст бензолу в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмі випробовуваного розчину (a) і розчину порівняння (d) за формулою:

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E},$$

де:  
 $B_E$  — площа піка бензолу на хроматограмі випробовуваного розчину (a),  
 $B_T$  — площа піка бензолу на хроматограмі розчину порівняння (d).

Якщо необхідно, ідентифікація бензолу може бути підтверджена використанням іншої підходящої хроматографічної системи (стаціонарної фази іншої полярності).

Вміст бензолу в субстанції не має перевищувати 0.0002 % (2 ppm) об/об.

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) сума площ усіх піків, крім основного і піків метанолу, ацетальдегіду, ацеталю та бензолу, не має перевищувати площу піка 4-метилпентан-2-олу 0.03 % (300 ppm) об/об. Не враховують піки, площа яких становить менше 0.03 площі піка 4-метилпентан-2-олу на хроматограмі випробовуваного розчину (b) 0.0009 % (9 ppm) об/об.

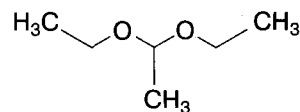
**Сухий залишок.** 100 мл субстанції випарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °C

до 105 °C протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 2.5 мг (25 ppm м/об).

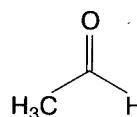
**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**



A. 1,1-діетоксіетан (ацеталь),



B. ацетальдегід,

C. ацетон,

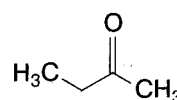


D. бензол,

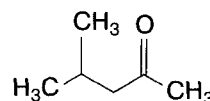


E. циклогексан,

F. CH<sub>3</sub>-OH : метанол,



G. бутан-2-он (метилетилкетон),

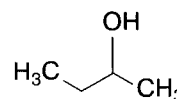


H. 4-метилпентан-2-он (метилізобутилкетон),

I. CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH : пропанол,

J. пропан-2-ол (ізопропіловий спирт),

K. CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH : бутанол,



L. бутан-2-ол,

Дана хроматограма представлена для інформації

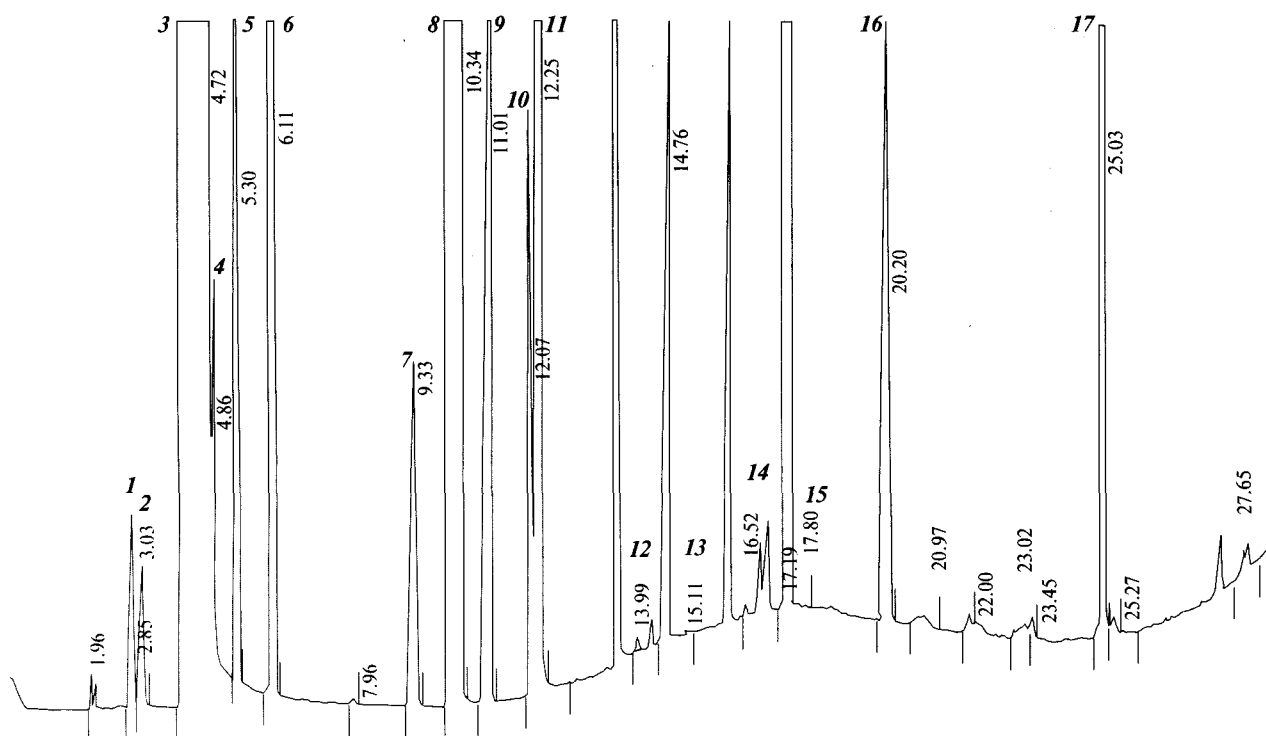
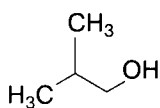
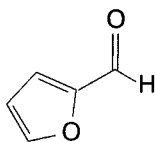


Рисунок 1317.-1. Летки домішки: типова хроматограма суміші етанолу і шістнадцяти домішок

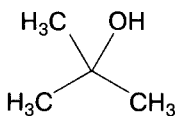
- |                 |                   |                        |              |
|-----------------|-------------------|------------------------|--------------|
| 1. ацетальдегід | 6. трет-бутанол   | 11. 2-метил-1-пропанол | 16. фурфурол |
| 2. метанол      | 7. метилетилкетон | 12. бутанол            | 17. октанол  |
| 3. етанол       | 8. 2-бутанол      | 13. ацеталь            |              |
| 4. ацетон       | 9. циклогексан    | 14. метилізобутилкетон |              |
| 5. 2-пропанол   | 10. бензол        | 15. пентанол           |              |



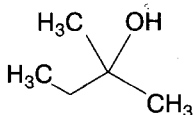
M. 2-метилпропанол (ізобутанол),



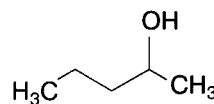
N. фуран-2-карбальдегід (фурфурол),



O. 2-метилпропан-2-ол (1,1-диметилетиловий спирт),



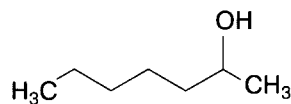
P. 2-метилбутан-2-ол,



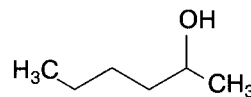
Q. пентан-2-ол,

R.  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$  : пентанол,

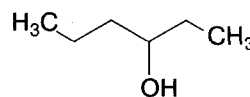
S.  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$  : гексанол,



T. гептан-2-ол,



U. гексан-2-ол,



V. гексан-3-ол.

**Леткі домішки.** Якщо субстанція відповідає вимогам, що висуваються до етанолу для харчових цілей, визначення летких домішок може проводитися методом газової хроматографії (2.2.28) таким чином.

**Випробовуваний розчин (а).** Випробовувана субстанція.

**Випробовуваний розчин (б).** 150 мкл 4-метилпентан-2-олу *P* додають до 500.0 мл випробовуваної субстанції.

**Розчин порівняння (а).** 100 мкл метанолу безводного *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 50 мкл метанолу безводного *P*, 50 мкл ацетальдегіду *P* і 50 мкл пропіонового альдегіду *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 100 мкл бензолу *P* доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 100.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 50 м x 0.32 мм, покрита шаром макрогелю 20 000 2-нітротерефталату *P* завтовшки 1.8 мкм;
- газ-носіє гелій для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 1.0 мл/хв;
- поділ потоку 1:60;
- використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 7	40
	7 - 23	40 → 152
	23 - 33	152
Блок вводу проб		200
Детектор		200

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висоти двох піків, що виходять перед основним піком, становили не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення першого (ацетальдегід) і другого (пропіонового альдегід) піків становить не менше 2.0. Якщо необхідно, знижують початкову температуру колонки.

Хроматографують по 1 мкл випробовуваних розчинів (а), (б) і розчинів порівняння (а), (с). На хроматограмі випробовуваного розчину (а) площа піка метанолу не має перевищувати половини площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.02 % (200 ppm) об/об).

Сумарний вміст ацетальдегіду та пропіонового альдегіду в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину (а) і розчину порівняння (б) за формулою:

$$\frac{10 \cdot A_E}{A_T - A_E} + \frac{10 \cdot C_E}{C_T - C_E},$$

де:

$A_E$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (а),

$A_T$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (б),

$C_E$  — площа піка пропіонового альдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (а),

$C_T$  — площа піка пропіонового альдегіду на хроматограмі розчину порівняння (б).

Сумарний вміст ацетальдегіду та пропіонового альдегіду в субстанції, у перерахунку на ацетальдегід, не має перевищувати 0.001 % (10 ppm) об/об.

Вміст бензолу в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмі випробовуваного розчину (а) і розчину порівняння (с) за формулою:

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E},$$

де:

$B_E$  — площа піка бензолу на хроматограмі випробовуваного розчину (а),

$B_T$  — площа піка бензолу на хроматограмі розчину порівняння (с).

Вміст бензолу в субстанції не має перевищувати 0.0002 % (2 ppm) об/об.

На хроматограмі випробовуваного розчину (б) сума площ усіх піків, крім основного і піків метанолу, ацетальдегіду, пропіонового альдегіду та бензолу, не має перевищувати площу піка 4-метилпентан-2-олу (0.03 % (300 ppm) об/об). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.03 площі піка 4-метилпентан-2-олу на хроматограмі випробовуваного розчину (б) (0.009 % (9 ppm) об/об).

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Сухий залишок, одержаний у випробуванні "Сухий залишок", розчиняють в 1 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки і перемішують. 10 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 12.0 мл розчину, приготованого для випробування "Залізо", мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) *P*.



Дана хроматограма представлена для інформації

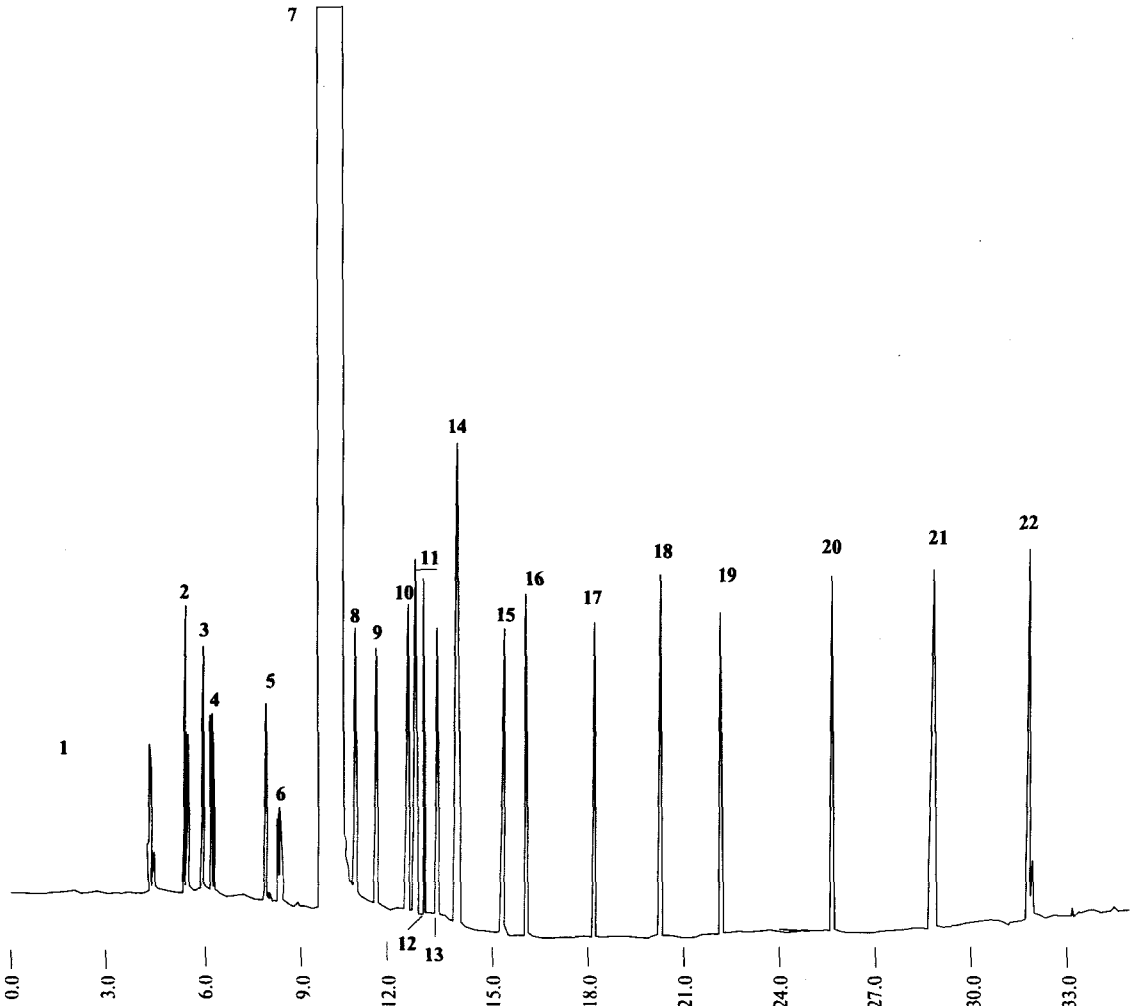


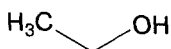
Рисунок 1317.-2. Леткі домішки: типова хроматограма суміші етанолу і двадцяти однієї домішки

- |                         |  |                                       |              |
|-------------------------|--|---------------------------------------|--------------|
| 1. ацетальдегід         | 8. етилпропіонат                               | 13. бутан-2-ол                        | 19. пентанол |
| 2. пропіоновий альдегід | 9. пропілацетат                                | 14. пропанол                          | 20. гексанол |
| 3. ацетон               | 10. бензол                                     | 15. бутилацетат                       | 21. гептанол |
| 4. метилацетат          | 11. бутан-2-он (метил-<br>етилкетон)           | 16. ізобутанол (2-метил-<br>пропанол) | 22. октанол  |
| 5. етилацетат           | 12. 4-метилпентан-2-он<br>(метилізобутилкетон) | 17. бутанол                           |              |
| 6. метанол              |  | 18. 4-метилпентан-2-ол                |              |
| 7. етанол               |  |                                       |              |

## ЕТАНОЛ БЕЗВОДНИЙ

Ethanolum anhydricum

ETHANOL, ANHYDROUS



$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

М.м. 46.07

Етанол безводний містить при температурі 20 °С не менше 99.5 % об/об  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$  (99.2 % м/м), розрахованого з відносних густин із використанням алкоголеметричних таблиць (5.5).

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна, прозора, легка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна.

**Розчинність.** Змішується з водою *P* і метиленхлоридом *P*.

(Горить голубим бездимним полум'ям).

(Кипить при температурі близько 78 °С).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ етанолу безводного.

**С.** 0.1 мл субстанції змішують у пробірці з 1 мл розчину 10 г/л калію перманганату Р і 0.2 мл кислоти сірчаної розведеної Р. Пробірку відразу накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготованим розчином, що містить 0.1 г натрію нітропрусиду Р і 0.5 г ніперазину гідрату Р у 5 мл води Р; через декілька хвилин на папері утворюється інтенсивне блакитне забарвлення, яке блідне через 10-15 хв.

**Д.** До 0.5 мл субстанції додають 5 мл води Р, 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, потім повільно додають 2 мл 0.05 М розчину йоду; протягом 30 хв утворюється жовтий осад.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Прозорість (2.2.1).** Субстанція має бути прозорою у порівнянні з водою Р. 1.0 мл субстанції доводять водою Р до об'єму 20 мл. Одержаний розчин через 5 хв має бути прозорим у порівнянні з водою Р.

**Кольоровість (2.2.2, метод II).** Субстанція має бути безбарвною у порівнянні з водою Р.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл субстанції додають 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р і 0.1 мл розчину фенолфталеїну Р; розчин безбарвний. До одержаного розчину додають 1.0 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду; з'являється рожеве забарвлення (не більше 0.003 % (30 ppm), у перерахунку на кислоту оцтову).

**Відносна густина (2.2.5).** Від 0.790 до 0.793.

**Оптична густина.** Оптична густина (2.2.25) субстанції, виміряна в області від 235 нм до 340 нм, у кюветі з товщиною шару 5 см, має бути не більше 0.40 за довжини хвилі 240 нм, 0.30 в області від 250 нм до 260 нм і 0.10 в області від 270 нм до 340 нм. Як компенсаційний розчин використовують воду Р. УФ-спектр поглинання має бути плавним.

**Леткі домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин (а).** Випробовувана субстанція.

**Випробовуваний розчин (б).** 150 мкл 4-метилпентан-2-олу Р додають до 500.0 мл випробовуваної субстанції.

**Розчин порівняння (а).** 100 мкл метанолу безводного Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 50 мкл метанолу безводного Р і 50 мкл ацетальдегіду Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 150 мкл ацеталю Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (д).** 100 мкл бензолу Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 100.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 30 м x 0.32 мм, покрита шаром полі[(ціанопропіл)(феніл)]диметилсилоксану Р завтовшки 1.8 мкм;
- газ-носіє гелій для хроматографії Р;
- лінійна швидкість газу-носія 35 см/с;
- поділ потоку 1:20;
- використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Блок вводу проб		200
Детектор		280

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення першого (ацетальдегід) і другого (метанол) піків становить не менше 1.5.

Попеременно хроматографують по 1 мкл випробовуваних розчинів (а), (б) і розчинів порівняння (а), (с), (д). На хроматограмі випробовуваного розчину (а) площа піка метанолу не має перевищувати половини площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.02 % (200 ppm) об/об).

Сумарний вміст ацетальдегіду й ацеталю в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину (а), розчину порівняння (б) і розчину порівняння (с) за формулою:

$$\frac{10 \cdot A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \cdot C_E}{C_T - C_E},$$

де:

- $A_E$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (а),
- $A_T$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (б),
- $C_E$  — площа піка ацеталю на хроматограмі випробовуваного розчину (а),
- $C_T$  — площа піка ацеталю на хроматограмі розчину порівняння (с).

Сумарний вміст ацетальдегіду й ацеталю в субстанції, у перерахунку на ацетальдегід, не має перевищувати 0.001 % (10 ppm) об/об.

Вміст бензолу в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмі випробовува-

ного розчину (а) і розчину порівняння (d) за формулою:

$$\frac{2B_E}{V_T - B_E},$$

де:  
 $B_E$  — площа піка бензолу на хроматограмі випробовуваного розчину (а),  
 $V_T$  — площа піка бензолу на хроматограмі розчину порівняння (d).

Якщо необхідно, ідентифікація бензолу може бути підтверджена використанням іншої придатної хроматографічної системи (стаціонарної фази іншої полярності).

Вміст бензолу в субстанції не має перевищувати 0.0002 % (2 ppm) *об/об*.

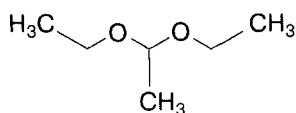
На хроматограмі випробовуваного розчину (b) сума площ усіх піків, крім основного і піків метанолу, ацетальдегіду, ацеталу та бензолу, не має перевищувати площу піка 4-метилпентан-2-олу (0.03 % (300 ppm) *об/об*). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.03 площі піка 4-метилпентан-2-олу на хроматограмі випробовуваного розчину (b) (0.0009 % (9 ppm) *об/об*).

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції випарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 2.5 мг (25 ppm *м/об*).

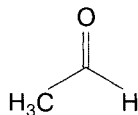
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ



A. 1,1-діетоксіетан (ацеталь),



B. ацетальдегід,

C. ацетон,

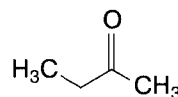


D. бензол,

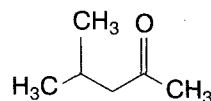


E. циклогексан,

F.  $\text{CH}_3\text{-OH}$  : метанол,



G. бутан-2-он (метилетилкетон),

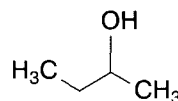


H. 4-метилпентан-2-он (метилізобутилкетон),

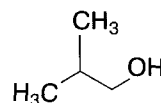
I.  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$  : пропанол,

J. пропан-2-ол (ізопропіловий спирт),

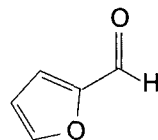
K.  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-OH}$  : бутанол,



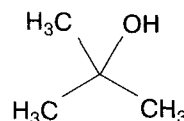
L. бутан-2-ол,



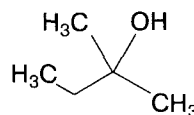
M. 2-метилпропанол (ізобутанол),



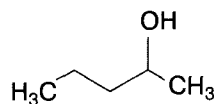
N. фуран-2-карбальдегід (фурфурол),



O. 2-метилпропан-2-ол (1,1-диметилетилловий спирт),



P. 2-метилбутан-2-ол,



Q. пентан-2-ол,

R.  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-OH}$  : пентанол,

S.  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-OH}$  : гексанол,

Дана хроматограма представлена для інформації

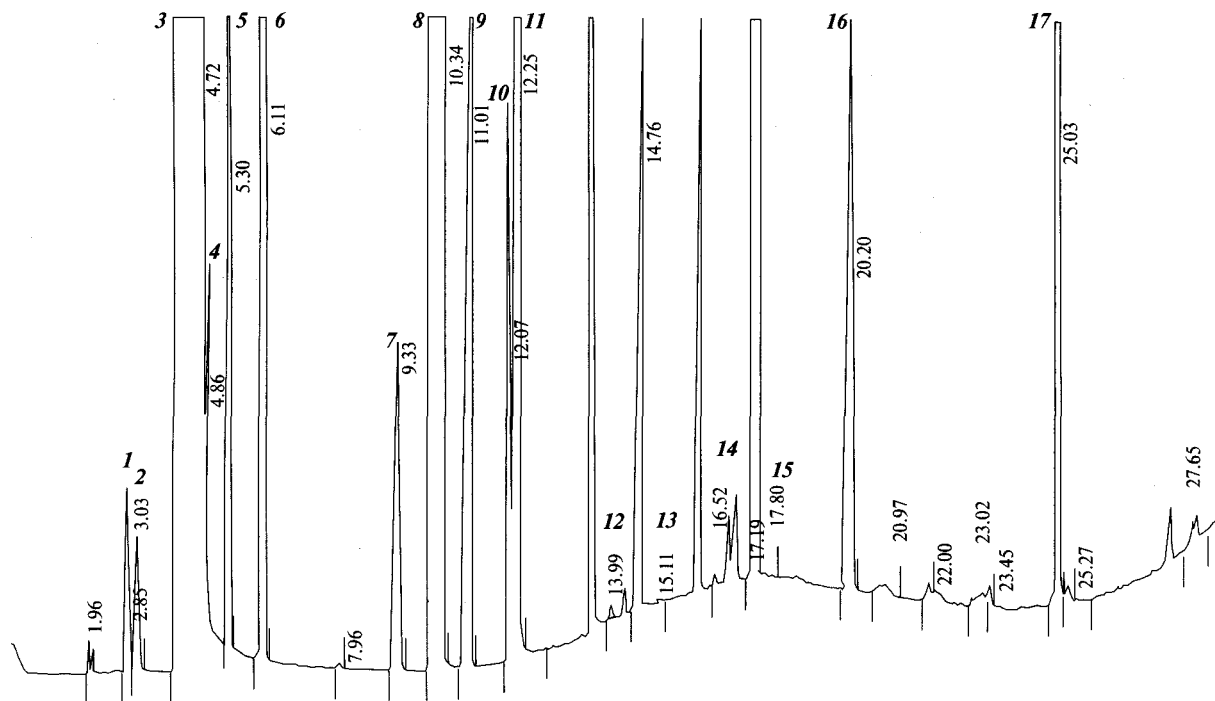
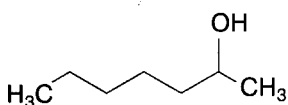
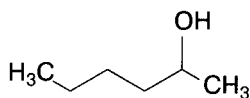


Рисунок 1318.-1. *Леткі домішки: типова хроматограма суміші етанолу і шістнадцяти домішок*

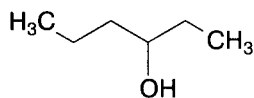
- |                 |                   |                        |              |
|-----------------|-------------------|------------------------|--------------|
| 1. ацетальдегід | 6. трет-бутанол   | 11. 2-метил-1-пропанол | 16. фурфурол |
| 2. метанол      | 7. метилетилкетон | 12. бутанол            | 17. октанол  |
| 3. етанол       | 8. 2-бутанол      | 13. ацеталь            |              |
| 4. ацетон       | 9. циклогексан    | 14. метилізобутилкетон |              |
| 5. 2-пропанол   | 10. бензол        | 15. пентанол           |              |



**Г.** гептан-2-ол,



**У.** гексан-2-ол,



**В.** гексан-3-ол.

**N**

**Леткі домішки.** Визначення летких домішок може проводитися методом газової хроматографії (2.2.28) таким чином.

**Випробовуваний розчин (а).** Випробовувана субстанція.

**Випробовуваний розчин (б).** 150 мкл 4-метилпентан-2-олу Р додають до 500.0 мл випробовуваної субстанції.

**Розчин порівняння (а).** 100 мкл метанолу безводного Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 50 мкл метанолу безводного Р, 50 мкл ацетальдегіду Р і 50 мкл пропіонового альдегіду Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 100 мкл бензолу Р доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 100.0 мл. 100 мкл одержаного розчину доводять випробовуваною субстанцією до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 50 м x 0.32 мм, покрита шаром макрогелу 20 000 2-нітротерефталату Р завтовшки 1.8 мкм;
- газ-носієй гелій для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 1.0 мл/хв;
- поділ потоку 1:60;
- використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 7	40
	7 - 23	40 → 152
	23 - 33	152
Блок вводу проб		200
Детектор		200

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висоти двох піків, що виходять перед основним піком, становили не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення першого (ацетальдегід) і другого (пропіоновий альдегід) піків становить не менше 2.0. Якщо необхідно, знижують початкову температуру колонки.

Хроматографують по 1 мкл випробовуваних розчинів (a), (b) і розчинів порівняння (a), (c). На хроматограмі випробовуваного розчину (a) площа піка метанолу не має перевищувати половини площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.02 % (200 ppm) об/об).

Сумарний вміст ацетальдегіду та пропіонового альдегіду в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину (a) і розчину порівняння (b) за формулою:

$$\frac{10 \cdot A_E}{A_T - A_E} + \frac{10 \cdot C_E}{C_T - C_E},$$

де:

$A_E$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (a),

$A_T$  — площа піка ацетальдегіду на хроматограмі розчину порівняння (b),

$C_E$  — площа піка пропіонового альдегіду на хроматограмі випробовуваного розчину (a),

$C_T$  — площа піка пропіонового альдегіду на хроматограмі розчину порівняння (b).

Сумарний вміст ацетальдегіду та пропіонового альдегіду в субстанції, у перерахунку на ацетальдегід, не має перевищувати 0.01 % (10 ppm) об/об.

Вміст бензолу в субстанції, у ppm, розраховують із площ відповідних піків на хроматограмі випробовува-

Дана хроматограма представлена для інформації

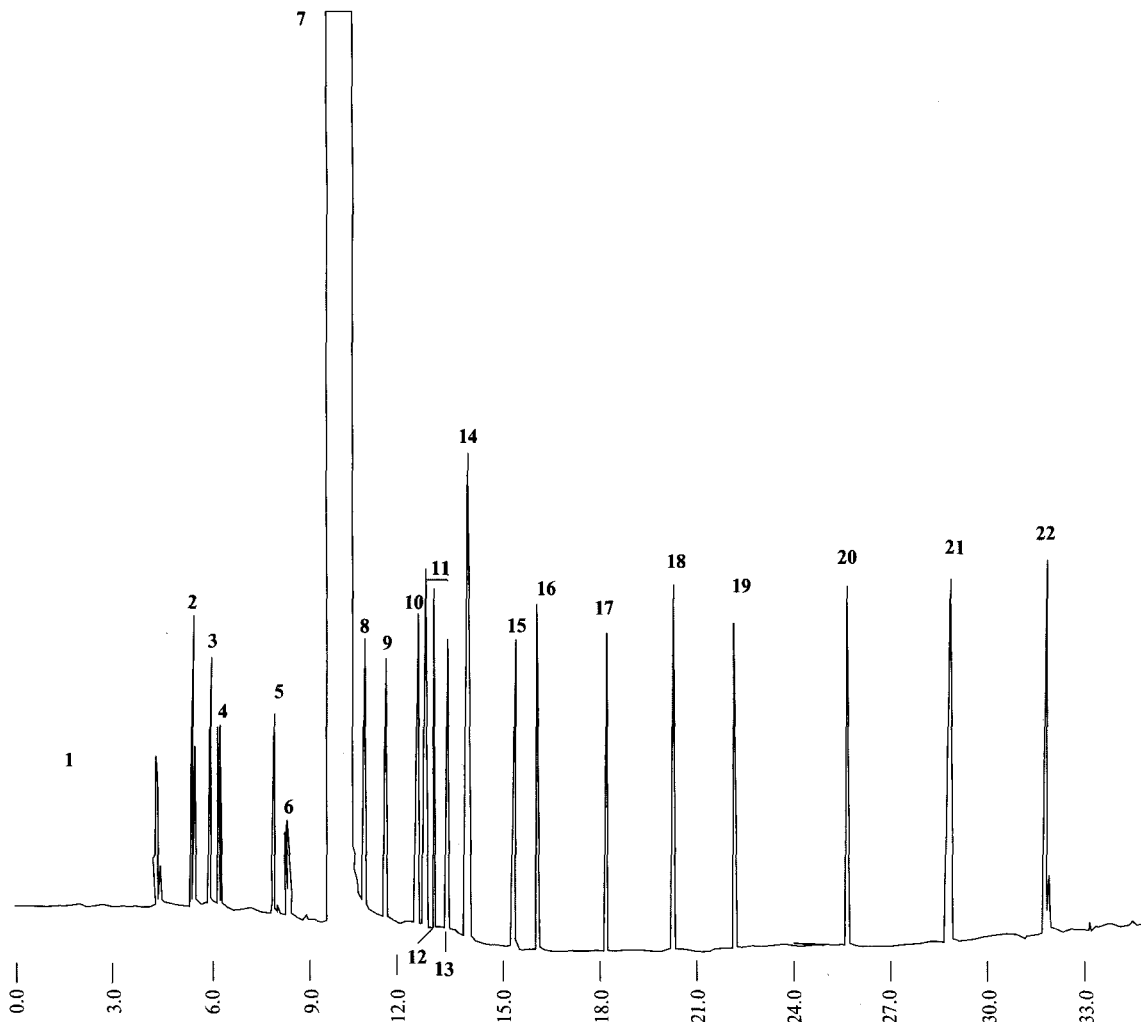


Рисунок 1318.-2. Летки домішки: типова хроматограма суміші етанолу і двадцяти однієї домішки

- |                         |   |                                   |              |
|-------------------------|---|-----------------------------------|--------------|
| 1. ацетальдегід         | 8. етилпропіонат                            | 13. бутан-2-ол                    | 19. пентанол |
| 2. пропіоновий альдегід | 9. пропілацетат                             | 14. пропанол                      | 20. гексанол |
| 3. ацетон               | 10. бензол                                  | 15. бутилацетат                   | 21. гептанол |
| 4. метилацетат          | 11. бутан-2-он (метил-етилкетон)            | 16. ізобутанол (2-метил-пропанол) | 22. октанол  |
| 5. етилацетат           | 12. 4-метилпентан-2-он (метилізобутилкетон) | 17. бутанол                       |              |
| 6. метанол              |   | 18. 4-метилпентан-2-ол            |              |
| 7. етанол               |   |                                   |              |

## Ефір для наркозу

ного розчину (а) і розчину порівняння (с) за формулою:

$$\frac{2V_E}{V_T - V_E},$$

де:

$V_E$  — площа піка бензолу на хроматограмі випробовуваного розчину (а),

$V_T$  — площа піка бензолу на хроматограмі розчину порівняння (с).

Вміст бензолу в субстанції не має перевищувати 0.0002 % (2 ppm) об/об.

На хроматограмі випробовуваного розчину (б) сума площ усіх піків, крім основного і піків метанолу, ацетальдегіду, пропіонового альдегіду та бензолу, не має перевищувати площу піка 4-метилпентан-2-олу (0.03 % (300 ppm) об/об). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.03 площі піка 4-метилпентан-2-олу на хроматограмі випробовуваного розчину (б) (0.0009 % (9 ppm) об/об).

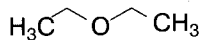
**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.0001 % (1 ppm). Сухий залишок, одержаний у випробуванні "Сухий залишок", розчиняють в 1 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують. 10 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.0002 % (2 ppm). 12.0 мл розчину, приготованого для випробування "Залізо", мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 10 мл еталонного розчину свинцю (2 ppm Рb) Р.

## ЕФІР ДЛЯ НАРКОЗУ

### Aether anaestheticus

#### ETHER, ANAESTHETIC



$C_4H_{10}O$

М.м. 74.1

Ефір для наркозу — діетиловий ефір, може містити підходящий нелеткий антиоксидант у відповідній концентрації.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина. Летка, дуже рухлива, дуже вогнебезпечна.

**Розчинність.** Розчинний у 15 частинах води Р, змішується з 96 % спиртом Р і жирними оліями.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Субстанція має витримувати випробування "Температурні межі перегонки", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.714 до 0.716.

**Температурні межі перегонки** (2.2.11). *Перегонку не проводять, якщо субстанція не витримує випробування "Пероксиди"*.

Від 34.0 °С до 35.0 °С. Випробування проводять, використовуючи підходящий нагрівальний пристрій і уникаючи прямого нагрівання колби вище рівня рідини.

**Кислотність.** До 20 мл 96 % спирту Р додають 0.25 мл розчину бромтимолового синього Р1 і краплями 0.02 М розчин натрію гідроксиду до блакитного забарвлення, яке є стійким протягом 30 с. До одержаного розчину додають 25 мл субстанції, струшують; блакитне забарвлення знову з'являється і зберігається протягом 30 с при додаванні краплями не більше 0.4 мл 0.02 М розчину натрію гідроксиду.

**Ацетон і альдегіди.** 10.0 мл субстанції поміщають у циліндр із притертою склянкою пробкою, додають 1 мл розчину калію тетраїодмеркурату лужного Р, струшують протягом 10 с і витримують протягом 5 хв у захищеному від світла місці; у нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція.

Якщо субстанція не витримує вимоги вищенаведеного випробування, після того як переконалися, що субстанція витримує випробування "Пероксиди", переганяють 40 мл субстанції до об'єму 5 мл. Дистилат збирають у приймач, який охолоджують у льодяній бані, та повторюють вищенаведене випробування із 10.0 мл дистилата.

**Пероксиди.** 8 мл розчину крохмалю з калію йодидом Р поміщають у пробірку із притертою склянкою пробкою місткістю 12 мл і діаметром близько 15 мм, заповнюють повністю субстанцією й інтенсивно перемішують. Одержану суміш відстоюють протягом 30 хв; розчин не має забарвлюватися.

**Нелеткий залишок.** *Випробування проводять, якщо субстанція витримує випробування "Пероксиди"*. 50 мл субстанції сушать насухо на водяній бані, і залишок сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (20 мг/л).

**Речовини зі стороннім запахом.** Диск фільтрувального паперу діаметром 80 мм змочують 5 мл субстанції і дають випаритися на повітрі; відразу після випаровування субстанції не має відчуватися сторонній запах.

**Вода (2.5.12).** Не більше 2 г/л. Визначення проводять із 20 мл субстанції напівмікрометодом.

### **ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі від 8 °С до 15 °С. Вміст

частково наповнених контейнерів може швидко зіпсуватися.

### **МАРКУВАННЯ**

Якщо необхідно, на етикетці зазначають назву і концентрацію доданого нелеткого антиоксиданта.

## 3

## ЗАЛІЗА СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ

## Ferrosi sulfas heptahydricus

## FERROUS SULPHATE HEPTAHYDRATE

FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O

М.м. 278.0

Заліза сульфат гептагідрат містить не менше 98.0 % і не більше 105.0 % FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок світло-зеленого кольору або голубувато-зелені кристали. Вивітрюється на повітрі.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у киплячій воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

(Заліза сульфат окиснюється на вологому повітрі, забарвлюючися у коричневий колір).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакцію (а) на залізо (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТІТУ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, додають 0.5 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**pH (2.2.3).** Від 3.0 до 4.0. 0.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 3.3 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10 мл і додають

5 мл кислоти азотної розведеної *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням суміші 10 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) *P* і 5 мл кислоти азотної розведеної *P*. У випробуванні використовують 0.15 мл розчину срібла нітрату *P2*.

**Заліза(III)-іони.** Не більше 0.5 %. 5.00 г субстанції поміщають у колбу із притертою скляною пробкою і розчиняють у суміші 10 мл кислоти хлористоводневої *P* і 100 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, додають 3 г калію йодиду *P*. Колбу закривають і витримують у темному місці протягом 5 хв. Йод, що вивільнився, титрують 0.1 *M* розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину крохмалю *P*, який додають наприкінці титрування.

Паралельно проводять контрольний дослід.

На титрування випробовуваного розчину має бути витрачено не більше 4.5 мл 0.1 *M* розчину натрію тіосульфату, із урахуванням кількості титранту, витраченого в контрольному досліді.

**Марганець.** Не більше 0.1 %. 1.0 г субстанції розчиняють у 40 мл води *P*, додають 10 мл кислоти азотної *P* і кип'ятять до виділення червоних парів. До одержаного розчину додають 0.5 г амонію персульфату *P* і кип'ятять протягом 10 хв. Потім рожеве забарвлення розчину знебарвлюють додаванням краплями розчину 50 г/л натрію сульфату *P* і кип'ятять до виділення сірки діоксиду. До одержаного розчину додають 10 мл води *P*, 5 мл кислоти фосфорної *P* і 0.5 г натрію перйодату *P*, кип'ятять протягом 1 хв і охолоджують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням 1.0 мл 0.02 *M* калію перманганату.

**Цинк.** Не більше 0.05 % (500 ppm). До 5 мл розчину A, приготованого у випробуванні "Важкі метали", додають 1 мл розчину калію фероціаніду *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 13 мл. Через 5 хв каламутність одержаної суміші має бути не інтенсивнішою за еталон, приготований аналогічно до випробовуваного розчину із використанням суміші 10 мл еталонного розчину цинку (10 ppm Zn) *P*, 2 мл кислоти хлористоводневої *P1* і 1 мл розчину калію фероціаніду *P*.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл кислоти хлористоводневої *P1*, додають 2 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P* і кип'ятять, поки об'єм розчину не зменшиться до 5 мл. Залишок охолоджу-



ють і доводять *кислотою хлористоводневою P1* до об'єму 20 мл. Одержаний розчин переносять у ділільну лійку і струшують протягом 3 хв із трьома порціями, по 20 мл кожна, метилізобутилкетону, насиченого кислотою хлористоводневою, приготованого шляхом струшування 100 мл свіжоперегнаного метилізобутилкетону *P* із 1 мл *кислоти хлористоводневої P1*. Після відстоювання водний шар зливають кип'ятять, випарюючи до половини об'єму, охолоджують і доводять *водою P* до об'єму 25 мл (розчин А). 10 мл розчину А нейтралізують *розчином аміаку розведеним P1* за червоним лакмусовим папером *P* і доводять об'єм розчину *водою P* до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.5 г *натрію гідрокарбонату P* розчиняють у суміші 150 мл *води P* і 10 мл *кислоти сірчаної P*. Після припи-

нення бурхливого виділення бульбашок до розчину додають 0.500 г субстанції і розчиняють, обережно струшуючи. До одержаного розчину додають 0.1 мл *фероїну P* і титрують *0.1 M розчином амонію церію нітрату* до зникнення червоного забарвлення.

1 мл *0.1 M розчину амонію церію нітрату* відповідає 27.80 мг  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

N

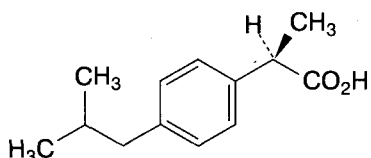
**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0003 % (3 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен. Еталон готують із використанням 3 мл *еталонного розчину арсену (1 ppm As) P* і 22 мл *води P*.

## I

## ІБУПРОФЕН

## Ibuprofenum

## IBUPROFEN



і енантіомер

 $C_{13}H_{18}O_2$ 

М.м. 206.3

Ібупрофен містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % (2*RS*)-2-[4-метилпропіл]феніл]пропанової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в ацетоні *P*, метанолі *P* і метиленхлориді *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, C.**

Друга ідентифікація: **A, B, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 75 °С до 78 °С.

**B.** 50.0 мг субстанції розчиняють у розчині 4 г/л натрію гідроксиду *P* і доводять об'єм розчину тим самим лужним розчином до 100.0 мл. Використовують спектрофотометр із шириною щілини 1.0 нм і швидкістю сканування не більше 50 нм/хв. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 240 нм до 300 нм повинен мати плече за довжини хвилі 258 нм і два максимуми за довжин хвиль 264 нм і 272 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 264 нм до оптичної густини на плечі за довжини хвилі 258 нм має бути від 1.20 до 1.30. Відношення оптичної густини в максимумі за

довжини хвилі 272 нм до оптичної густини на плечі за довжини хвилі 258 нм має бути від 1.00 до 1.10.

**C.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ ібупрофену.

**D.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *P*.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 50 мг ФСЗ ібупрофену розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (25 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (25 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова безводна *P* - етилацетат *P* - гексан *P* (5:24:71). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі 120 °С протягом 30 хв. Пластинку злегка обприскують розчином 10 г/л калію перманганату *P* у кислоті сірчаній розведеної *P* і нагрівають при температурі 120 °С протягом 20 хв. Одержану хроматограму переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кут оптичного обертання (2.2.7).** Від -0.05 ° до +0.05 ° 0.50 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у 2 мл *ацетонітрилу Р* і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 20 мг **ФСЗ ібупрофену** розчиняють у 2 мл *ацетонітрилу Р*, додають 1.0 мл розчину 0.06 г/л **ФСЗ домішки В ібупрофену в ацетонітрилі Р** і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.15 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза А: *кислота фосфорна Р - ацетонітрил Р - вода Р (0.5:340:600)*, після урівноваження доводять об'єм розчину *водою Р* до 1000 мл;
- рухома фаза В: *ацетонітрил Р*;
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 214 нм.

Використовують таку програму градієнта:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома 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 урівноважують рухомою фазою А протягом близько 45 хв.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо відношення  $H_p$  до  $H_v$  становить не менше 1.5, де  $H_p$  — висота піка домішки В ібупрофену над базовою лінією,  $H_v$  — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між даним піком і піком ібупрофену. Якщо необхідно, регулюють вміст ацетонітрилу в рухомій фазі А.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (а).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки В ібупрофену не має перевищувати площу піка домішки В ібупрофену на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.3 %); площа будь-якого піка, крім основного і піка домішки В ібупрофену, не має перевищувати 0.3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %), сума площ усіх цих піків не має перевищувати 0.7 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.7 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**Домішка F.** Не більше 0.1 %. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи метод внутрішньої нормалізації.

**Метиліруючий розчин.** 1 мл *N,N*-диметилформаміду диметилацетату Р і 1 мл піридину Р доводять *етилацетатом Р* до об'єму 10 мл.

**Випробовуваний розчин.** Близько 50.0 мг субстанції помішають у посудину, що герметично закупорюється, розчиняють у 1.0 мл *етилацетату Р* і додають 1 мл метиліруючого розчину. Посудину герметично закривають і нагрівають у термостаті при температурі 100 °С протягом 20 хв. Після охолодження розчинники упарюють при кімнатній температурі під струмом азоту. Одержаний залишок розчиняють у 5 мл *етилацетату Р*.

**Розчин порівняння (а).** 0.5 мг **ФСЗ домішки F ібупрофену** розчиняють в *етилацетаті Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** Близько 50.0 мг **ФСЗ ібупрофену** помішають у посудину, що герметично закупорюється, розчиняють у 1.0 мл розчину порівняння (а) і додають 1 мл метиліруючого розчину. Посудину герметично закривають і нагрівають у термостаті при температурі 100 °С протягом 20 хв. Після охолодження розчинники упарюють при кімнатній температурі під струмом азоту. Одержаний залишок розчиняють у 5 мл *етилацетату Р*.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 25 м x 0.53 мм, покрита шаром *макроголу 20 000 Р* завтовшки 2 мкм;
- температура колонки 150 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 200 °С і 250 °С, відповідно;
- газ-носії *гелій для хроматографії Р*;
- швидкість газу-носія 5.0 мл/хв.

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (б) і 1 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування має бути у 2 рази більше часу утримування ібупрофену.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносний час утримування піка домішки F ібупрофену до піка ібупрофену, час утримування якого близько 17 хв, становить близько 1.5.

**Важкі метали (2.4.8, метод В).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb), одержаного шляхом розведення *еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) Р метанолом Р*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі над *фосфору(V) оксидом Р*.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.450 г субстанції розчиняють у 50 мл *метанолу Р* і титрують 0.1 М розчином *натрію гідроксиду* до червоного забарвлення, використовуючи як індикатор 0.4 мл розчину *фенолфталеїну Р1*.

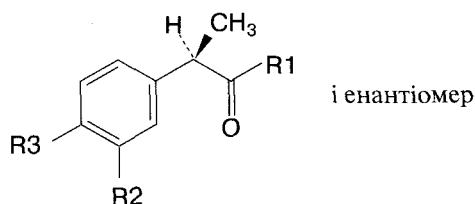
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 20.63 мг  $C_{13}H_{18}O_2$ .

## ДОМІШКИ

Домішки, що кваліфікуються: А, В, С, D, Е.

Інші домішки, що визначаються: F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.

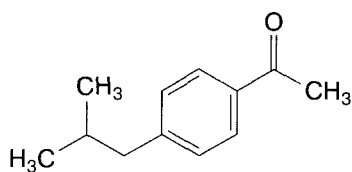


A. R1 = OH, R2 =  $CH_2-CH(CH_3)_2$ , R3 = H : (2*RS*)-2-[3-(2-метилпропіл)феніл]пропанова кислота,

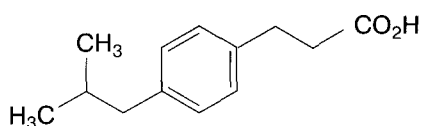
B. R1 = OH, R2 = H, R3 =  $[CH_2]_3-CH_3$  : (2*RS*)-2-(4-бутилфеніл)пропанова кислота,

C. R1 =  $NH_2$ , R2 = H, R3 =  $CH_2-CH(CH_3)_2$  : (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропіл)феніл]пропанамід,

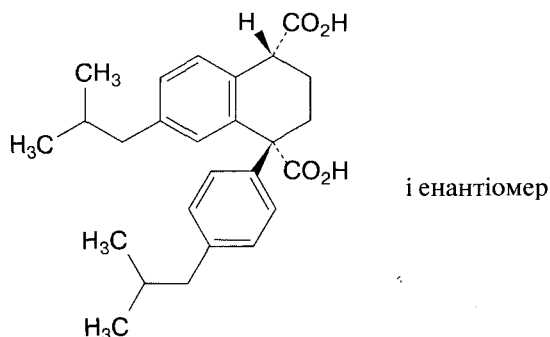
D. R1 = OH, R2 = H, R3 =  $CH_3$  : (2*RS*)-2-(4-метилфеніл)пропанова кислота,



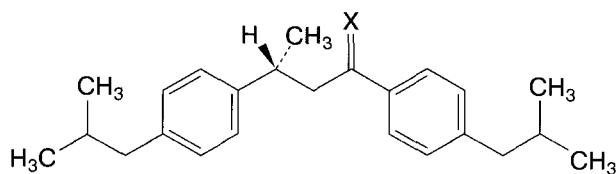
E. 1-[4-(2-метилпропіл)феніл]етанон,



F. 3-[4-(2-метилпропіл)феніл]пропанова кислота,



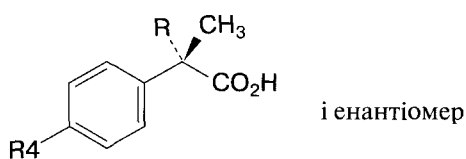
G. *цис*-7-(2-метилпропіл)-1-[4-(2-метилпропіл)феніл]-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1,4-дикарбонова кислота,



і енантіомер

H. X = O : (3*RS*)-1,3-біс[4-(2-метилпропіл)феніл]бутан-1-он,

I. X =  $H_2$  : (3*RS*)-1,3-біс[4-(2-метилпропіл)феніл]бутан,



J. R = H, R4 =  $CO-CH(CH_3)_2$  : (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропаноїл)феніл]пропанова кислота,

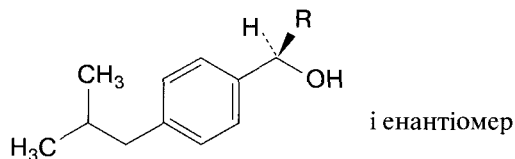
K. R = H, R4 = CHO : (2*RS*)-2-(4-формілфеніл)пропанова кислота,

L. R = H, R4 =  $CHOH-CH(CH_3)_2$  : 2-[4-(1-гідрокси-2-метилпропіл)феніл]пропанова кислота,

M. R = OH, R4 =  $CH_2-CH(CH_3)_2$  : (2*RS*)-2-гідрокси-2-[4-(2-метилпропіл)феніл]пропанова кислота,

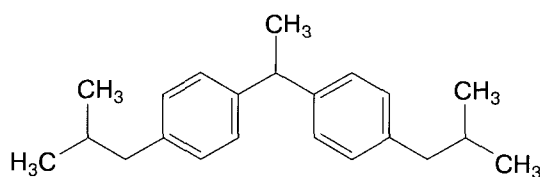
N. R = H, R4 =  $C_2H_5$  : (2*RS*)-2-(4-етилфеніл)пропанова кислота,

O. R = H, R4 =  $CH(CH_3)-C_2H_5$  : 2-[4-(1-метилпропіл)феніл]пропанова кислота,



P. R =  $CH_3$  : (2*RS*)-2-[4-(2-метилпропіл)феніл]пропан-1-ол,

Q. R = H : 2-[4-(2-метилпропіл)феніл]етанол,



R. 1,1-біс[4-(2-метилпропіл)феніл]етан.

## Й

## ЙОД

## Iodum

## IODINE

I<sub>2</sub>

М.м. 253.8

Йод містить не менше 99.5 % і не більше 100.5 % I.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Крихкі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, розчинний у 96 % спирті *P*, мало розчинний у гліцерині *P*, дуже легко розчинний у концентрованих розчинах йодидів.

(Повільно звітряється при кімнатній температурі).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Нагрівають декілька пластинок або кристалів у пробірці; виділяється фіолетова пара й утворюється синьо-чорний кристалічний сублімат.

**B.** До насиченого розчину субстанції додають розчин крохмалю *P*; з'являється сине забарвлення. Одержаний розчин нагрівають до знебарвлення. Забарвлення знову з'являється при охолодженні.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 3.0 г субстанції розтирають із 20 мл води *P*, фільтрують, фільтр промивають водою *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 30 мл. До одержаного розчину додають 1 г цинку порошку *P*; розчин знебарвлюється. Одержаний розчин фільтрують, фільтр промивають водою *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 40 мл.

**Броміди та хлориди.** Не більше 0,025 % (250 ppm). До 10 мл розчину *S* додають 3 мл розчину аміаку *P* і 6 мл розчину срібла нітрату *P2*. Одержаний розчин фільтрують, промивають фільтр водою *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. До 10 мл одержаного розчину додають 1.5 мл кислоти

азотної *P* і витримують протягом 1 хв. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона, приготованого одночасно із випробовуваним розчином із 10.75 мл води *P*, 0.25 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої, 0.2 мл кислоти азотної розведеної *P* і 0.3 мл розчину срібла нітрату *P2*.

**Сухий залишок.** 1.00 г субстанції нагрівають у фарфоровій чашці на водяній бані до повного випаровування йоду, потім сушать при температурі від 100 °C до 105 °C. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (0.1 %).

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції поміщають у колбу, що містить 1 г калію йодиду *P* і 2 мл води *P*, додають 1 мл кислоти оцтової розведеної *P*. Після розчинення до одержаного розчину додають 50 мл води *P* і титрують 0.1 *M* розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор розчин крохмалю *P*.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію тіосульфату відповідає 12.69 мг I.

N

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1 г тонко здрібненої субстанції розчиняють у 25 мл розчину 100 г/л натрію тіосульфату *P*. Одержаний розчин має бути прозорим у порівнянні з розчином 100 г/л натрію тіосульфату *P*.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним у порівнянні з розчином 100 г/л натрію тіосульфату *P*.

## К

## КАЛІЮ АЦЕТАТ

## Kalii acetat

## POTASSIUM ACETATE



М.м. 98.1

Калію ацетат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 %  $C_2H_3KO_2$ , у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розпливається на повітрі.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакцію (а) на ацетати (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакцію (а) на калій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 7.5 до 9.0. 1.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Речовини, що відновлюють.** 10 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 100 мл. До одержаного розчину додають 5 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 0.5 мл розчину 0.32 г/л калію перманганату *P*. Розчин перемішують і обережно кип'ятять протягом 5 хв; розчин має зберегти рожеве забарвлення.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 2.5 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 7.5 мл розчину S доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.0001 % (1 ppm).

2.0 г субстанції розчиняють у 50 мл води *P* і додають 5 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 1 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) *P*, 5 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 *P* і 49 мл води *P*. Як холостий розчин використовують суміш 5 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 *P* і 50 мл води *P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0004 % (4 ppm). 5.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) *P*.

**Натрій.** Не більше 0.5 %. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями еталонного розчину натрію (200 ppm Na) *P* водою *P*.

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 589 нм.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 3.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

80.0 мг субстанції розчиняють у 20 мл *кислоти оцтової безводної Р* і титрують *0.1 М розчином кислоти хлорної*, використовуючи як індикатор *0.2 мл розчину нафтолбензеїну Р*.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл *0.1 М розчину кислоти хлорної* відповідає 9.81 мг  $C_2H_3KO_2$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері.

**N**

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 2 мл розчину S мають витримувати випробування на кальцій. Еталон готують із використанням 6 мл *еталонного розчину кальцію (10 ppm Ca) Р* і 9 мл *води дистильованої Р*.

**КАЛІЮ БРОМІД****Kalii bromidum****POTASSIUM BROMIDE****KBr****М.м. 119.0**

Калію бромід містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % KBr, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді Р* і *гліцерині Р*, мало розчинний у *96 % спирті Р*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**A.** Субстанція дає реакцію (а) на броміди (2.3.1).

**B.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на калій (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у *воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р*, приготованій із *води дистильованої Р*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього Р1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої* або *0.01 М розчину натрію гідроксиду*.

**Бромати.** До 10 мл розчину S додають 1 мл *розчину крохмалю Р*, 0.1 мл розчину 100 г/л *калію йодиду Р* і 0.25 мл *0.5 М розчину кислоти сірчаної*. Одержаний розчин витримують протягом 5 хв у захищеному від світла місці; не має з'являтися синє або фіолетове забарвлення.

**Хлориди.** Не більше 0.6 %. 1.000 г субстанції розчиняють у 20 мл *кислоти азотної розведеної Р* у конічній колбі, додають 5 мл *розчину водню пероксиду концентрованого Р* і нагрівають на водяній бані до знебарвлення розчину. Стінки колби обполіскують невеликою кількістю *води Р* і колбу нагрівають на водяній бані протягом 15 хв. Охолоджують і доводять об'єм розчину *водою Р* до 50 мл. До одержаного розчину додають 5.0 мл *0.1 М розчину срібла нітрату* і 1 мл *дибутилфталату Р*, струшують і титрують *0.1 М розчином амонію тіоціанату*, використовуючи як індикатор 5 мл *розчину заліза(III) амонію сульфату Р2*. На титрування може бути витрачено не більше 1.7 мл *0.1 М розчину срібла нітрату*. Об'єм витраченого *0.1 М розчину срібла нітрату* використовують у розрахунках у розділі "Кількісне визначення". Паралельно проводять контрольний дослід.

**Йодиди.** До 5 мл розчину S додають 0.15 мл *розчину заліза(III) хлориду Р1*, 2 мл *метиленхлориду Р*, струшують і залишають до розшарування; нижній шар має бути безбарвним (2.2.2, метод I).

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою Р* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужноземельні метали (2.4.7).** Не більше 0.02 % (200 ppm), у перерахунку на Ca. 10.0 г субстанції мають витримувати випробування на магній і лужноземельні метали. Об'єм *0.01 М розчину натрію едетату* не має перевищувати 5.0 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.000 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 50 мл води *P*, 5 мл кислоти азотної розведеної *P*, 25.0 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату і 2 мл дибутилфталату *P*. Одержаний розчин струшують і титрують 0.1 *M* розчином амонію тіоціанату, використовуючи як індикатор 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2*, інтенсивно струшуючи до кінцевої точки титрування.

1 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату відповідає 11.90 мг **KBr**.

Вміст **KBr**, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$a - 3.357b,$$

де:

*a* — вміст **KBr** і **KCl**, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на **KBr**,

*b* — вміст **Cl**, одержаний у випробуванні "Хлориди", у відсотках.

**N**

**Арсен** (2.4.2, метод *A*). Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину *S* мають витримувати випробування на арсен.

**Барій**. До 5 мл розчину *S* додають 5 мл води дистильованої *P* і 1 мл кислоти сірчаної розведеної *P*. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 5 мл розчину *S* і 6 мл води дистильованої *P*.

Випробування "Хлориди" рекомендується проводити за наведеною нижче методикою.

**Хлориди**. Не більше 0.6 %. 1.000 г субстанції розчиняють у 20 мл кислоти азотної розведеної *P* у конічній колбі, додають 5 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P* і колбу нагрівають на водяній бані до знебарвлення розчину. Стінки колби обполіскують невеликою кількістю води *P* і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв. Охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 50 мл. До одержаного розчину додають 5.0 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату і 1 мл дибутилфталату *P*, струшують і титрують 0.1 *M* розчином амонію тіоціанату, використовуючи як індикатор 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2*. На титрування може бути витрачено не більше 1.7 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату.

1 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату відповідає 3.545 мг **Cl**.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст **Cl**, у відсотках, одержаний у даному випробуванні, використовують у розрахунках у розділі "Кількісне визначення".

## КАЛІЮ ГІДРОКСИД

## Kalii hydroxidum

## POTASSIUM HYDROXIDE

## KOH

М.м. 56.11

Калію гідроксид містить не менше 85.0 % і не більше 100.5 % суми лугів, у перерахунку на **KOH**.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Тверда кристалічна маса білого кольору у вигляді паличок, пластинок або безформних шматочків. Розпливається на повітрі. Гігроскопічна. Поглинає вуглецю діоксид повітря.

**Розчинність**. Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A**. 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P* (одержаний розчин використовують також у випробуванні **B** розділу "Ідентифікація"). 1 мл розчину доводять водою *P* до об'єму 100 мл. рН (2.2.3) одержаного розчину має бути не менше 10.5.

**B**. 1 мл вихідного розчину, приготовленого у випробуванні **A**, дає реакцію (b) на калій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S1**. 2.5 г субстанції розчиняють в 10 мл води *P*. До одержаного розчину обережно, при охолодженні, додають 2 мл кислоти азотної *P* і доводять об'єм розчину кислотою азотною розведеною *P* до 25 мл.

**Розчин S2**. 10 г субстанції розчиняють у 15 мл води дистильованої *P*. До одержаного розчину обережно, при охолодженні, додають 12 мл кислоти хлористоводневої *P* і доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою розведеною *P* до 50 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). 5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод *II*). Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Карбонати**. Не більше 2.0 %, у перерахунку на  $K_2CO_3$ . Випробування проводять, як зазначено в розділі "Кількісне визначення".



**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 10 мл розчину S1 доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Фосфати (2.4.11).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S1 доводять водою P до об'єму 100 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на фосфати.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 15 мл розчину S2 мають витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для гемодіалізу, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

20 г субстанції розчиняють у 100 мл води P і додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P і 98 мл води P. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P і 100 мл води P.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 5 мл розчину S2 доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Натрій.** Не більше 1.0 %. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод II).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у 50 мл води P, додають 5 мл кислоти сірчаної P і доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 10.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями еталонного розчину натрію (200 ppm Na) P водою P.

Величину поглинання одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 589 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим натрієвим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S2 доводять водою P до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.000 г субстанції розчиняють у 25 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P. До одержаного розчину додають 25 мл свіжоприготованого розчину барію хлориду P1 і 0.3 мл розчину фенолфталеїну P. Додають повільно, при перемішуванні, 25.0 мл 1 M розчину кислоти хлористоводневої і продовжують титрування 1 M розчином кислоти хлористоводневої до знебарвлення рожевого забарвлення.

Потім додають 0.3 мл розчину бромфенолового синього P і продовжують титрування 1 M розчином кислоти хлористоводневої до переходу забарвлення від фіолетово-синього до жовтого.

1 мл 1 M розчину кислоти хлористоводневої, витраченого у другій частині титрування, відповідає 69.11 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

1 мл 1 M розчину кислоти хлористоводневої, витраченого від початку до кінця титрування, відповідає 56.11 мг суми лугів, у перерахунку на КОН.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному неметалевому контейнері.

#### МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:  
— субстанція придатна для виробництва розчинів для гемодіалізу.

## КАЛІЮ ДИГІДРОФОСФАТ

### Kalii dihydrogenophosphas

#### POTASSIUM DIHYDROGEN PHOSPHATE

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

М.м. 136.1

Калію дигідрофосфат містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", повинен мати слабкокислої реакцію (2.2.4).

**В.** Розчин S дає реакцію (b) на фосфати (2.3.1).

**С.** 0.5 мл розчину S дають реакцію (b) на калій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, приготованій із води дистильо-

ваної *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 4.2 до 4.5. До 5 мл розчину *S* додають 5 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*.

**Речовини, що відновлюють.** До 5 мл розчину *S* додають 5 мл кислоти сірчаної розведеної *P*, 0.25 мл 0.02 *M* розчину калію перманганату і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв; розчин має залишатися слабо-рожевим.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). До 2.5 мл розчину *S* додають 15 мл води *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.03 % (300 ppm). До 5 мл розчину *S* додають 0.5 мл кислоти хлористоводневої *P* і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину *S* мають витримувати випробування на залізо.

**Натрій.** Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями розчину, приготованого таким чином: 0.5084 г натрію хлориду *P*, попередньо висушеного при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год, розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл (200 мкг/мл Na).

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 589 нм.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 2.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 125 °C до 130 °C.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції розчиняють у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і титрують вільним від карбонатів

1 *M* розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20).

1 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 0.1361 г  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ .

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

# КАЛІЮ ЙОДИД

## Kalii iodidum

### POTASSIUM IODIDE

КІ

М.м. 166.0

Калію йодид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % КІ, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у гліцерині *P*, розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин *S*, приготований як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на йодиди (2.3.1).

**В.** Розчин *S* дає реакції на калій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Лужність.** До 12.5 мл розчину *S* додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *P1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Йодати.** До 10 мл розчину S додають 0.25 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, P, 0.2 мл кислоти сірчаної розведеної P і витримують протягом 2 хв у захищеному від світла місці; не має з'являтися синє забарвлення.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). 10 мл розчину S доводять водою дистильованою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Тіосульфати.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину крохмалю P і 0.1 мл 0.005 M розчину йоду; з'являється синє забарвлення.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.500 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 40 мл кислоти хлористоводневої P і титрують 0.05 M розчином калію йодату до переходу забарвлення від червоного до жовтого. Потім додають 5 мл хлороформу P і продовжують титрування, інтенсивно перемішуючи, до знебарвлення хлороформного шару.

1 мл 0.05 M розчину калію йодату відповідає 16.60 мг КІ.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл, додають 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і 1 мл розчину 160 г/л кислоти сірчаної P; розчин має залишатися прозорим протягом 15 хв.

**Ціаніди.** До 5 мл розчину S додають 0.25 мл свіжоприготованого розчину 3 г заліза(II) сульфату P у суміші 3 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P і 3 мл розчину 160 г/л кислоти сірчаної P. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину 30 г/л заліза(III) хлориду P, 1 мл

розчину 100 г/л натрію гідроксиду P, злегка нагрівають; розчин після підкислення кислотою хлористоводневою P1 не має забарвлюватися у синій колір.

**Нітрати.** До 1 г субстанції додають 5 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду P, 0.5 г цинку P, 0.5 г заліза P і нагрівають. Вологий червоний лакмусовий папір P у парах рідини не має забарвлюватися у синій колір.

## КАЛІЮ ПЕРМАНГАНАТ

### Kalii permanganas

#### POTASSIUM PERMANGANATE

KMnO<sub>4</sub>

М.м. 158.0

Калію перманганат містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % KMnO<sub>4</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Гранульований порошок темно-фіолетового або коричнево-чорного кольору або кристали темно-фіолетового або майже чорного кольору, звичайно з металевим блиском.

**Розчинність.** Розчинний у холодній воді P, легко розчинний у киплячій воді P.

(Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Близько 50 мг субстанції розчиняють у 5 мл води P і додають 1 мл 96 % спирту P і 0.3 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P; з'являється зелене забарвлення. Одержаний розчин нагрівають до кипіння; утворюється темно-коричневий осад.

**В.** Суміш, одержану у випробуванні А, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на калій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.75 г субстанції розчиняють у 25 мл води дистильованої P, додають 3 мл 96 % спирту P і кип'ячать протягом від 2 хв до 3 хв. Одержаний розчин охолоджують, доводять об'єм розчину водою дистильованою P до 30 мл і фільтрують.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Речовини, нерозчинні у воді.** 0.5 г субстанції розчиняють у 50 мл води P і нагрівають до кипіння. Розчин

фільтрують крізь скляний фільтр (16). Фільтр промивають водою Р до знебарвлення фільтрату і збирають залишок на фільтрі. Маса залишку, висушеного при температурі від 100 °С до 105 °С, не має перевищувати 5 мг (1.0 %).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 10 мл розчину S доводять водою Р до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.05 % (500 ppm). 12 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 20 мл води Р, 1 г калію йодиду Р і 10 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р. Йод, що виділився, титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю Р.

1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 3.160 мг  $\text{KMnO}_4$ .

N

При взаємодії з деякими органічними речовинами або речовинами, що легко окиснюються, може статися вибух.

## КАЛІЮ ХЛОРИД

### Kalii chloridum

#### POTASSIUM CHLORIDE

КСІ М.м. 74.6

Калію хлорид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % КСІ, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р, практично не розчинний в етанолі Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

**B.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на калій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р, приготованій із води дистильованої Р, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 50 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього Р1; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 М розчину натрію гідроксиду.

**Броміди.** Не більше 0.1 %. 1.0 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 50 мл. До 5.0 мл одержаного розчину додають 2.0 мл розчину фенолового червоного Р2, 1.0 мл розчину хлораміну Р1 і відразу перемішують. Точно через 2 хв додають 0.15 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату, перемішують і доводять водою Р до об'єму 10.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 590 нм, не має перевищувати оптичну густину еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням 5 мл розчину 3.0 мг/л калію броміду Р. Як компенсаційний розчин використовують воду Р.

**Йодиди.** 5 г субстанції зволожують, додаючи краплями свіжоприготовану суміш 0.15 мл розчину натрію нітриту Р, 2 мл 0.5 М розчину кислоти сірчаної Р, 25 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, Р і 25 мл води Р. Одержаний розчин через 5 хв переглядають при денному світлі; не має з'являтися сине забарвлення.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 5 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Барій.** До 5 мл розчину S додають 5 мл води дистильованої Р і 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 5 мл розчину S і 6 мл води дистильованої Р.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001% (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужноземельні метали (2.4.7).** Не більше 0.02 % (200 ppm), у перерахунку на Са. 10.0 г субстанції

мають витримувати випробування на магній і лужно-земельні метали. Об'єм витраченого 0.01 M розчину натрію едетату не має перевищувати 5.0 мл.

**Натрій.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування або розчинів для гемодіалізу, вона має витримувати випробування на натрій. Не більше 0.1 %. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеними розчину, приготованого таким чином: 0.5084 г натрію хлориду P, попередньо висушеного при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год, розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл (200 мкг/мл Na).

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 589 нм.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для гемодіалізу, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.0001 % (1 ppm).

4 г субстанції розчиняють у 100 мл води P і додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P і 98 мл води P. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 P і 100 мл води P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.300 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 50 мл води P, 5 мл кислоти азотної розведеної P, 25.0 мл 0.1 M розчину срібла нітрату і 2 мл дибутилфталату P. Одержаний розчин струшують і титрують 0.1 M розчином амонію тіоціанату, використовуючи як індикатор 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату P2, інтенсивно струшуючи до кінцевої точки титрування.

1 мл 0.1 M розчину срібла нітрату відповідає 7.46 мг КСІ.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

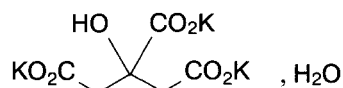
- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування;
- субстанція придатна для виробництва розчинів для гемодіалізу.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

## КАЛІЮ ЦИТРАТ

### Kalii citras

#### POTASSIUM CITRATE



$\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7, \text{H}_2\text{O}$

М.м. 324.4

Калію цитрат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % трикалію 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбонату, у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Гранульований порошок білого кольору або безбарвні кристали. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** До 1 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 4 мл води P. Одержаний розчин дає реакцію на цитрати (2.3.1).

**B.** 0.5 мл розчину S дають реакцію (b) на калій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, приготованій із води дистильованої P, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої або 0.1 M розчину натрію гідроксиду.

**Речовини, що легко обвуглюються.** До 0.20 г здрібненої субстанції додають 10 мл *кислоти сірчаної Р*, нагрівають у водяній бані при температурі  $(90 \pm 1)$  °С протягом 60 хв і швидко охолоджують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_2$  або  $GY_2$  (2.2.2, метод II).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 10 мл розчину S доводять *водою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Оксалати.** Не більше 0.03 % (300 ppm). 0.50 г субстанції розчиняють у 4 мл *води Р*, додають 3 мл *кислоти хлористоводневої Р*, 1 г *цинку Р* гранульованого і нагрівають на водяній бані протягом 1 хв. Витримують протягом 2 хв, рідину зливають у пробірку, що містить 0.25 мл розчину 10 г/л *фенілгідразину гідрохлориду Р* і нагрівають до кипіння. Швидко охолоджують, поміщають у мірний циліндр, додають рівний об'єм *кислоти хлористоводневої Р* і 0.25 мл *розчину калію фериціаніду Р*, збовтують і витримують протягом 30 хв. Рожеве забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробовуванням розчином із використанням 4 мл розчину 0.05 г/л *кислоти щавлевої Р*.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). До 10 мл розчину S додають 2 мл *кислоти хлористоводневої Р1* і доводять об'єм розчину *водою дистильованою Р* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

**Натрій.** Не більше 0.3 %. Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод II).

**Випробовуваний розчин.** До 10 мл розчину S додають 1 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і доводять об'єм розчину *водою дистильованою Р* до 100 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідним розведенням розчину (1 мг/мл Na) *натрію хлориду Р водою дистильованою Р*.

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 589 нм.

**Вода (2.5.12).** Від 4.0 % до 7.0 %. Визначення проводять із 0.500 г субстанції напівмікрометодом. Після додавання субстанції перед титруванням суміш перемішують протягом 15 хв.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 20 мл *кислоти оцтової безводної Р*, нагріваючи до температури близько 50 °С. Одержаний розчин витримують до охолодження і титрують 0.1 М *розчином кислоти хлорної* до зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину нафтолбензеїну Р*.

1 мл 0.1 М *розчину кислоти хлорної* відповідає 10.21 мг  $C_6H_5K_3O_7$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## КАЛЬЦІУ КАРБОНАТ

### Calcii carbonas

#### CALCIUM CARBONATE

$CaCO_3$

М.м. 100.1

Кальцію карбонат містить не менше 98.5 % і не більше 100.5 %  $CaCO_3$ , у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді Р*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**В.** 0.2 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дають реакції на кальцій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 80 мл *кислоти оцтової розведеної Р*. Після припинення виділення бульбашок газу розчин кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують, доводять об'єм *кислотою оцтовою розведеною Р* до 100 мл і, якщо необхідно, фільтрують крізь скляний фільтр.

**Речовини, нерозчинні в кислоті оцтової.** Осад, одержаний при приготуванні розчину S, промивають чотирма порціями, по 5 мл кожна, *гарячої води Р* і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг (0.2 %).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.033 % (330 ppm). 3 мл розчину S доводять *водою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.25 %. 1.2 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0004 % (4 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** До 10 мл розчину S додають 10 мл розчину кальцію сульфату P. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину S і 10 мл води дистильованої P.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 50 мг субстанції розчиняють у 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і доводять об'єм розчину водою P до 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужні метали.** Не більше 1.5 %. 1.0 г субстанції розчиняють у 12 мл кислоти хлористоводневої розведеної P, кип'ятять протягом близько 2 хв і додають 20 мл води P, 1 г амонію хлориду P, 0.1 мл розчину метилового червоного P. До одержаного розчину додають розчин аміаку розведений P1 до переходу забарвлення індикатора і ще 2 мл надлишку, нагрівають до кипіння і в киплячий розчин додають 50 мл гарячого розчину амонію оксалату P. Витримують протягом 4 год, доводять об'єм розчину водою P до 100 мл і фільтрують крізь підходящий фільтр. До 50 мл фільтрату додають 0.25 мл кислоти сірчаної P, випарюють насухо на водяній бані та спалюють до постійної маси при температурі 600 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 7.5 мг.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 2.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 200 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

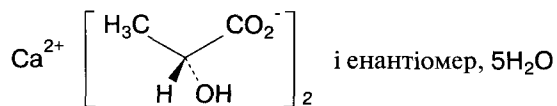
0.150 г субстанції розчиняють у суміші 3 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і 20 мл води P, кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину водою P до 50 мл. Визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едтату відповідає 10.01 мг CaCO<sub>3</sub>.

## КАЛЬЦІЮ ЛАКТАТ ПЕНТАГІДРАТ

### Calcii lactas pentahydricus

#### CALCIUM LACTATE PENTAHYDRATE



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>CaO<sub>6</sub>·~5H<sub>2</sub>O      М.м. 218.2 (безводна речовина)

Кальцію лактат пентагідрат містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 % кальцію біс(2-гідроксипропаноату) або суміші кальцію (R)-, (S)- і (RS)-2-гідроксипропіонатів, у перерахунку на суху речовину. Субстанція містить не менше 22.0 % і не більше 27.0 % води, визначеної втратою в масі при висушуванні.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний або гранульований порошок білого або майже білого кольору. Злегка вивітрюється.

**Розчинність.** Розчинний у воді P, легко розчинний у киплячій воді P, дуже мало розчинний у 96 % спирті P.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має витримувати вимоги випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Субстанція дає реакцію на лактати (2.3.1).

**С.** Субстанція дає реакцію (b) на кальцій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції нагріваючи розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, охолоджують і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S за ступенем каламутності не має перевищувати еталон ІІ.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод ІІ).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P і 0.5 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 2.0 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду.

**Леткі жирні кислоти.** 0.5 г субстанції перемішують із 1 мл кислоти фосфорної P у колбі місткістю 100 мл із

## КАЛЬЦІЮ ХЛОРИД ГЕКСАГІДРАТ

## Calcii chloridum hexahydricum

## CALCIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

CaCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O

М.м. 219.1

Кальцію хлорид гексагідрат містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 % CaCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

(Замерзає при температурі близько 29 °С).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Розчин *S*, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакції на кальцій (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 15.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>6</sub>.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл свіжоприготовованого розчину *S* додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*. Якщо розчин забарвлюється в червоний колір, розчин знебарвлюється при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої *P*. Якщо розчин безбарвний, червоне забарвлення з'являється при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній.** До 10 мл розчину *S* додають 2 мл розчину амонію хлориду *P*, 1 мл розчину аміаку розведеного *PI* і

притертою скляною пробкою. Колбу закривають і обережно нагрівають при температурі 50 °С протягом 10 хв; відразу після відкривання колби не має відчуватися неприємний запах, подібний до запаху нижчих жирних кислот.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.04 % (400 ppm). 7.5 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Барій.** До 10 мл розчину *S* додають 1 мл розчину кальцію сульфату *P*. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину *S* і 1 мл води дистильованої *P*.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 4 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній і солі лужних металів.** Не більше 1 %. До 20 мл розчину *S* додають 20 мл води *P*, 2 г амонію хлориду *P*, 2 мл розчину аміаку розведеного *PI*. Одержаний розчин нагрівають до кипіння і в киплячий розчин додають 40 мл гарячого розчину амонію оксалату *P*. Витримують протягом 4 год, доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл і фільтрують. До 50.0 мл фільтрату додають 0.5 мл кислоти сірчаної *P*. Випарюють насухо і спалюють до постійної маси при температурі 600 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 5 мг.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не менше 22.0 % і не більше 27.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 125 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у воді *P*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 300 мл. Визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* розчину натрію едтату відповідає 21.82 мг С<sub>6</sub>Н<sub>10</sub>СаО<sub>6</sub>.

N

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 1 г субстанції має витримувати випробування на арсен.



нагрівають до кипіння; розчин не має каламутніти і не має утворюватися осад.

Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона має витримувати випробування на алюміній (2.4.17). Не більше 0.0001 % (1 ppm).

6 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P* і додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 98 мл *води P*. Як холодний розчин використовують суміш 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 100 мл *води P*.

**Барій.** До 10 мл розчину *S* додають 1 мл *розчину кальцію сульфату P*. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину *S* і 1 мл *води дистильованої P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.0007 % (7 ppm). 10 мл розчину *S* мають витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужні метали.** Не більше 0.3 %. До суміші 20 мл розчину *S* і 80 мл *води P* додають 2 г *амонію хлориду P* і 2 мл *розчину аміаку розведеного P1*, нагрівають до кипіння і в киплячий розчин додають гарячий розчин 5 г *амонію оксалату P* у 75 мл *води P*. Витримують протягом 4 год, доводять об'єм розчину *водою P* до 200 мл і фільтрують крізь підходящий фільтр. До 100 мл фільтрату додають 0.5 мл *кислоти сірчаної P*. Випарюють насухо на водяній бані та спалюють до постійної маси при температурі 600 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 5 мг.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0015 % (15 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P*.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P* і визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 М *розчину натрію едетату* відповідає 21.91 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

### МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

N

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 1 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

**Цинк (2.4.290).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 1 г субстанції розчиняють у 10 мл *води P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на цинк.

## КАЛЬЦІУ ХЛОРИД ДИГІДРАТ

### Calcii chloridum dihydricum

#### CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

М.м. 147.0

Кальцію хлорид дигідрат містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 %  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді P*, розчинний у 96 % *спирті P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Розчин *S*, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакції на кальцій (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у *воді, вільній від вуглецю діоксиду, P*, приготованій із *води дистильованої P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_6$ .

**Кислотність або лужність.** До 10 мл свіжоприготованого розчину *S* додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну P*. Якщо розчин забарвлюється в червоний колір, розчин знебарвлюється при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої P*. Якщо розчин безбарвний, червоне забарвлення з'являється при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 М *розчину натрію гідроксиду*.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 5 мл розчину *S* доводять *водою дистильованою P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній.** До 10 мл розчину *S* додають 2 мл *розчину амонію хлориду P*, 1 мл *розчину аміаку розведеного P1* і

кип'ятять; розчин не має каламутності і не має утворюватися осад.

Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона має витримувати випробування на алюміній (2.4.17). Не більше 0.0001 % (1 ppm).

4 г субстанції розчиняють у 100 мл води Р і додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 98 мл води Р. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води Р.

**Барій.** До 10 мл розчину S додають 1 мл розчину кальцію сульфату Р. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину S і 1 мл води дистильованої Р.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужні метали.** Не більше 0.5 %. До суміші 20 мл розчину S і 80 мл води Р додають 2 г амонію хлориду Р і 2 мл розчину аміаку розведеного Р1, нагрівають до кипіння і в киплячий розчин додають гарячий розчин 5 г амонію оксалату Р у 75 мл води Р. Витримують протягом 4 год, доводять об'єм розчину водою Р до 200 мл і фільтрують крізь підходящий фільтр. До 100 мл фільтрату додають 0.5 мл кислоти сірчаної Р. Випарюють насухо на водяній бані та спалюють до постійної маси при температурі 600 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 5 мг.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) Р.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.280 г субстанції розчиняють у 100 мл води Р. Визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едетату відповідає 14.70 мг  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:  
— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

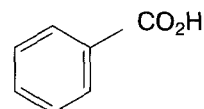
**Арсен** (2.4.2, метод А). Не більше 0.00015 % (1.5 ppm). 0.67 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Цинк** (2.4.290). Не більше 0.007 % (70 ppm). 0.67 г субстанції розчиняють у 10 мл води Р. Одержаний розчин має витримувати випробування на цинк.

# КИСЛОТА БЕНЗОЙНА

## Acidum benzoicum

### BENZOIC ACID



### $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$

М.м. 122.1

Кислота бензойна містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % бензолкарбонової кислоти.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали, без запаху або з дуже слабким специфічним запахом.

**Розчинність.** Мало розчинна у воді Р, розчинна в киплячій воді Р, легко розчинна в 96 % спирті Р, ефірі Р і жирних оліях.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 121 °С до 124 °С.

**В.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакцію (а) на бензоати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

**Речовини, що легко обуглюються.** 0.5 г субстанції, струшуючи, розчиняють у 5 мл кислоти сірчаної Р. Забарвлення одержаного розчину через 5 хв має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>5</sub> (2.2.2, метод I).

**Речовини, що окиснюються.** 0.2 г субстанції розчиняють у 10 мл киплячої *води Р*, охолоджують, струшують і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і 0.2 мл 0.02 М розчину *калію перманганату*; рожеве забарвлення розчину має залишатися протягом не менше 5 хв.

**Галогенпохідні й галогеніди.** Не більше 0.03 % (300 ppm).

*Увесь скляний посуд має бути вільним від хлоридів. Для цього посуд витримують протягом ночі в розчині 500 г/л кислоти азотної Р, промивають водою Р і зберігають заповненим водою Р. Рекомендується для даного випробування використовувати окремий скляний посуд.*

**Розчин (а).** 6.7 г субстанції розчиняють у суміші 40 мл 1 М розчину *натрію гідроксиду* і 50 мл 96 % *спирту Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 7.5 мл розчину *натрію гідроксиду розведеного Р*, 0.125 г *нікель-алюмінієвого сплаву Р* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. Розчин охолоджують до кімнатної температури і фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл. Залишок на фільтрі промивають трьома порціями, по 2 мл кожна, 96 % *спирту Р*. Об'єм розчину в колбі доводять *водою Р* до 25.0 мл. Одержаний розчин використовують для приготування розчину А.

**Розчин (б).** Готують аналогічно до розчину (а) без субстанції. Одержаний розчин використовують для приготування розчину В.

У чотири мірні колби місткістю 25 мл додають по 10 мл розчину (а), 10 мл розчину (б), 10 мл *еталонного розчину хлориду (8 ppm Cl) Р* (зазначений розчин використовують для приготування розчину С) і 10 мл *води Р*. У кожну колбу додають 5 мл *розчину заліза(III) амонію сульфату Р5* і перемішують. До одержаних розчинів краплями, перемішуючи обертальними рухами, додають по 2 мл *кислоти азотної Р*, 5 мл *розчину ртуті(II) тіоціанату Р*. Колби струшують і вміст кожної колби доводять *водою Р* до об'єму 25.0 мл. Одержані розчини (розчин А, розчин В, розчин С і компенсаційний розчин) витримують у водяній бані при температурі 20 °С протягом 15 хв. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину А за довжини хвилі 460 нм, використовуючи як компенсаційний розчин розчин В, і оптичну густину розчину С, використовуючи як компенсаційний розчин розчин із 10 мл *води Р*. Оптична густина розчину А не має перевищувати оптичну густину розчину С.

**Важкі метали (2.4.8, метод В).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 5 мл *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р* і 5 мл 96 % *спирту Р*.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 20 мл 96 % *спирту Р* і титрують 0.1 М розчином *натрію гідроксиду* до перехо-

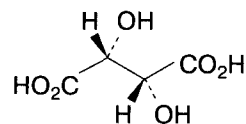
ду забарвлення від жовтого до фіолетово-червоного, використовуючи як індикатор 0.1 мл *розчину фенолового червоного Р*.

і мл 0.1 М розчину *натрію гідроксиду* відповідає 12.21 мг  $C_7H_6O_2$ .

## КИСЛОТА ВИННА

### Acidum tartaricum

#### TARTARIC ACID



$C_4H_6O_6$

М.м. 150.1

Кислота винна містить не менше 99.5 % і не більше 101.0 % (2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіонової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у *воді Р*, легко розчинна у 96 % *спирті Р*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", має сильноокислу реакцію (2.2.4).

**В.** Субстанція дає реакції на тартрати (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у *воді дистильованій Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_6$ .

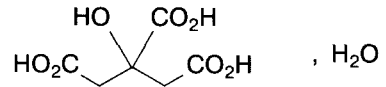
**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +12.0° до +12.8°. 5.00 г субстанції розчиняють у *воді Р*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Кислота шавлева.** Не більше 0.035 % (350 ppm), у перерахунку на кислоту шавлеву безводну. 0.80 г субстанції

# КИСЛОТА ЛИМОННА МОНОГІДРАТ

Acidum citricum monohydricum

CITRIC ACID MONOHYDRATE



$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

М.м. 210.1

Кислота лимонна моногідрат містить не менше 99.5 % і не більше 100.5 % 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбонової кислоти, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали або гранули. Вивірюється на повітрі.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у воді *P*, легко розчинна у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В, Е.

*Друга ідентифікація:* А, С, D, Е.

**А.** 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*. Одержаний розчин повинен мати сильноокислу реакцію (2.2.4).

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, висушеної при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год, має відповідати спектру ФСЗ кислоти лимонної моногідрату, висушеного за тих самих умов.

**С.** Близько 5 мг субстанції додають до суміші 1 мл оцтового ангідриду *P* і 3 мл піридину *P*; з'являється червоне забарвлення.

**Д.** 0.5 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, нейтралізують 1 М розчином натрію гідроксиду (близько 7 мл), додають 10 мл розчину кальцію хлориду *P* і нагрівають до кипіння; утворюється білий осад.

**Е.** Субстанція має відповідати вимогам випробування "Вода", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

розчиняють у 4 мл води *P*, додають 3 мл кислоти хлористоводневої *P* і 1 г цинку *P* у гранулах. Кип'ятять протягом 1 хв і витримують протягом 2 хв. Надосадову рідину переносять у пробірку, що містить 0.25 мл розчину 10 г/л фенілгідазину гідрохлориду *P*, і нагрівають до кипіння. Одержаний розчин швидко охолоджують, переносять у мірний циліндр і додають рівний об'єм кислоти хлористоводневої *P* і 0.25 мл розчину 50 г/л калію фериціаніду *P*. Струшують і витримують протягом 30 хв; рожеве забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробовуваним розчином із використанням 4 мл розчину 0.1 г/л кислоти щавлевої *P*.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.02 % (200 ppm). До 5 мл розчину *S* додають 10 мл розчину 50 г/л натрію ацетату *P* у воді дистильованій *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.2 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.650 г субстанції розчиняють у 25 мл води *P* і титрують 1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну *P*.

1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 75.05 мг  $C_6H_8O_6$ .

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого, як зазначено у випробуванні "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>, BY<sub>7</sub> або GY<sub>7</sub>.

**Речовини, що легко обвуглюються.** 1.0 г субстанції поміщають у чисту пробірку, додають 10 мл *кислоти сірчаної Р*. Одержану суміш відразу нагрівають у водяній бані при температурі (90±1) °С протягом 60 хв і відразу швидко охолоджують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення суміші 1 мл червоного основного розчину і 9 мл жовтого основного розчину (2.2.2, метод I).

**Кислота шавлева.** Не більше 0.036 % (360 ppm), у перерахунку на кислоту шавлеву безводну. 0.80 г субстанції розчиняють у 4 мл *води Р*, додають 3 мл *кислоти хлористоводневої Р* і 1 г *цинку Р* у гранулах. Кип'ятять протягом 1 хв і витримують протягом 2 хв. Надосадову рідину переносять у пробірку, що містить 0.25 мл розчину 10 г/л *фенілгідрозину гідрохлориду Р*, і нагрівають до кипіння. Одержаний розчин швидко охолоджують, переносять у мірний циліндр і додають рівний об'єм *кислоти хлористоводневої Р* і 0.25 мл розчину 50 г/л *калію фериціаніду Р*. Струшують і витримують протягом 30 хв; рожеве забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробовуванням розчином із використанням 4 мл розчину 0.1 г/л *кислоти шавлевої Р*.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у *воді дистильованій Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 30 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

20 г субстанції розчиняють у 100 мл *води Р* і додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 98 мл *води Р*. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р* і 100 мл *води Р*.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). До 5.0 г субстанції окремими порціями додають 39 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р* до розчинення і доводять об'єм розчину *водою дистильованою Р* до 50 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

**Вода (2.5.12).** Від 7.5 % до 9.0 %. Визначення проводять із 0.500 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.5 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшого видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.550 г субстанції розчиняють у 50 мл *води Р* і титрують 1 М *розчином натрію гідроксиду*, використовуючи як індикатор 0.5 мл *розчину фенолфталеїну Р*.

1 мл 1 М *розчину натрію гідроксиду* відповідає 64.03 мг C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів;
- субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

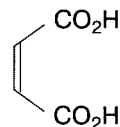
N

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

# КИСЛОТА МАЛЕЇНОВА

## Acidum maleicum

### MALEIC ACID



C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

М.м 116.1

Кислота малеїнова містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % (Z)-бутендіонової кислоти, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинна у *воді Р* і 96 % *спирті Р*, помірно розчинна в *ефірі Р*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 5 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", доводять водою P до об'єму 10 мл. рН одержаного розчину має бути менше 2.

**B.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Кислота фумарова", має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром.

**C.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води P (розчин (a)). До 0.3 мл розчину (a) додають розчин 10 мг резорцину P у 3 мл кислоти сірчаної P і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв; розчин безбарвний. До 3 мл розчину (a) додають 1 мл бромної води P, нагрівають на водяній бані для видалення броду (15 хв), нагрівають до кипіння і охолоджують. До 0.2 мл одержаного розчину додають розчин 10 мг резорцину P у 3 мл кислоти сірчаної P і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв; з'являється фіолетово-рожеве забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

**Кислота фумарова.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель GF<sub>254</sub> P.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.5 г субстанції розчиняють в ацетоні P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять ацетоном P до об'єму 50 мл.

**Розчин порівняння (a).** 20 мг ФСЗ кислоти малеїнової розчиняють в ацетоні P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 15 мг ФСЗ кислоти фумарової розчиняють в ацетоні P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (c).** Змішують 5 мл розчину порівняння (a) з 5 мл розчину порівняння (b).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину (a), 5 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (10 мкг) розчину порівняння (a), 5 мкл (7.5 мкг) розчину порівняння (b), і 10 мкл (10 мкг кислоти малеїнової і 7.5 мкг кислоти фумарової) розчину порівняння (c). Пластинку поміщають у ненасичену камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна P - хлороформ P - бутанол P - гептан P (12:16:32:44). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі 100 °C протягом 15 хв та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) пляма, відповідна кислоті фумаровій, має бути не інтенсивнішою за відповідну пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.5 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (c) виявляються дві чітко розділені плями.

**Залізо.** Не більше 0.0005 % (5 ppm). До 10 мл розчину S додають 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і 0.05 мл бромної води P. Через 5 хв надлишок броду видаляють струменем повітря, додають 3 мл розчину калію тіоціанату P і струшують. Еталон готують паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 5 мл еталонного розчину заліза (1 ppm Fe) P, 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної P, 6 мл води P і 0.05 мл бромної води P. Обидва розчини витримують протягом 5 хв; червоне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон.

**Важкі метали (2.4.8, метод D).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 1 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P.

**Вода (2.5.12).** Не більше 2.0 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у 50 мл води P і титрують 1 M розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну P.

1 мл 1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 58.04 мг C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

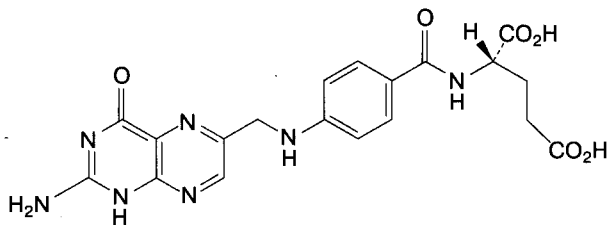
## ЗБЕРІГАННЯ

У скляному контейнері, у захищеному від світла місці.

## КИСЛОТА ФОЛІЄВА

## Acidum folicum

## FOLIC ACID

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

М.м. 441.4

Кислота фолієва містить не менше 96.0 % і не більше 102.0 % (2S)-2-[[4-[[2-аміно-4-оксо-1,4-дигідроптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонової кислоти, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтуватого або оранжевого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у воді Р і в більшості органічних розчинників.

(Розчиняється в розведених кислотах і розчинах лугів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, В.

**Друга ідентифікація:** А, С.

**А.** 0.25 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. Питоме оптичне обертання (2.2.7) одержаного розчину має бути від +18° до +22°, у п.-рерахунку на безводну речовину.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі "Кількісне визначення", час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТПХ пластинки із шаром силікагелю G Р.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (2:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100 мл.

**Розчин порівняння.** 50 мг ФСЗ кислоти фолієвої розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (2:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (1 мкг) випробовуваного розчину і 2 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований Р - пропанол Р - 96 % спирт Р (20:20:60). Коли фронт розчинників пройде 3/4 довжини пластинки, її виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і флуоресценцією.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 0.100 г субстанції розчиняють у 5 мл розчину 28.6 г/л натрію карбонату Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.100 г ФСЗ кислоти фолієвої розчиняють у 5 мл розчину 28.6 г/л натрію карбонату Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 20 мг кислоти птероевої Р розчиняють у 5 мл розчину 28.6 г/л натрію карбонату Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину змішують з 1.0 мл розчину порівняння (а) і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (д).** 10.0 мг N-(4-амінобензоїл)-L-глутамінової кислоти Р розчиняють в 1 мл розчину 28.6 г/л натрію карбонату Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (е).** 12.0 мг кислоти птероевої Р розчиняють в 1 мл розчину 28.6 г/л натрію карбонату Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.0 мм, заповнена сферичним силікагелем октилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм, із вмістом вуглецю у прищепленій фазі 12.5 %, із питомою площею поверхні 350 м<sup>2</sup>/г і розміром пор 10 нм;
- рухома фаза: метанол Р — розчин, що містить 11.16 г/л калію дигідрофосфату Р і 5.50 г/л дикалію гідрофосфату Р (12:88);
- швидкість рухомої фази 0.6 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Хроматографують по 5 мкл випробовуваного розчину та розчинів порівняння (b), (c), (d) і (e).

Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування кислоти фолієвої.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка кислоти фолієвої, час утримування якого близько 8.5 хв, мають бути: домішки А — близько 0.5, домішки В — близько 0.6, домішки С — близько 0.9, домішки Е — близько 1.27, домішки D — близько 1.33, домішки F — близько 2.2.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків кислоти фолієвої і домішки D на хроматограмі розчину порівняння (b) становить не менше 4.0.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.5 %); площа піка домішки D не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (e) (0.6 %); площа будь-якого іншого піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.5 %) і сума площ усіх цих піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (1.0 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.05 %).

**Вода (2.5.12).** Від 5.0 % до 8.5 %. Визначення проводять із 0.150 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як описано в розділі "Супровідні домішки".

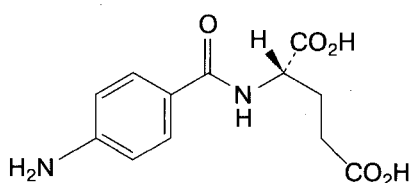
Поперемінно хроматографують 5 мкл випробовуваного розчину і 5 мкл розчину порівняння (a).

### ЗБЕРІГАННЯ

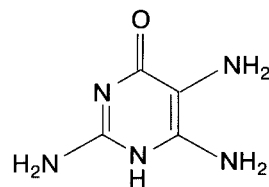
У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

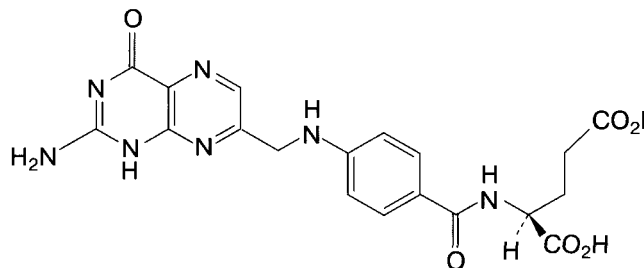
Домішки, що кваліфікуються: А, В, С, D, Е, F.



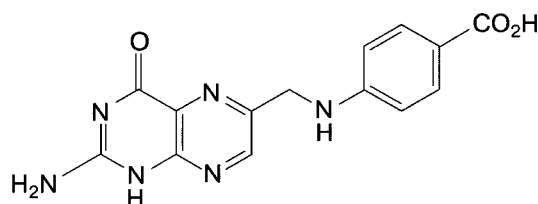
А. (2S)-2-[(4-амінобензоїл)аміно]пентандіонова кислота (N-(4-амінобензоїл)-L-глутамінова кислота),



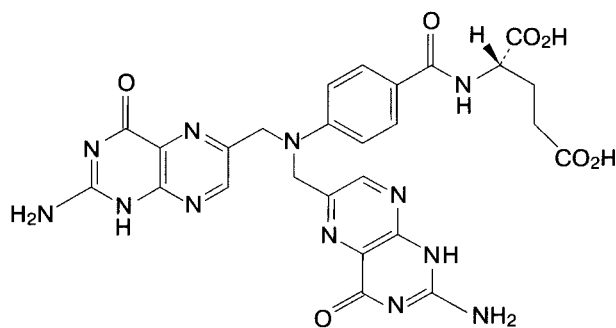
В. 2,5,6-триамінопіримідин-4(1H)-он,



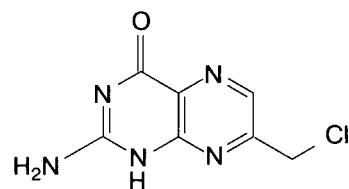
С. (2S)-2-[[4-[(2-аміно-4-оксо-1,4-дигідропіридин-7-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота (ізофолієва кислота),



Д. 4-[(2-аміно-4-оксо-1,4-дигідропіридин-6-іл)метил]аміно]бензойна кислота (птероєва кислота),



Е. (2S)-2-[[4-[біс(2-аміно-4-оксо-1,4-дигідропіридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота (6-птеринілфолієва кислота),



Ф. 2-аміно-7-(хлорметил)птеридин-4(1H)-он.



## КИСЛОТА ФОСФОРНА КОНЦЕНТРОВАНА

Acidum phosphoricum concentratum

*PHOSPHORIC ACID, CONCENTRATED*

$H_3PO_4$

М.м. 98.0

Кислота фосфорна концентрована містить не менше 84.0 % (м/м) і не більше 90.0 % (м/м)  $H_3PO_4$ .

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна сиропоподібна їдка рідина. При зберіганні при низьких температурах може затверднути у безбарвну кристалічну масу, яка не тане при температурі нижче 28 °С.

**Розчинність.** Змішується з водою Р і 96 % спиртом Р.

(Відносна густина становить близько 1.7).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанцію розводять водою Р. Одержаний розчин повинен мати сильноокислу реакцію (2.2.4).

**В.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", нейтралізований розчином натрію гідроксиду розведеним Р, дає реакції на фосфати (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції доводять водою Р до об'єму 150 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Речовини, осаджувані аміаком.** До 10 мл розчину S додають 8 мл розчину аміаку розведеного Р1. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину S і 8 мл води Р.

**Гіпофосфориста та фосфориста кислоти.** До 5 мл розчину S додають 2 мл розчину срібла нітрату Р2, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв; не має бути видимих змін розчину.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 1.5 г субстанції доводять водою дистильованою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 7.5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 3 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). До 2.5 г субстанції додають 4 мл розчину аміаку розведеного Р1 і доводять об'єм розчину водою Р до 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 1.000 г субстанції додають розчин, що містить 10 г натрію хлориду Р і 30 мл води Р, і титрують 1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор розчин фенолфталеїну Р.

1 мл 1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 49.00 мг  $H_3PO_4$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У скляному контейнері.

## КИСЛОТА ФОСФОРНА РОЗВЕДЕНА

Acidum phosphoricum dilutum

*PHOSPHORIC ACID, DILUTE*

Кислота фосфорна розведена містить не менше 9.5 % (м/м) і не більше 10.5 % (м/м)  $H_3PO_4$  (М.м. 98.0).

### ПРИГОТУВАННЯ

До 115 г кислоти фосфорної концентрованої додають 885 г води Р і перемішують.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція повинна мати сильноокислу реакцію (2.2.4).

## КИСЛОТА ХЛОРИСТОВОДНЕВА КОНЦЕНТРОВАНА

Acidum hydrochloridum concentratum

HYDROCHLORIC ACID, CONCENTRATED

HCl

М.м. 36.46

Кислота хлористоводнева концентрована містить не менше 35.0 % (м/м) і не більше 39.0 % (м/м) HCl.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна, димляча рідина.

**Розчинність.** Змішується з водою P.

(Відносна густина становить близько 1.18).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанцію розводять водою P. Одержаний розчин повинен мати сильноокислу реакцію (2.2.4).

**B.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** До 2 мл субстанції додають 8 мл води P. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Вільний хлор.** Не більше 0.0004 % (4 ppm). До 15 мл субстанції додають 100 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P, 1 мл розчину 100 г/л калію йодиду P і 0.5 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, P. Одержаний розчин витримують у захищеному від світла місці протягом 2 хв; блакитне забарвлення розчину має зникати при додаванні 0.2 мл 0.01 M розчину натрію тіосульфату.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.002 % (20 ppm). До 6.4 мл субстанції додають 10 мг натрію гідрокарбонату P і упарюють насухо на водяній бані. Залишок розчиняють у 15 мл води дистильованої P. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). Залишок, одержаний при випробуванні "Сухий залишок", розчиняють в 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і доводять об'єм розчину водою P

**B.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", нейтралізований розчином натрію гідроксиду розведеним P, дає реакції на фосфати (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 86 г субстанції доводять водою P до об'єму 150 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Речовини, осаджувані аміаком.** До 10 мл розчину S додають 8 мл розчину аміаку розведеного P1. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину S і 8 мл води P.

**Гіпофосфориста та фосфориста кислоти.** До 5 мл розчину S додають 2 мл розчину срібла нітрату P2, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв; не має бути видимих змін розчину.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.0006 % (6 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 15 мл субстанції мають витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). 7.5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.0006 % (6 ppm). 3 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). До 20 г субстанції додають 4 мл розчину аміаку розведеного P1 і доводять об'єм розчину водою P до 25 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням суміші 8 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P і 2 мл води P.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 8.60 г субстанції додають розчин, що містить 10 г натрію хлориду P і 30 мл води P, і титрують 1 M розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор розчин фенолфталеїну P.

1 мл 1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 49.00 мг H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

до 25 мл. 5 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 20 мл. 12 мл розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ррт *Pb*) *P*.

**Сухий залишок.** 100.0 г субстанції упарюють насухо на водяній бані і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг (0.01 %).

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Точно зважують закриту конічну колбу із притертою скляною пробкою, що містить 30 мл води *P*. Додають 1.5 мл субстанції, колбу закривають пробкою і знову зважують. Одержаний розчин титрують 1 *M* розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор розчин метилового червоного *P*.

1 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 36.46 мг **НСІ**.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У контейнері зі скла або іншого інертного матеріалу, при температурі нижче 30 °С.

**N**

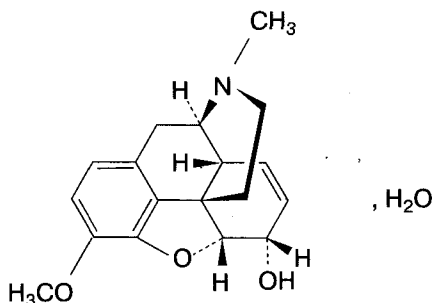
**Арсен** (2.4.2, метод *A*). Не більше 0.0002 % (2 ррт). 4.2 мл субстанції доводять водою *P* до об'єму 10 мл. 1 мл одержаного розчину має витримувати випробування на арсен.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.00015 % (1.5 ррт). 6.7 мл субстанції доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**КОДЕЇН**

**Codeinum**

**CODEINE**



**C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O**

**М.м. 317.4**

Кодеїн містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 4,5α-епокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6α-олу, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Розчинний у киплячій воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*, розчинний в ефірі *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація:* **A, C.**

*Друга ідентифікація:* **A, B, D, E.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 155 °С до 159 °С.

**B.** До 2.0 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 50 мл води *P*, потім 10 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 250 нм до 350 нм повинен мати тільки один максимум за довжини хвилі 284 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути близько 50, у перерахунку на суху речовину.

**C.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, попередньо висушеної, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати еталонному спектру ДФУ кодеїну.

**D.** До близько 10 мг субстанції додають 1 мл кислоти сірчаної *P*, 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду *P2* і нагрівають на водяній бані; з'являється блакитне забарвлення. До одержаного розчину додають 0.05 мл кислоти азотної *P*; розчин забарвлюється в червоній колір.

**E.** Субстанція дає реакцію на алкалоїди (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 50 мг субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод *II*). Розчин *S* має бути безбарвним.

**pH** (2.2.3). Більше 9. Вимірюють pH розчину *S*.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від -142° до -146°, у перерахунку на суху речовину. 0.50 г субстанції розчи-

няють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Сторонні алкалоїди.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.4 г субстанції розчиняють в етанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.5 мл випробовуваного розчину доводять етанолом *P* до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1 мл випробовуваного розчину доводять етанолом *P* до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (400 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (6 мкг) розчину порівняння (а) і 10 мкл (4 мкг) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку концентрований P - циклогексан P - етанол P* (6:30:72). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують розчином калію йодовісмутату *P*.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.5 %), і тільки одна пляма (розташована вище основної плями) може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %).

**Морфін.** Близько 0.13 %. 0.10 г субстанції розчиняють у 0.1 *M* розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 5 мл. До одержаного розчину додають 2 мл розчину 10 г/л натрію нітриту *P*, витримують протягом 15 хв, потім додають 3 мл розчину аміаку розведеного *P1*. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон  $V_4$  (2.2.2, метод II).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 5.0 % до 6.0 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 10 мл кислоти оцтової безводної *P*, додають 20 мл діоксану *P* і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлорної, використовуючи як індикатор 0.05 мл розчину кристалічного фіолетового *P*.

1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 29.94 мг  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

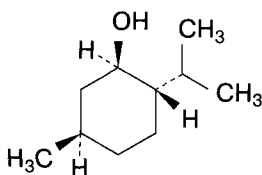
У захищеному від світла місці.

## Л

## ЛЕВОМЕНТОЛ

## Levomentholum

## LEVOMENTHOL

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

М.м. 156.3

Левоментол являє собою (1*R*,2*S*,5*R*)-5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанол.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристали призматичні або голчасті, безбарвні, блискучі.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у 96 % спирті *P*, ефірі *P* і петролейному ефірі *P*, легко розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі *P*, дуже мало розчинний у гліцерині *P*.

(Плавиться при температурі близько 43 °С).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: В, Д.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

**Розчин порівняння.** 25 мг ФСЗ ментолу розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину і 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *етилацетат P - толуол P* (5:95). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі до випарування розчинників і обприскують розчином *анісового альдегіду P*. Пластинку нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Супровідні домішки", час утримування і площа основного піка має відповідати часу утримування і приблизній площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c).

**Д.** 0.20 г субстанції розчиняють у 0.5 мл *піридину безводного P*, додають 3 мл розчину 150 г/л *динітробензоїл хлориду P* у *піридині безводному P* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. До одержаного розчину додають 7.0 мл *води P* невеликими порціями, при постійному перемішуванні, витримують у льодяній бані протягом 30 хв; утворюється осад. Після відстоювання надосадову рідину зливають, осад промивають двома порціями, по 5 мл кожна, льодяної *води P*. Перекристалізують із 10 мл *ацетону P*, промивають льодяним *ацетоном P* і сушать при температурі 75 °С і тиску не більше 2.7 кПа протягом 30 хв. Температура плавлення (2.2.14) одержаних кристалів має бути від 154 °С до 157 °С.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.50 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % спирту *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** 1.0 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину *фенолфталеїну P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М розчину *натрію гідроксиду*.

**Питоме оптичне обергання** (2.2.7). Від  $-48^{\circ}$  до  $-51^{\circ}$ . Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин (а).** 0.20 г субстанції розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять метиленхлоридом P до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 40.0 мг субстанції і 40.0 мг ізоментолу P розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 0.10 мл випробовуваного розчину (а) доводять метиленхлоридом P до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 40.0 мг ФСЗ ментолу розчиняють у метиленхлориді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 2.0 м x 2 мм, заповнена діатомітом для газової хроматографії P із нанесеним шаром 15 % (м/м) макроголу 1500 P;
- газ-носіє азот для хроматографії P;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки  $120^{\circ}\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб і детектора  $150^{\circ}\text{C}$  і  $200^{\circ}\text{C}$ , відповідно.

Попеременно хроматографують по 1 мкл кожного розчину. Час хроматографування має бути у 2 рази більше часу утримування ментолу.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків ментолу й ізоментолу на хроматограмі розчину порівняння (а) становить не менше 1.4;
- відношення сигнал/шум, розраховане для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б), становить не менше 5.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1 % площі основного піка. Не враховують піки розчинників і піки, площа яких становить менше 0.05 % площі основного піка.

**Сухий залишок.** 2.00 г субстанції випарюють на водяній бані та сушать при температурі від  $100^{\circ}\text{C}$  до  $105^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 1.0 мг (0.05 %).

## ЗБЕРІГАННЯ

У прохолодному місці.

Замість наведеної вище методики випробування "Супровідні домішки" можна використати описану нижче методику.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 0.10 г субстанції розчиняють у циклогексані P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.10 г ФСЗ ментолу розчиняють у циклогексані P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10.0 мг тимолу P і 10.0 мг деканолу P розчиняють у циклогексані P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5.0 мл. До 0.2 мл одержаного розчину додають 0.1 мл розчину порівняння (а) і доводять об'єм розчину циклогексаном P до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 60 м x 0.32 мм, покрита шаром макроголу 20 000 P завтовшки 0.5 мкм;
- газ-носіє гелій для хроматографії P;
- швидкість газу-носія 0.8 мл/хв;
- поділ потоку 1:80;
- температура колонки  $170^{\circ}\text{C}$ ;
- температура блока вводу проб і детектора  $230^{\circ}\text{C}$ .

Час хроматографування має бути в 1.1 рази більше часу утримування тимолу (близько 24 хв).

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків ментолу і деканолу становить не менше 5;
- ефективність хроматографічної колонки становить не менше 30 000 теоретичних тарілок;
- висота піка ментолу становить не менше 25 % шкали реєструючого пристрою.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1 % площі основного піка. Не враховують піки розчинників і піки, площа яких становить менше 0.05 % площі основного піка.

**Бор.** Не більше 0.005 % (50 ppm). 50.0 мг субстанції поміщають у платиновий тигель і розчиняють у 2.5 мл 96 % спирту P, додають 1 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду P, перемішують і упарюють насухо при температурі  $120^{\circ}\text{C}$ . До охолодженого до кімнатної температури залишку додають 0.5 мл води P і 3.0 мл розчину 1.25 г/л куркуміну P у кислоті оцтовій безводній P і нагрівають при постійному перемішуванні на водяній бані при температурі близько  $40^{\circ}\text{C}$  до повного розчинення осаду. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, додають 3.0 мл суміші рівних об'ємів кислоти сірчаної P і кислоти оцтової безводної P і перемішують. Тигель накривають кришкою і

втримують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім вміст тиглю кількісно, за допомогою 50 мл 96 % спирту Р, переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до позначки і перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь паперовий фільтр "синя стрічка", відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Оптичну густину (2.2.25) одержаного фільтрату вимірюють на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм за довжини хвилі 550 нм.

Еталон готують таким чином: 0.572 г кислоти борної Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 100.0 мл. 2.5 мл одержаного розчину обробляють аналогічно до випробовуваного розчину, починаючи зі слів "...додають 1 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду Р, перемішують і сушать...".

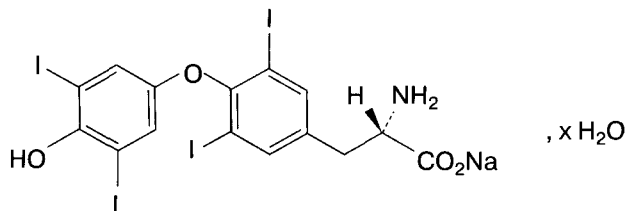
Як компенсаційний розчин використовують суміш 0.5 мл води Р, 3.0 мл розчину 1.25 г/л куркуміну Р у кислоті оцтовій безводній Р, 3.0 мл суміші рівних об'ємів кислоти сірчаної Р і кислоти оцтової безводної Р, об'єм якої доведено до 100.0 мл 96 % спиртом Р.

Оптична густина випробовуваного розчину не має перевищувати оптичну густину еталона.

## ЛЕВОТИРОКСИНУ НАТРІЄВА СІЛЬ

### Levothyroxinum natriicum

#### LEVOTHYROXINE SODIUM



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$  М.м. 799 (безводна речовина)

Левотироксину натрієва сіль містить не менше 97.0 % і не більше 102.0 % натрію (2S)-2-аміно-3-[4-(4-гідрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфеніл]пропаноату, у перерахунку на суху речовину. Містить змінну кількість води.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок або дрібнокристалічний порошок майже білого або злегка коричнювато-жовтого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді Р, мало розчинний у 96 % спирті Р, практично не розчинний в ефірі Р.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, В, Е.

*Друга ідентифікація:* А, С, D, Е.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ левотироксину натрієвої солі.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G Р.

*Випробовуваний розчин.* 5 мг субстанції розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (5:70) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5 мг ФСЗ левотироксину натрієвої солі розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (5:70) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг ФСЗ ліотироніну натрієвої солі розчиняють у суміші розчин аміаку концентрований Р - метанол Р (5:70) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл. Змішують 1 мл одержаного розчину і 1 мл випробовуваного розчину.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а) і 5 мкл (2.5 мкг левотироксину натрієвої солі і 2.5 мкг ліотироніну натрієвої солі) розчину порівняння (б). Пластинку поміщують у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований Р - етилацетат Р - 2-пропанол Р (20:55:35). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином нінгідрину Р і нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С до появи плям. Пластинку переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

**Д.** Близько 50 мг субстанції поміщують у фарфоровий тигель, додають декілька крапель кислоти сірчаної Р і нагрівають; утворюються пари фіолетового кольору.

**Е.** До 200 мг субстанції додають 2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*. Нагрівають на водяній бані, потім обережно на відкритому полум'ї, підвищуючи температуру приблизно до 600 °С. Спалювання продовжують до зникнення чорних часток. Залишок розчиняють у 2 мл *води Р*. Одержаний розчин дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.500 г субстанції обережно розчиняють у 23 мл киплячої суміші *1 М розчин кислоти хлористо-водневої - 96 % спирт Р* (1:4). Охолоджують і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення свіжоприготованого розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>3</sub>.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +16° до +20°, у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Ліотиронін та інші супровідні домішки.** На хроматограмі випробовуваного розчину (а), одержаній у розділі "Кількісне визначення", площа піка ліотироніну не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %); сума площ усіх піків, крім основного і піка ліотироніну, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %). Не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 6.0 % до 12.0 %. 0.100 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Розчини мають бути захищені від світла.*

**Випробовуваний розчин (а).** 20.0 мг субстанції розчиняють у розчині *натрію гідроксиду метанольному Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 2.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять *розчином натрію гідроксиду метанольним Р* до об'єму 200 мл.

**Розчин порівняння (а).** 20.0 мг *ФСЗ левотироксину натрієвої солі* розчиняють у *розчині натрію гідроксиду метанольному Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять *розчином натрію гідроксиду метанольним Р* до об'єму 200 мл.

**Розчин порівняння (b).** 5 мг *ФСЗ ліотироніну натрієвої солі* розчиняють у *розчині натрію гідроксиду метаноль-*

*ному Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять *розчином натрію гідроксиду метанольним Р* до об'єму 50 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять *розчином натрію гідроксиду метанольним Р* до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння (с).** Змішують рівні об'єми розчину порівняння (а) і розчину порівняння (b).

**Розчин порівняння (d).** 1 мл розчину порівняння (а) доводять *розчином натрію гідроксиду метанольним Р* до об'єму 10 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4 мм заповнена *силікагелем нітрільним для хроматографії Р* із розміром часток від 5 мкм до 10 мкм;
- рухома фаза: *кислота фосфорна Р - ацетонітрил Р - вода Р* (1:300:700);
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 225 нм.

Хроматографують по 50 мкл кожного розчину. Час хроматографування має бути у 3.5 рази більше часу утримування основного піка.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків левотироксину і ліотироніну на хроматограмі розчину порівняння (с) становить не менше 4;
- відношення сигнал/шум для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d) становить не менше 5.

Вміст  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ , у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{S_u}{0.972S_r} \cdot C_r,$$

де:

- $S_u$  — площа піка левотироксину на хроматограмі випробовуваного розчину (b),
- $S_r$  — площа піка левотироксину на хроматограмі розчину порівняння (а),
- $C_r$  — вміст  $C_{15}H_{11}I_4NNaO_4$  у *ФСЗ левотироксину натрієвої солі*, зазначений на етикетці.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

N

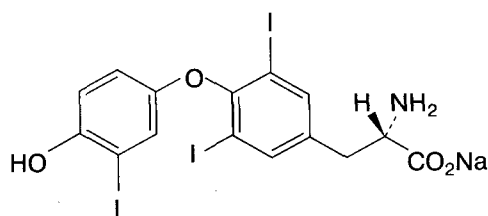
**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.2 %. 0.250 г субстанції збовтують із 15 мл *води дистильованої Р* протягом 3 хв, додають 0.5 мл *кислоти азотної Р* і фільтрують. 1 мл одержаного розчину доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.



## ЛІОТИРОНІНУ НАТРІЄВА СІЛЬ

## Liothyroninum natricum

## LIOTHYRONINE SODIUM

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>I<sub>3</sub>NNaO<sub>4</sub>

М.м. 673

Ліотироніну натрієва сіль містить не менше 95.0 % і не більше 102.0 % натрію (2*S*)-2-аміно-3-[4-(4-гідрокси-3-йодфенокси)-3,5-дйодфеніл]пропаноату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Білий або злегка забарвлений порошок.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, С, Е.

*Друга ідентифікація:* А, В, D, Е.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** 10.0 мг субстанції розчиняють у 0.1 М розчині натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 319 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 63 до 69, у перерахунку на суху речовину.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ ліотироніну натрієвої солі.

**Д.** Близько 50 мг субстанції поміщають у фарфоровий тигель, додають декілька крапель кислоти сірчанної *P* і нагрівають; утворюються пари фіолетового кольору.

**Е.** Залишок, одержаний у випробуванні "Сульфатна зола", розчиняють у 2 мл води *P*. Одержаний розчин дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.250 г субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - 96 % спирт *P* (1:4) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення свіжоприготованого розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон 5 шкали найбільш підходящого кольору.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +18.0° до +22.0°, у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Левотироксин та інші супровідні домішки.** На хроматограмі випробовуваного розчину (а), одержаній у розділі "Кількісне визначення", площа піка левотироксину не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (5.0 %); сума площ усіх піків, крім основного і піка левотироксину, не має перевищувати половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (2.5 %). Не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (е).

**Хлориди.** Не більше 2.0 %, у перерахунку на NaCl і суху речовину. 0.500 г субстанції розчиняють у розчині 2 г/л натрію гідроксиду *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. До одержаного розчину додають 15 мл кислоти азотної розведеної *P* і титрують 0.05 М розчином срібла нітрату потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.05 М розчину срібла нітрату відповідає 2.93 мг NaCl.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 4.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Від 9.0 % до 12.2 %, у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять із 0.200 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин (а).* 20.0 мг субстанції розчиняють у розчині натрію гідроксиду метанольному *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Випробовуваний розчин (б).* 5.0 мл випробованого розчину (а) доводять розчином натрію гідроксиду метанольним *P* до об'єму 200 мл.

*Розчин порівняння (а).* 20.0 мг ФСЗ ліотироніну натрієвої солі розчиняють у розчині натрію гідроксиду метанольному *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 5.0 мл розчину порівняння (a) доводять розчином натрію гідроксиду метанольним *P* до об'єму 200 мл.

*Розчин порівняння (c).* 5 мг ФСЗ левотироксину натрієвої солі розчиняють у розчині натрію гідроксиду метанольному *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять розчином натрію гідроксиду метанольним *P* до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* Змішують рівні об'єми розчину порівняння (b) і розчину порівняння (c).

*Розчин порівняння (e).* 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчином натрію гідроксиду метанольним *P* до об'єму 25.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4 мм, заповнена *силікагелем нітрильним для хроматографії P* із розміром часток від 5 мкм до 10 мкм;
- рухома фаза: *кислота фосфорна P - ацетонітрил P - вода P (5:300:700)*;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 225 нм.

Поперемінно хроматографують по 50 мкл кожного розчину. Час хроматографування випробовуваного розчину (a) має бути в 5 разів більше часу утримування основного піка.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків ліотироніну і левотироксину на хроматограмі розчину порівняння (d) становить не менше 4;
- відношення сигнал/шум для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (e) становить не менше 5.

Вміст  $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$  обчислюють із площі піків на хроматограмі випробовуваного розчину (b) і розчину порівняння (b), використовуючи вміст  $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$  у ФСЗ ліотироніну натрієвої солі, зазначений на етикетці.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

# M

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ВАЖКИЙ

### Magnesii subcarbonas ponderosus

#### MAGNESIUM CARBONATE, HEAVY

Магнію карбонат важкий являє собою гідратований магнію карбонат основний, вміст якого еквівалентний не менше 40.0 % і не більше 45.0 % MgO (М.м. 40.30).

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*.

(Розчиняється в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Насипний об'єм (2.9.15) 15 г субстанції має бути близько 30 мл.

**B.** Субстанція дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**C.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл *кислоти азотної розведеної P* і нейтралізують *розчином натрію гідроксиду розведеним P*. Розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 100 мл *кислоти оцтової розведеної P*. Після припинення виділення бульбашок газу кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100 мл. Одержаний розчин, якщо необхідно, фільтрують крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-тигель необхідної пористості до одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон  $V_4$ .

**Розчинні речовини.** Не більше 1.0 %. 2.00 г субстанції змішують із 100 мл *води P* і кип'ятять протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40), охолоджують і доводять об'єм розчину *водою P* до

100 мл. 50 мл одержаного фільтрату упарюють насухо і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг.

**Речовини, нерозчинні в кислоті оцтової.** Не більше 0.05 %. Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного і прожареного при температурі 600 °С, не має перевищувати 2.5 мг.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.07 %. 1.5 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.6 %. 0.5 мл розчину S доводять *водою дистильованою P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.75 %. 2.6 мл розчину S доводять *водою дистильованою P* до об'єму 150 мл. 15 мл розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.04 % (400 ppm). 0.1 г субстанції розчиняють у 3 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P* і доводять об'єм розчину *водою P* до 10 мл. 2.5 мл розчину доводять *водою P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.002 % (20 ppm). До 20 мл розчину S додають 15 мл *кислоти хлористоводневої P1*, 25 мл *метилізобутилкетону P* і збовтують протягом 2 хв. Після розділення фаз водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1 мл *кислоти оцтової P* і доводять *водою P* до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 20 мл *води P* і 2 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P*. Визначення магнію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 M розчину *натрію едетату* відповідає 4.030 мг MgO.

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ОСНОВНИЙ

*Magnesii subcarbonas*

**Барій.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл *кислоти оцтової Р* при тривалому збовтуванні, додають 1 мл *розчину кальцію сульфату Р*; розчин має залишатися прозорим.

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ЛЕГКИЙ

*Magnesii subcarbonas levis*

## MAGNESIUM CARBONATE, LIGHT

Магнію карбонат легкий являє собою гідратований магнію карбонат основний, вміст якого еквівалентний не менше 40.0 % і не більше 45.0 % MgO (М.м. 40.30).

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді Р*.

(Розчиняється в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Насипний об'єм (2.9.15) 15 г субстанції має бути близько 180 мл.

**В.** Субстанція дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**С.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл *кислоти азотної розведеної Р* і нейтралізують *розчином натрію гідроксиду розведеним Р*. Розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 100 мл *кислоти оцтової розведеної Р*. Після припинення виділення бульбашок газу кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100 мл. Одержаний розчин, якщо необхідно, фільтрують крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-тигель необхідної пористості до одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон V<sub>4</sub>.

**Розчинні речовини.** Не більше 1.0 %. 2.00 г субстанції змішують із 100 мл *води Р* і кип'ятять протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40), охолоджують і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100 мл. 50 мл одержаного фільтрату упарюють насухо і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг.

**Речовини, нерозчинні в кислоті оцтової.** Не більше 0.05 %. Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного і прожареного при температурі 600 °С, не має перевищувати 2.5 мг.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.07 %. 1.5 мл розчину S доводять *водою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.3 %. 1 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.75 %. 2.6 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 150 мл. 15 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.04 % (400 ppm). 0.1 г субстанції розчиняють у 3 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 10 мл. 2.5 мл розчину доводять *водою Р* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). До 20 мл розчину S додають 15 мл *кислоти хлористоводневої Р1*, 25 мл *метилізобутилкетону Р* і збовтують протягом 2 хв. Після розділення фаз водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1 мл *кислоти оцтової Р* і доводять *водою Р* до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 20 мл *води Р* і 2 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р*. Визначення магнію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину *натрію едтату* відповідає 4.030 мг MgO.

N

0.2 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 M розчину натрію гідроксиду.

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ОСНОВНИЙ

### Magnesii subcarbonas

**Барій.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл кислоти оцтової P при тривалому збовтуванні, додають 1 мл розчину кальцію сульфату P; розчин має залишатися прозорим.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 1.7 мл розчину S доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 48.0 % до 52.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі від 110 °C до 120 °C протягом 1 год, потім при температурі 400 °C до постійної маси.

## МАГНІЮ СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ

### Magnesii sulfas heptahydricus

#### MAGNESIUM SULPHATE HEPTAHYDRATE

MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O

М.м. 246.5

Магнію сульфат гептагідрат містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % MgSO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.450 г субстанції розчиняють у 100 мл води P. Визначення магнію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 M розчину натрію едетату відповідає 12.04 мг MgSO<sub>4</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або блискучі безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, дуже легко розчинний у киплячій воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Субстанція дає реакцію на магній (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.05 мл розчину фенолового червоного P; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше

## МАГНІЮ ХЛОРИД ГЕКСАГІДРАТ

### Magnesii chloridum hexahydricum

#### MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O

М.м. 203.3

Магнію хлорид гексагідрат містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвні кристали. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді P, легко розчинний у 96 % спирті P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має витримувати випробування "Вода", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**С.** Субстанція дає реакцію на магній (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 5 мл розчину S додають 0.05 мл розчину фенолового червоного *P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Броміди.** Не більше 0.05 % (500 ppm). 2.0 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 4.0 мл води *P*, 2.0 мл розчину фенолового червоного *P3*, 1.0 мл розчину хлораміну *P2* і відразу перемішують. Точно через 2 хв додають 0.30 мл 0.1 *M* розчину натрію тіосульфату, перемішують і доводять об'єм розчину водою *P* до 10.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 590 нм, не має перевищувати оптичну густину еталона, приготованого паралельно із випробуванням розчином із використанням 5.0 мл розчину 3 мг/л калію броміду *P*. Як компенсаційний розчин використовують воду *P*.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.0001 % (1 ppm).

4 г субстанції розчиняють у 100 мл води *P* і додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm *Al*) *P*, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 98 мл води *P*. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 100 мл води *P*.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.1 %. 1 мл розчину S доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо.

**Калій.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на калій. Не більше 0.05 % (500 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями розчину, приготованого таким чином: 1.144 г калію хлориду *P*, попередньо висушеного при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год, розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл (600 мкг/мл *K*).

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 766.5 нм.

**Вода (2.5.12).** Від 51.0 % до 55.0 %. Визначення проводять із 50.0 мг субстанції напівмікрометодом.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл води *P*. Визначення магнію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* розчину натрію едетату відповідає 20.33 мг  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

### МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція придатна для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації;
- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**N**

**Барій.** 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 1 мл 1 *M* розчину кислоти сірчаної; розчин має залишатися прозорим протягом 2 год.

## МАКРОГОЛИ

## Macrogola

## MACROGOLS

Макроголи являють собою суміш полімерів із загальною формулою:  $\text{H} - (\text{OCH}_2 - \text{CH}_2)_n - \text{OH}$ , де  $n$  — середня кількість оксіетиленових груп. Тип макроголу позначається числом, що зазначає середню відносну молекулярну масу. Може бути доданий підходящий стабілізатор.

## ВЛАСТИВОСТІ

Тип макроголу	Опис	Розчинність
300 400 600	прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна гігроскопічна рідина	змішується з водою <i>P</i> , дуже легко розчинний в ацетоні <i>P</i> , 96 % спирті <i>P</i> і метиленхлориді <i>P</i> , практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах
1000	біла або майже біла, гігроскопічна, воскоподібна або парафіноподібна маса	дуже легко розчинний у воді <i>P</i> , легко розчинний у 96 % спирті <i>P</i> і метиленхлориді <i>P</i> , практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах
1500	біла або майже біла воскоподібна або парафіноподібна маса	дуже легко розчинний у воді <i>P</i> і метиленхлориді <i>P</i> , легко розчинний у 96 % спирті <i>P</i> , практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах
3000 3350	біла або майже біла воскоподібна або парафіноподібна маса	дуже легко розчинний у воді <i>P</i> і метиленхлориді <i>P</i> , дуже мало розчинний у 96 % спирті <i>P</i> , практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах
4000 6000 8000	біла або майже біла воскоподібна або парафіноподібна маса	дуже легко розчинний у воді <i>P</i> і метиленхлориді <i>P</i> , практично не розчинний у 96 % спирті <i>P</i> , жирних оліях і мінеральних маслах
20 000 35 000	біла або майже біла воскоподібна або парафіноподібна маса	дуже легко розчинний у воді <i>P</i> , розчинний у метиленхлориді <i>P</i> , практично не розчинний у 96 % спирті <i>P</i> , жирних оліях і мінеральних маслах

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо в'язкості, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**B.** 1 г субстанції поміщають у пробірку, додають 0.5 мл кислоти сірчаної *P*, закривають пробірку притертою пробкою, спорядженою зігнутою відвідною трубкою, і нагрівають до припинення виділення білих парів. Пари збирають, пропускаючи їх через відвідну трубку, занурену в 1 мл розчину ртуті(II) хлориду *P*; утворюється рясний білий кристалічний осад.

**C.** До 0.1 г субстанції додають 0.1 г калію тіоціанату *P* і 0.1 г кобальту нітрату *P*, ретельно перемішують скляною паличкою. До одержаної суміші додають 5 мл метиленхлориду *P* і струшують; рідка фаза забарвлюється в синій колір.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 12.5 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Кислотність або лужність.** 5.0 г субстанції розчиняють у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, додають 0.15 мл розчину бромтимолового синього *P1*; з'являється жовте або зелене забарвлення, яке переходить у синє при додаванні не більше 0.1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

**В'язкість (2.2.9).** Значення в'язкості мають відповідати значенням, наведеним в Табл. 1444.-1. При розрахунках використовують відповідні значення густини, наведені в тій же таблиці.

Таблиця 1444.-1

Тип макроголу	Кінематична в'язкість (мм <sup>2</sup> · с <sup>-1</sup> )	Динамічна в'язкість (мПа · с)	Густина* (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

\* Густина макроголів 300 і 400. Густина розчинів 50 % (м/м) субстанції для інших макроголів.

Для макроголів із відносною молекулярною масою, що перевищує 400, визначення в'язкості проводять, використовуючи розчин 50 % (м/м) субстанції.

**Температура тверднення (2.2.18).** Значення температури тверднення мають відповідати значенням, наведеним в Табл. 1444.-2.

Таблиця 1444.-2

Тип макроголу	Температура тверднення (°C)
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 менше 57
35 000	не менше 57

**Гідроксильне число.** Значення гідроксильного числа мають відповідати значенням, наведеним в Табл. 1444.-3. Зазначену в таблиці наважку субстанції поміщають у суху конічну колбу, сполучену зі зворотним холодильником, додають 25.0 мл розчину фталевого ангідриду Р і перемішують рідину обертальними рухами до повного розчинення субстанції. Колбу поміщають на гарячу плитку, кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 60 хв і охолоджують. Холодильник промивають 25 мл піридину Р, потім 25 мл води Р. До одержаного розчину додають 1.5 мл розчину фенолфталейну Р і титрують 1 М розчином натрію гідроксиду до слабко-рожевого забарвлення.

Таблиця 1444.-3

Тип макроголу	Гідроксильне 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	-	-

Паралельно проводять контрольний дослід.

Гідроксильне число обчислюють за формулою:

$$\frac{56.1 \cdot (n_2 - n_1)}{m}$$

де:

- $n_1$  — об'єм 1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування випробовуваного розчину, у мілілітрах,
- $n_2$  — об'єм 1 М розчину натрію гідроксиду, витраченого на титрування контрольного досліду, у мілілітрах,
- $m$  — маса наважки субстанції, у грамах.

Для макроголів із відносною молекулярною масою більше 1000, якщо вміст води перевищує 0.5 %, відповідну наважку субстанції попередньо сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год і потім проводять визначення.

**Речовини, що відновлюють.** 1 г субстанції розчиняють в 1 мл розчину 10 г/л резорцину Р, якщо необхідно, обережно нагріваючи. До одержаного розчину додають 2 мл кислоти хлористоводневої Р; через 5 хв забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон R<sub>3</sub> (2.2.2, метод I).

**Формальдегід.** Не більше 0.003 % (30 ppm).

**Випробовуваний розчин.** До 1.00 г субстанції додають 0.25 мл розчину хромотропової кислоти натрієвої солі Р, охолоджують у льодяній бані та додають 5.0 мл кислоти сірчаної Р. Одержаний розчин витримують протягом 15 хв і повільно доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння.** 0.860 г розчину формальдегіду Р доводять водою Р до об'єму 100 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 100 мл. 1.00 мл одержаного розчину поміщають у колбу місткістю 10 мл, змішують із 0.25 мл розчину хромотропової кислоти натрієвої солі Р, охолоджують у льодяній бані і додають 5.0 мл кислоти сірчаної Р. Одержаний розчин витримують протягом 15 хв і повільно доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Компенсаційний розчин.** 1.00 мл води Р поміщають у колбу місткістю 10 мл, змішують із 0.25 мл розчину хромотропової кислоти натрієвої солі Р, охолоджують у льодяній бані і додають 5.0 мл кислоти сірчаної Р. Одержаний розчин повільно доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Оптична густина (2.2.25)** випробовуваного розчину, виміряна по відношенню до компенсаційного розчину за довжини хвилі 567 нм, не має перевищувати оптичну гуστину розчину порівняння.

Якщо використання макроголів із більш високим вмістом формальдегіду чинить несприятливу дію, компетентний уповноважений орган може установити межу вмісту не більше 0.0015 % (15 ppm).

**Етиленгліколь і діетиленгліколь.** Визначення проводять для макроголів із відносною молекулярною масою менше 1000.

Не більше 0.4 % (м/м) суми етиленгліколю і діетиленгліколю. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).



**Випробовуваний розчин.** 5.00 г субстанції розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин порівняння.** 0.10 г етиленгліколю *P* і 0.50 г діетиленгліколю *P* розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять ацетоном *P* до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 1.8 м x 2 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії *P*, із нанесеним 5 % (м/м) макроголом 20 000 *P*;
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура блока вводу проб і детектора 250 °С.

Якщо необхідно, колонку передкондиціонують нагріванням при температурі 200 °С протягом близько 15 год. Установлюють початкову температуру колонки таким чином, щоб час утримування піка діетиленгліколю становив від 14 хв до 16 хв.

Поперемінно хроматографують 2 мкл випробовуваного розчину і 2 мкл розчину порівняння, підвищуючи температуру колонки на близько 30 °С зі швидкістю 2 °С/хв, але не вище 170 °С. Одержують по п'ять хроматограм для кожного розчину для перевірки збіжності відгуку.

**Етиленоксид і діоксан (2.4.25).** Не більше 0.0001 % (1 ppm) етиленоксиду і 0.001 % (10 ppm) діоксану.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 12 мл одержаного розчину витримують випробовування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm *Pb*) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 2.0 % для субстанції з відносною молекулярною масою, що не перевищує 1000, і не більше 1.0 % для субстанції з відносною молекулярною масою, що перевищує 1000. Визначення проводять із 2.00 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- тип макроголу;
- назву і вміст доданого стабілізатора;
- вміст формальдегіду.

## ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЬ

*Polyethylenglycolum*

## ПОЛІЕТИЛЕНОКСИД

*Polyethylenoxidum*

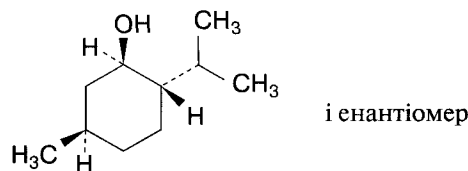
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у сухому прохолодному місці. Краще використовувати контейнер з алюмінію, скла, нержавіючої сталі.

## МЕНТОЛ РАЦЕМІЧНИЙ

*Mentholum racemicum*

### MENTHOL, RACEMIC



$C_{10}H_{20}O$

М.м. 156.3

Ментол рацемічний являє собою суміш рівних частин (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанолу.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок сипкий або у вигляді агломератів або призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у 96 % спирті *P*, ефірі *P* і петролейному ефірі *P*, легко розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі *P*, дуже мало розчинний у гліцерині *P*.

(Плавиться при температурі близько 34 °С).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, C.**

Друга ідентифікація: **B, D.**

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *Г Р*.

*Випробовуваний розчин.* 25 мг субстанції розчиняють у метанолі *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння.* 25 мг ФСЗ ментолу розчиняють у метанолі *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину і 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *етилацетат Р - толуол Р* (5:95). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі до випарування розчинників і обприскують розчином *анісового альдегіду Р*. Пластинку нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Супровідні домішки", час утримування і площа основного піка має відповідати часу утримування і приблизній площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c).

**Д.** 0.20 г субстанції розчиняють у 0.5 мл *пиридину безводного Р*, додають 3 мл розчину 150 г/л *динітробензоїл хлориду Р* у *пиридині безводному Р* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. До одержаного розчину додають 7.0 мл *води Р* невеликими порціями при перемішуванні, витримують у льодяній бані протягом 30 хв; утворюється осад. Після відстоювання надосадову рідину зливають, осад промивають двома порціями, по 5 мл кожна, льодяної *води Р*. Перекристалізують із 10 мл *ацетону Р*, промивають льодяним *ацетоном Р* і сушать при температурі 75 °С і тиску не більше 2.7 кПа протягом 30 хв. Температура плавлення (2.2.14) одержаних кристалів має бути від 130 °С до 131 °С.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.50 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % *спирту Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** 1.0 г субстанції розчиняють у 96 % *спирті Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До одержаного розчину додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну Р*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М *розчину натрію гідроксиду*.

**Оптичне обертання (2.2.7).** Від +0.2° до -0.2°. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Випробовуваний розчин (a).* 0.20 г субстанції розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Випробовуваний розчин (b).* 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять *метиленхлоридом Р* до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (a).* 40.0 мг субстанції і 40.0 мг *ізоментолу Р* розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 0.10 мл випробовуваного розчину (a) доводять *метиленхлоридом Р* до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (c).* 40.0 мг ФСЗ ментолу розчиняють у *метиленхлориді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменевіо-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 2.0 м x 2 мм, заповнена *діатомітом для газової хроматографії Р* із нанесеним шаром 15 % (м/м) *макроголу 1500 Р*;
- газ-носіє азот для хроматографії *Р*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки 120 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 150 °С і 200 °С, відповідно.

Поперемінно хроматографують по 1 мкл кожного розчину. Час хроматографування має бути у 2 рази більше часу утримування ментолу.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків ментолу й ізоментолу на хроматограмі розчину порівняння (a) становить не менше 1.4;
- відношення сигнал/шум, розраховане для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b), становить не менше 5.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1 % площі основного піка. Не враховують піки розчинників і піки, площа яких становить менше 0.05 % площі основного піка.

**Сухий залишок.** 2.00 г субстанції упарюють на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 1.0 мг (0.05 %).

## ЗБЕРІГАННЯ

У прохолодному місці.

N

Замість наведеної вище методики випробування "Су-  
провідні домішки" можна застосовувати описану ниж-  
че методику.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом  
газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 0.10 г субстанції розчиняють у  
циклогексані Р і доводять об'єм розчину тим самим  
розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.10 г ФСЗ ментолу розчиняють  
у циклогексані Р і доводять об'єм розчину тим самим  
розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10.0 мг тимолу Р і 10.0 мг дека-  
нолу Р розчиняють у циклогексані Р і доводять об'єм  
розчину тим самим розчинником до 5.0 мл. До 0.2 мл  
одержаного розчину додають 0.1 мл розчину порів-  
няння (а) і доводять об'єм розчину циклогексаном Р до  
10.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хромато-  
графі з полуменево-іонізаційним детектором за таких  
умов:

- колонка капілярна кварцова розміром  
60 м x 0.32 мм, покрита шаром макроглоу 20 000 Р  
завтовшки 0.5 мкм;
- газ-носії гелій для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 0.8 мл/хв;
- поділ потоку 1:80;
- температура колонки 170 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 230 °С.

Час хроматографування має бути в 1.1 рази більше ча-  
су утримування тимолу (близько 24 хв).

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння (б). Хро-  
матографічна система вважається придатною, якщо  
виконуються такі умови:

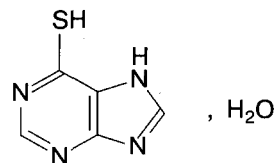
- ефективність хроматографічної колонки має бути  
не менше 30 000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт розділення піків ментолу і деканолу  
становить не менше 5;
- висота піка ментолу становить не менше 25 %  
шкали реєструючого пристрою.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ  
усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1 %  
площі основного піка. Не враховують піки розчин-  
ників і піки, площа яких становить менше 0.05 %  
площі основного піка.

## МЕРКАПТОПУРИН

## Mercaptopurinum

## MERCAPTOPURINE



М.м. 170.2

Меркаптопурин містить не менше 98.5 % і не більше  
101.0 % 7Н-пурин-6-тіолу, у перерахунку на безводну  
речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді Р і ефі-  
рі Р, мало розчинний у 96 % спирті Р.

(Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних ме-  
талів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 20 мг субстанції розчиняють у 5 мл диметилсуль-  
фоксиду Р і доводять об'єм розчину 0.1 М розчином  
кислоти хлористоводневої до 100 мл. 5 мл одержаного  
розчину доводять 0.1 М розчином кислоти хлористо-  
водневої до об'єму 200 мл. Ультрафіолетовий спектр  
поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від  
230 нм до 350 нм повинен мати тільки один максимум  
за довжини хвилі 325 нм.

**В.** Близько 20 мг субстанції розчиняють у 20 мл  
96 % спирту Р, нагрітого до температури 60 °С, і до-  
дають 1 мл насиченого розчину ртуті(II) ацетату Р  
у 96 % спирті Р; утворюється білий осад.

**С.** Близько 20 мг субстанції розчиняють у 20 мл  
96 % спирту Р, нагрітого до температури 60 °С, і до-  
дають 1 мл розчину 10 г/л свинцю(II) ацетату Р  
у 96 % спирті Р; утворюється жовтий осад.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Гіпоксантин.** Визначення проводять методом тонко-  
шарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як  
тонкий шар силікагель GF<sub>254</sub> Р.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють в  
1 мл диметилсульфоксиду Р і доводять об'єм розчину  
метанолом Р до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мг гіпоксантину *P* розчиняють у 10 мл диметилсульфоксиду *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (25 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку концентрований P - вода P - ацетон P* (3:7:90). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна гіпоксантину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (2.0 %).

**Вода (2.5.12).** Від 10.0 % до 12.0 %. Визначення проводять із 0.250 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 50 мл диметилформаміду *P* і титрують 0.1 *M* розчином тетрабутиламонію гідроксиду потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* розчину тетрабутиламонію гідроксиду відповідає 15.22 мг  $C_5H_4N_4S$ .

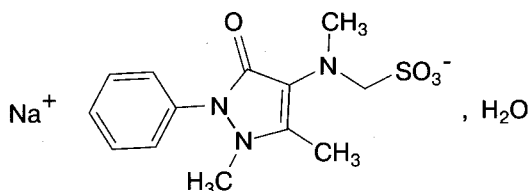
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## МЕТАМІЗОЛУ НАТРІЄВА СІЛЬ

### Metamizolum natricum

#### METAMIZOLE SODIUM



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

М.м. 351.4

Метамізолу натрієва сіль містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % натрію [(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-*N*-метиламіно]метансульфонату, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, розчинний у 96 % спирті *P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.

**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ метамізолу натрієвої солі.

**В.** 50 мг субстанції розчиняють в 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P*; з'являється синє забарвлення, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в інтенсивне червоне.

**С.** 0.10 г субстанції поміщають у пробірку, вносять декілька скляних кульок і розчиняють у 1.5 мл води *P*. Додають 1.5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*, накривають пробірку фільтрувальним папером, змоченим розчином 20 мг калію йодату *P* у 2 мл розчину крохмалю *P*, та обережно нагрівають. Пари сірки діоксиду, що виділяються, забарвлюють фільтрувальний папір у синій колір. Обережно нагрівають ще протягом 1 хв і над отвором пробірки поміщають скляну паличку, змочену розчином 10 г/л кислоти хромотропової натрієвої солі *P* у кислоті сірчаній *P*. Не більше як через 10 хв крапля розчину на паличці забарвлюється у синьо-фіолетовий колір.

**D.** 0.5 мл розчину *S* приготованого, як зазначено в розділі "Випробовування на чистоту", дають реакцію (а) на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 40 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Забарвлення розчину *S* відразу після приготування має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Кислотність або лужність.** До 5 мл розчину *S* додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *PI*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.1 мл 0.02 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

**Випробовуваний розчин.** 50.0 мг субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10.0 мг ФСЗ домішки А метамізолу розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять метанолом Р до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 40 мг ФСЗ метамізолу натрієвої солі розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (д).** 10 мл розчину порівняння (с) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують до кімнатної температури і доводять об'єм розчину метанолом Р до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (е).** До 6 мл розчину порівняння (а) додають 1 мл розчину порівняння (с).

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: метанол Р - буферний розчин (28:72); буферний розчин: суміш розчин 6.0 г/л натрію дигідрофосфату Р - триетиламін Р (1000:1), рН якої доводять до 7 розчином натрію гідроксиду концентрованим Р;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має бути таким: домішка А, метамізол, домішка В, домішка С, домішка D.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (д). На хроматограмі мають бути два основних піки, що відповідають метамізолу та домішці С.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (е). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків домішки А та метамізолу становить не менше 2.5.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути у 3.5 рази більше часу утримування метамізолу.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки С не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %); площа будь-якого піка, крім основного і піка домішки С, не має перевищувати 0.4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.2 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %). Не враховують піки,

площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б).

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.1 %. 0.150 г субстанції розчиняють у воді дистильованій Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали (2.4.8).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 12 мл свіжоприготованого розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Рb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 4.9 % до 5.3 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 10 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої, попередньо охолодженої в льодяній бані, і відразу титрують, краплями, 0.05 М розчином йоду. Перед кожним додаванням 0.05 М розчину йоду розчиняють осад перемішуванням. Наприкінці титрування додають 2 мл розчину крохмалю Р і титрують до блакитного забарвлення, яке не зникає протягом більше 2 хв.

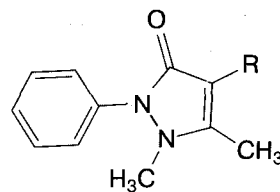
Температура розчину у процесі титрування не має перевищувати 10 °С.

1 мл 0.05 М розчину йоду відповідає 16.67 мг  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місті.

## ДОМІШКИ



**A.** R = NHCHO : 4-форміламіно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он,

**B.** R = NH<sub>2</sub> : 4-аміно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он,

**C.** R = NHCH<sub>3</sub> : 4-метиламіно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он,

**D.** R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : 4-диметиламіно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он.

## АНАЛЬГІН

Analginum

## МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗА

Methylcellulosum

## METHYLCCELLULOSE

Метилцелюлоза являє собою частково *O*-метильовану целюлозу.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору або гранули. Гігроскопічний після висушування.

**Розчинність.** Практично не розчинний у гарячій воді *P*, ацетоні *P*, етанолі *P*, ефірі *P* і толуолі *P*.

(Розчиняється в холодній воді *P* із утворенням колоїдного розчину).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 10 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", нагрівають у водяній бані, постійно перемішуючи; при температурі вище 50 °С розчин каламутніє або утворюється пластівчастий осад. Розчин знову стає прозорим при охолодженні.

**B.** До 10 мл розчину *S* додають 0.3 мл кислоти оцтової розведеної *P* і 2.5 мл розчину 100 г/л кислоти танінової *P*; утворюється жовтувато-білий пластівчастий осад, який розчиняється у розчині аміаку розведеному *P1*.

**C.** 1 г субстанції у пробірці заввишки близько 160 мм ретельно перемішують із 2 г тонко здрібненого марганцю(II) сульфату *P*. На глибину 2 см від верхньої частини пробірки поміщають смужку фільтрувального паперу, імпрегнованого свіжоприготованою сумішшю розчин 20 % (об/об) діетаноламіну *P* - розчин 50 г/л натрію нітропрусида *P*, рН якого доводять до 9.8 1 *M* розчином кислоти хлористоводневої, (1:11). Пробірку занурюють на глибину 8 см у баню із силіконовим маслом, нагріту до температури від 190 °С до 200 °С; фільтрувальний папір протягом 10 хв не має забарвлюватися у синій колір. Паралельно проводять контрольний дослід.

**D.** 0.2 г субстанції без нагрівання повністю розчиняють у 15 мл розчину 70 % (м/м) кислоти сірчаної *P*, постійно перемішуючи додають 100 мл льодяної води *P* і доводять об'єм розчину льодяною водою *P* до 250 мл. 1 мл одержаного розчину поміщають у пробірку і при ретельному перемішуванні й охолодженні в льодяній бані додають краплями 8 мл кислоти сірчаної *P*. Нагрівають у водяній бані протягом близько 3 хв і відразу охолоджують у льодяній бані. До охолодженої суміші обережно додають 0.6 мл розчину нінгідрину *P2*, ретельно перемішують і витримують при температурі 25 °С; відразу з'являється рожеве забарвлення, яке не переходить у фіолетове протягом 100 хв.

**E.** 1 мл розчину *S* поміщають на скляну пластинку; після випарування води утворюється тонка плівка.

**F.** 0.2 г субстанції не розчиняються ні в 10 мл толуолу *P*, ні в 10 мл етанолу *P*.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.0 г субстанції, у перерахунку на суху речовину, при постійному перемішуванні додають до 50 г води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, нагрітої до температури 90 °С і витримують до охолодження. Масу одержаного розчину доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, *P* до 100 г і перемішують до повного розчинення субстанції. Безпосередньо перед проведенням випробувань "Прозорість розчину" і "Кольоровість розчину" одержаний розчин витримують при температурі від 2 °С до 8 °С протягом 1 год.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* за ступенем каламутності не має перевищувати еталон III.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_6$ .

**pH (2.2.3).** Від 5.5 до 8.0. Вимірюють рН розчину *S*.

**Уявна в'язкість.** Не менше 75 % і не більше 140 % від зазначеної на етикетці.

6.00 г субстанції, у перерахунку на суху речовину, при постійному перемішуванні додають до 150 г води *P*, нагрітої до температури 90 °С. Суміш перемішують мішалкою з лопаттю протягом 10 хв. Потім колбу поміщають у льодяну баню і продовжують перемішувати протягом 40 хв до повного розчинення субстанції. Масу розчину доводять до 300 г і центрифугують для звільнення від поглиненого повітря. Температуру розчину доводять до  $(20 \pm 0.1)$  °С. В'язкість (2.2.10) одержаного розчину визначають при температурі 20 °С і кутовій швидкості 10 с<sup>-1</sup>, використовуючи ротатійний віскозиметр.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.5 %. 1 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Важкі метали (2.4.8, метод C).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.000 г субстанції.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають значення уявної в'язкості 2 % (м/м) розчину субстанції, у мПа·с.

# МІДІ СУЛЬФАТ БЕЗВОДНИЙ

## Cupri sulfas anhydricus

### COPPER SULPHATE, ANHYDROUS

**CuSO<sub>4</sub>** **М.м. 159.6**

Міді сульфат безводний містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % CuSO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок зеленувато-сірого кольору. Дуже гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, мало розчинний у метанолі *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** До 1 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають декілька крапель розчину аміаку розведеного *P2*; утворюється синій осад, що при подальшому додаванні розчину аміаку розведеного *P2* розчиняється, з'являється темно-синє забарвлення.

**В.** Субстанція має витримувати випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**С.** 1 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 5 мл. Одержаний розчин дає реакцію (а) на сульфати (2.3.1)

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.6 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.015 % (150 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Пробірки переглядають горизонтально на чорному фоні.

**Залізо.** Не більше 0.015 % (150 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод *I*).

**Випробовуваний розчин.** 0.32 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують із використанням еталонного розчину заліза (20 ppm Fe) *P*, додаючи до кожного розчину 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єми розчинів водою *P* до 25.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 248.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із залізним порожнистим катодом і повітряно-бутанове полум'я.

**Свинець.** Не більше 0.008 % (80 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод *I*).

**Випробовуваний розчин.** 1.6 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P*, і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують із використанням еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) *P*, додаючи до кожного розчину 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єми розчинів водою *P* до 25.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 217.0 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу зі свинцевим порожнистим катодом і повітряно-бутанове полум'я.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 250 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.125 г субстанції розчиняють у 50 мл води *P*, додають 2 мл кислоти сірчаної *P*, 3 г калію йодиду *P* і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю *P*, що додають наприкінці титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 15.96 мг CuSO<sub>4</sub>.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МІДІ СУЛЬФАТ ПЕНТАГІДРАТ

## Cupri sulfas pentahydricus

## COPPER SULPHATE PENTAHYDRATE

CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O

М.м. 249.7

Міді сульфат пентагідрат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок синього кольору або прозорі сині кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, розчинний у метанолі *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** До 1 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають декілька крапель розчину аміаку розведеного *P2*; утворюється синій осад, що при подальшому додаванні розчину аміаку розведеного *P2* розчиняється; з'являється темно-синє забарвлення.

**В.** Субстанція має витримувати випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**С.** 1 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 5 мл. Одержаний розчин дає реакцію (а) на сульфати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин *S*.** 5 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Пробірки переглядають горизонтально на чорному фоні.

**Залізо.** Не більше 0.01 % (100 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин:** 0.5 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують із використанням еталонного розчину заліза (20 ppm Fe) *P*, додаючи до кожного

розчину 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єм розчинів водою *P* до 25.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 248.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із залізним порожнистим катодом і повітряно-бутанове полум'я.

**Свинець.** Не більше 0.005 % (50 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 2.5 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують із використанням еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) *P*, додаючи до кожного розчину 2.5 мл кислоти азотної, вільної від свинцю, *P* і доводять об'єм розчинів водою *P* до 25.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 217.0 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу зі свинцевим порожнистим катодом і повітряно-бутанове полум'я.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 35.0 % до 36.5 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 250 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

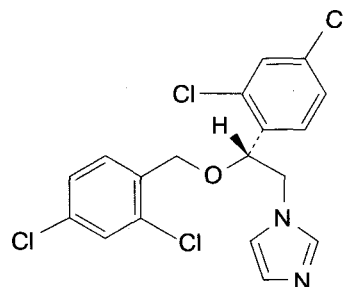
0.200 г субстанції розчиняють у 50 мл води *P*, додають 2 мл кислоти сірчаної *P*, 3 г калію йодиду *P* і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю *P*, що додають наприкінці титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 24.97 мг CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O.

## МІКОНАЗОЛУ НІТРАТ

## Miconazoli nitras

## MICONAZOLE NITRATE

і енантіомер, HNO<sub>3</sub>C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

М.м. 479.1



Міконазолу нітрат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 1-[(2RS)-2-[(2,4-дихлорбензил)окси]]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазолу нітрату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, помірно розчинний у метанолі *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, В.

*Друга ідентифікація:* А, С, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 178 °С до 184 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати спектру ФСЗ міконазолу нітрату.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підходящий силікагель октадецилсилільний.

*Випробовуваний розчин.* 30 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння (а).* 30 мг ФСЗ міконазолу нітрату розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння (б).* 30 мг ФСЗ міконазолу нітрату і 30 мг ФСЗ еконазолу нітрату розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (30 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (30 мкг) розчину порівняння (а) і 5 мкл (30 мкг міконазолу нітрату і 30 мкг еконазолу нітрату) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин амонію ацетату *P* - діоксан *P* - метанол *P* (20:40:40). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені теплого повітря протягом 15 хв і витримують у камері, насиченій паром йоду, до появи плям. Хроматограму переглядають у денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

**D.** Субстанція дає реакцію на нітрати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.1 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

**Оптичне обертання (2.2.7).** Від -0.10 ° до +0.10 °. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 0.100 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 2.5 мг ФСЗ міконазолу нітрату і 2.5 мг ФСЗ еконазолу нітрату розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.10 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром часток 3 мкм;
- рухома фаза: розчин 6.0 г амонію ацетату *P* у суміші 300 мл ацетонітрилу *P*, 320 мл метанолу *P* і 380 мл води *P*;
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 235 нм.

Урівноважують колонку рухомою фазою зі швидкістю 2 мл/хв протягом близько 30 хв.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (а). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримування піків мають бути: еконазолу нітрату — близько 10 хв, міконазолу нітрату — близько 20 хв. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків еконазолу нітрату та міконазолу нітрату становить не менше 10. Якщо необхідно, коригують склад рухомої фази.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування має бути в 1.2 рази більше часу утримування основного піка.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.25 %); сума площ усіх піків, крім ос-

новного, не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %). Не враховують пік нітрат-іона і піки, площа яких становить менше 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.350 г субстанції розчиняють у 75 мл *кислоти оцтової безводної P*, якщо необхідно, злегка нагріваючи, і титрують 0.1 M розчином *кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

Паралельно проводять контрольний дослід.

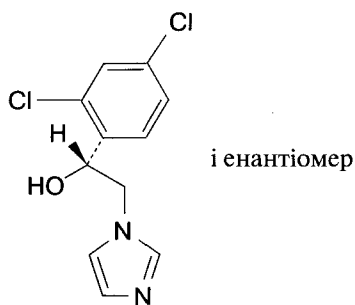
1 мл 0.1 M розчину *кислоти хлорної* відповідає 47.91 мг C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

**ЗБЕРІГАННЯ**

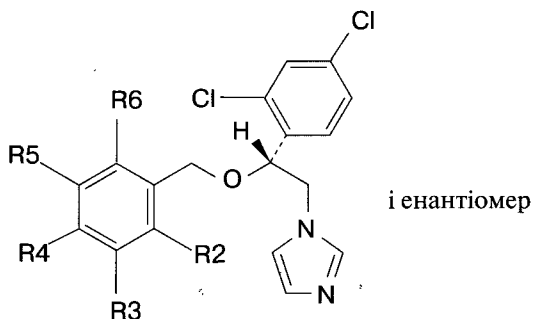
У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

*Домішки, що кваліфікуються: А, В, С, D, Е, F, G.*  
*Інші домішки, що визначаються: H, I.*



**A.** (1RS)-1-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-імідазол-1-іл)-етанол,



**B.** R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, R<sub>4</sub> = Cl : 1-[(2RS)-2-[(4-хлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,

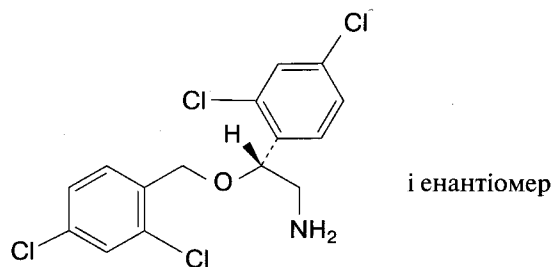
**D.** R<sub>2</sub> = R<sub>6</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H : 1-[(2RS)-2-[(2,6-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,

**F.** R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = Cl : 1-[(2RS)-2-[(3,4-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,

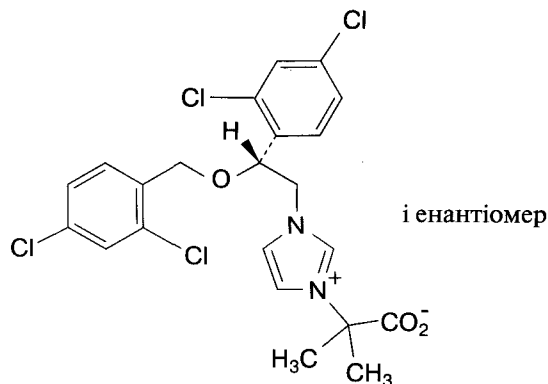
**G.** R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>6</sub> = H : 1-[(2RS)-2-[(2,5-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,

**H.** R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H : 1-[(2RS)-2-бензил-окси-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,

**I.** R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H : 1-[(2RS)-2-[(2-хлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол,



**C.** (2RS)-2-[(2,4-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етанамін,



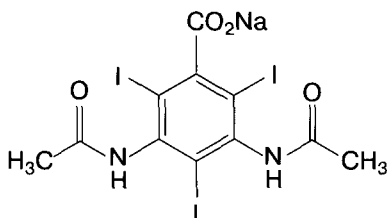
**E.** 2-[1-[(2RS)-2-[(2,4-дихлорбензил)окси]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол-3-іо]-2-метилпропаннат.

## Н

## НАТРІЮ АМІДОТРИЗОАТ

## Natrii amidotrizoas

## SODIUM AMIDOTRIZOATE

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>I<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>

М.м. 636

Натрію амідотризоат містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % натрію 3,5-біс(ацетиламіно)-2,4,6-трийодбензоату, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*, практично не розчинний в ацетоні *P*.

(Плавиться при температурі близько 261 °С із розкладанням).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.

**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ натрію амідотризоату. Субстанцію і ФСЗ натрію амідотризоату попередньо сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаний у випробуванні "Супровідні домішки", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (b), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** 50 мг субстанції обережно нагрівають у маленькій фарфоровій чашці на відкритому полум'ї; виділяється пара фіолетового кольору.

**D.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 7.5 до 9.5. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

**Приготування розчинів і хроматографування проводять у захищеному від світла місці.**

**Випробовуваний розчин (a).** 0.50 г субстанції розчиняють у розчині 3 % (об/об) аміаку *P* у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять розчином 3 % (об/об) аміаку *P* у метанолі *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 1 мл випробовуваного розчину (b) доводять розчином 3 % (об/об) аміаку *P* у метанолі *P* до об'єму 50 мл.

**Розчин порівняння (b).** 50 мг ФСЗ натрію амідотризоату розчиняють у розчині 3 % (об/об) аміаку *P* у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину (a), 2 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину (b), 2 мкл (0.2 мкг) розчину порівняння (a) і 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна *P* - метилкетон *P*-толуол *P* (20:25:60). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі до видалення розчинників і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою

## Натрію ацетат тригідрат

за пляму на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %).

**Вільні ароматичні аміни.** Розчини та реактиви зберігають у льодяній бані, у захищеному від світла місці.

0.50 г субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 15 мл води *P*, збовтують і додають 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*. Одержаний розчин охолоджують у льодяній бані. Потім додають 5 мл свіжоприготованого розчину 5 г/л натрію нітриту *P* і 12 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*, обережно струшують і точно через 2 хв після додавання кислоти додають 10 мл розчину 20 г/л амонію сульфамату *P*, витримують протягом 5 хв, часто збовтуючи, додають 0.15 мл розчину 100 г/л  $\alpha$ -нафтолу *P* у 96 % спирті *P*, збовтують і витримують протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 3.5 мл буферного розчину рН 10.9 *P*, перемішують і доводять об'єм розчину водою *P* до 50.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) розчинів вимірюють на спектрофотометрі за довжини хвилі 485 нм не пізніше ніж через 20 хв після приготування розчинів. Як компенсаційний розчин використовують розчин, приготований паралельно з випробуваним розчином без субстанції.

Оптична густина випробуваного розчину не має перевищувати 0.30.

**Вільний йод і йодиди.** Не більше 0.005 % (50 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До одержаного розчину додають краплями кислоту азотну розведену *P* до припинення утворення осаду, потім додають ще 3 мл кислоти азотної розведеної *P*; суміш фільтрують і осад промивають 5 мл води *P*. До об'єднаного фільтрату додають 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P*, 1 мл метиленхлориду *P* і збовтують. Забарвлення нижнього шару має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням 5 мл еталонного розчину йодиду (10 ppm I) *P*, 3 мл кислоти азотної розведеної *P* і 15 мл води *P*.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 4 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 11.0 %. Визначення проводять із 0.400 г субстанції напівмікрометодом.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають 5 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого *P*, 20 мл води *P*, 1 г цинку порошку *P* і декілька скляних кульок. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, холодильник промивають 20 мл

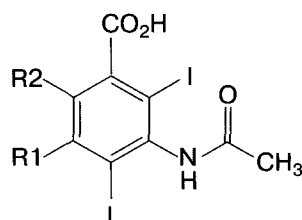
води *P* і додають промивну воду в колбу. Потім фільтрують крізь скляний фільтр. Фільтр промивають декілька разів водою *P*. Фільтрат і промивні води об'єднують, додають 40 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і відразу титрують 0.1 М розчином срібла нітрату потенціометрично (2.2.20), використовуючи підходячу електродну систему, яка складається зі срібного та сульфатртутного електродів.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 21.20 мг  $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ



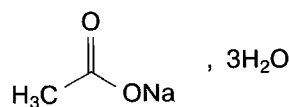
A. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = I : 3-ацетиламіно-5-аміно-2,4,6-три-йодбензойна кислота,

B. R1 = NHCOCH<sub>3</sub>, R2 = H : 3,5-біс(ацетиламіно)-2,4-ди-йодбензойна кислота.

## НАТРІЮ АЦЕТАТ ТРИГІДРАТ

Natrii acetas trihydricus

### SODIUM ACETATE TRIHYDRATE



$C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$

М.м. 136.1

Натрію ацетат тригідрат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % натрію етаноату тригідрату, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакцію (b) на ацетати (2.3.1).

**B.** 1 мл розчину S дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 7.5 до 9.0. 5 мл розчину S доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, P до об'єму 10 мл.

**Речовини, що відновлюють.** 1.0 г субстанції розчиняють у 100 мл киплячої води P, додають 5 мл кислоти сірчаної розведеної P і 0.5 мл 0.002 M розчину калію перманганату P. Розчин перемішують і обережно кип'ятять протягом 5 хв; рожеве забарвлення розчину не має повністю зникати.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 2.5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 7.5 мл розчину S доводять водою дистильованою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

20 г субстанції розчиняють у 100 мл води P, доводять pH розчину до 6.0 1 M розчином кислоти хлористоводневої (близько 10 мл). Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P, 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 P і 98 мл води P. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл ацетатного буферного розчину pH 6.0 P і 100 мл води P.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій і магній.** Не більше 0.005 % (50 ppm), у перерахунку на Ca. До 200 мл води P додають 10 мл аміачного буферного розчину pH 10.0 P, 0.1 г індикаторної суміші

протравного чорного 11 P, 2.0 мл 0.05 M розчину цинку хлориду і краплями 0.02 M розчин натрію едетату до переходу забарвлення від фіолетового до блакитного. До одержаного розчину додають 10.0 г субстанції і струшують до розчинення. Одержаний розчин титрують 0.02 M розчином натрію едетату до зникнення блакитного забарвлення. Об'єм витраченого 0.02 M розчину натрію едетату не має перевищувати 0.65 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 39.0 % до 40.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 130 °C. Субстанцію поміщають у холодну сушильну шафу.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 50 мл кислоти оцтової безводної P, додають 5 мл оцтового ангідриду P, перемішують і витримують протягом 30 хв. Одержаний розчин титрують 0.1 M розчином кислоти хлорної до зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.3 мл розчину нафтолбензеїну P.

1 мл 0.1 M розчину кислоти хлорної відповідає 8.20 мг  $C_7H_5NaO_2$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

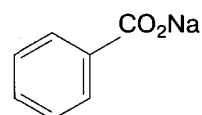
## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:  
— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## НАТРІЮ БЕНЗОАТ

Natrii benzoas

## SODIUM BENZOATE



$C_7H_5NaO_2$

М.м. 144.1

Натрію бензоат містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % натрію бензолкарбоксилату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний або гранульований порошок або пластівці білого кольору. Слабко гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний у спирті 90 % (об/об) *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакції (b) і (c) на бензоати (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_6$ .

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і 0.2 мл розчину фенолфталеїну *P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду або 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Галогенпохідні.** Увесь скляний посуд має бути вільним від хлоридів. Для цього посуд витримують протягом ночі в розчині 500 г/л кислоти азотної *P*, промивають водою *P* і зберігають заповненим водою *P*. Рекомендується для даного випробування використовувати окремий скляний посуд.

До 20.0 мл розчину S додають 5 мл води *P* і доводять об'єм розчину 96 % спиртом *P* до 50.0 мл (випробуваний розчин).

**Визначення хлорид-іона.** Не більше 0.02 % (200 ppm).

У трьох мірних колбах місткістю 25 мл готують такі розчини.

**Розчин (a).** До 4.0 мл випробовуваного розчину додають 3 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і 3 мл 96 % спирту *P*. Одержаний розчин використовують для приготування розчину А.

**Розчин (b).** До 3 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* додають 2 мл води *P* і 5 мл 96 % спирту *P*. Одержаний розчин використовують для приготування розчину В.

**Розчин (c).** До 4.0 мл еталонного розчину хлориду (8 ppm Cl) *P* додають 6.0 мл води *P*. Одержаний розчин використовують для приготування розчину С.

У четверту мірну колбу місткістю 25 мл поміщають 10 мл води *P*.

У кожену колбу додають по 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P5* і перемішують. До одержаних розчинів краплями, перемішуючи обертальними рухами, додають по 2 мл кислоти азотної *P* і 5 мл розчину ртуті(II) тіоціанату *P*. Колби струшують і вміст кожної колби доводять водою *P* до об'єму 25.0 мл. Одержані розчини (розчин А, розчин В, розчин С і компенсаційний розчин) витримують у водяній бані при температурі 20 °С протягом 15 хв. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину А за довжини хвилі 460 нм у кюветі з товщиною шару 2 см, використовуючи як компенсаційний розчин розчин В, і оптичну густину розчину С, використовуючи як компенсаційний розчин розчин В, одержаний із 10 мл води *P*. Оптична густина розчину А не має перевищувати оптичну густину розчину С.

**Визначення загального хлору.** Не більше 0.03 % (300 ppm).

**Розчин (a).** До 10.0 мл випробовуваного розчину додають 7.5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, 0.125 г нікель-алюмінієвого сплаву *P* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. Охолоджують до кімнатної температури, фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл і фільтр промивають трьома порціями, по 2 мл кожна, 96 % спирту *P* (можливе утворення ледь помітного осаду, що розчиняється при підкислюванні). Фільтрат і промивні води об'єднують і доводять водою *P* до об'єму 25.0 мл. Одержаний розчин використовують для приготування розчину А.

**Розчин (b).** Готують аналогічно, використовуючи замість випробовуваного розчину суміш 5 мл 96 % спирту *P* і 5 мл води *P*. Одержаний розчин використовують для приготування розчину В.

**Розчин (c).** До 6.0 мл еталонного розчину хлориду (8 ppm Cl) *P* додають 4.0 мл води *P*. Одержаний розчин використовують для приготування розчину С.

У чотири мірні колби місткістю 25 мл поміщають по 10 мл розчину (a), 10 мл розчину (b), 10 мл розчину (c) і 10 мл води *P*. У кожену колбу додають по 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P5* і перемішують. До одержаних розчинів краплями, перемішуючи обертальними рухами, додають по 2 мл кислоти азотної *P* і 5 мл розчину ртуті(II) тіоціанату *P*. Колби струшують і вміст кожної колби доводять водою *P* до об'єму 25.0 мл. Одержані розчини (розчин А, розчин В, розчин С і компенсаційний розчин) витримують у водяній бані при температурі 20 °С протягом 15 хв. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину А за довжини хвилі 460 нм у кюветі з товщиною шару 2 см, використовуючи як компенсаційний розчин розчин В, і оптичну густину розчину С, використовуючи як компенсаційний розчин розчин В, одержаний із 10 мл води *P*. Оптична густина розчину А не має перевищувати оптичну густину розчину С.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використаним 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 2.0 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 20 мл *кислоти оцтової безводної P*, якщо необхідно, нагріваючи до температури 50 °С. Одержаний розчин охолоджують і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлорної* до зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.05 мл *розчину нафтолбензеїну P*.

1 мл 0.1 М *розчину кислоти хлорної* відповідає 14.41 мг  $C_7H_5NaO_2$ .

## N

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.0075 % (75 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. 1.3 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 1.5 г субстанції розчиняють у 25 мл *води P*, додають 5 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P* і фільтрують. 15 мл одержаного фільтрату мають витримувати випробування на сульфати.

# НАТРІЮ БРОМІД

## Natrii bromidum

### SODIUM BROMIDE

NaBr М.м. 102.9

Натрію бромід містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % NaBr, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Гранульований порошок білого кольору або дрібні, безбарвні, прозорі або матові кристали. Слабко гіроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді P*, розчинний у 96 % *спирті P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція дає реакцію (а) на броміди (2.3.1).

**B.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у *воді, вільній від вуглецю діоксиду, P*, приготованій із *води дистильованої P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього P1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої* або 0.01 М *розчину натрію гідроксиду*.

**Бромати.** До 10 мл розчину S додають 1 мл *розчину крохмалю P*, 0.1 мл розчину 100 г/л *калію йодиду P* і 0.25 мл 0.5 М *розчину кислоти сірчаної*. Одержаний розчин витримують у захищеному від світла місці протягом 5 хв; не має з'являтися синє або фіолетове забарвлення.

**Хлориди.** Не більше 0.6 %. 1.000 г субстанції поміщають у конічну колбу, розчиняють у 20 мл *кислоти азотної розведеної P*, додають 5 мл *розчину водню пероксиду концентрованого P* і нагрівають колбу на водяній бані до повного знебарвлення розчину. Стінки колби обполіскують невеликою кількістю *води P* і колбу нагрівають на водяній бані протягом 15 хв. Витримують до охолодження і доводять об'єм розчину *водою P* до 50 мл. До одержаного розчину додають 5.0 мл 0.1 М *розчину срібла нітрату* і 1 мл *дибутилфталату P*, струшують і титрують 0.1 М *розчином амонію тіоціанату*, використовуючи як індикатор 5 мл *розчину заліза(III) амонію сульфату P2*. На титрування може бути витрачено не більше 1.7 мл 0.1 М *розчину срібла нітрату*. Об'єм витраченого 0.1 М *розчину срібла нітрату* використовують у розрахунках у розділі "Кількісне визначення". Паралельно проводять контрольний дослід.

**Йодиди.** До 5 мл розчину S додають 0.15 мл *заліза(III) хлориду P1* і 2 мл *метиленхлориду P*, струшують і залишають до розшарування; нижній шар має бути безбарвним (2.2.2, метод I).

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній і лужноземельні метали (2.4.7).** Не більше 0.02 % (200 ppm), у перерахунку на Ca. 10.0 г субстанції

## Натрію гідрокарбонат

мають витримувати випробування на магній і лужно-земельні метали. Об'єм витраченого 0.01 M розчину натрію едетату не має перевищувати 5.0 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 3.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 3 год.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.000 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 50 мл води P, 5 мл кислоти азотної розведеної P, 25.0 мл 0.1 M розчину срібла нітрату і 2 мл дибутилфталату P. Одержаний розчин струшують і титрують 0.1 M розчином амонію тіоціанату, використовуючи як індикатор 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату P2, інтенсивно струшуючи до кінцевої точки титрування.

1 мл 0.1 M розчину срібла нітрату відповідає 10.29 мг NaBr.

Вміст NaBr, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$a - 2.902b,$$

де:

- a — вміст NaBr і NaCl, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на NaBr;
- b — вміст Cl, одержаний у випробуванні "Хлориди", у відсотках.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

N

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** До 5 мл розчину S додають 5 мл води дистильованої P і 1 мл кислоти сірчаної розведеної P. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 5 мл розчину S і 6 мл води дистильованої P.

Випробування "Хлориди" рекомендується проводити за наведеною нижче методикою.

**Хлориди.** Не більше 0.6 %. 1.000 г субстанції поміщають у конічну колбу, розчиняють у 20 мл кислоти азотної розведеної P, додають 5 мл розчину водню пероксиду концентрованого P і нагрівають на водяній бані до повного знебарвлення розчину. Стінки колби обполіскують невеликою кількістю води P і колбу нагрівають на водяній бані протягом 15 хв. Витриму-

ють до охолодження і доводять об'єм розчину водою P до 50 мл. До одержаного розчину додають 5.0 мл 0.1 M розчину срібла нітрату і 1 мл дибутилфталату P, струшують і титрують 0.1 M розчином амонію тіоціанату, використовуючи як індикатор 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату P2. На титрування може бути витрачено не більше 1.7 мл 0.1 M розчину срібла нітрату.

1 мл 0.1 M розчину срібла нітрату відповідає 3.545 мг Cl.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст Cl, у відсотках, одержаний у даному випробуванні, використовують у розрахунках у розділі "Кількісне визначення".

## НАТРІЮ ГІДРОКАРБОНАТ

### Natrii hydrogenocarbonas

#### SODIUM HYDROGEN CARBONATE

NaHCO<sub>3</sub>

М.м. 84.0

Натрію гідрокарбонат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % NaHCO<sub>3</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

(Нагрівання сухої субстанції або її розчину призводить до поступового перетворення в натрію карбонат).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** До 5 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P; з'являється блідо-рожеве забарвлення. При нагріванні одержаного розчину виділяються бульбашки газу і розчин забарвлюється у червоний колір.

**В.** Субстанція дає реакцію на карбонати та гідрокарбонати (2.3.1).

**С.** Розчин S дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 90 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.



## НАТРІЮ ГІДРОКСИД

## Natrii hydroxidum

## SODIUM HYDROXIDE

NaOH

М.м. 40.00

Натрію гідроксид містить не менше 97.0 % і не більше 100.5 % суми лугів, у перерахунку на NaOH.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічна маса білого кольору у вигляді гранул, паличок або пластинок. Розпливається на повітрі, легко поглинає вуглецю діоксид повітря.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*. 1 мл розчину доводять водою *P* до об'єму 100 мл. рН (2.2.3) одержаного розчину має бути не менше 11.0.

**B.** 2 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дають реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** Розчин готують, дотримуючи запобіжних заходів.

5.0 г субстанції розчиняють у 12 мл води дистильованої *P*, додають 17 мл кислоти хлористоводневої *P1*. рН одержаного розчину доводять до 7 1 *M* розчином кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Карбонати.** Не більше 2.0 %, у перерахунку на  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Випробування проводять, як зазначено в розділі "Кількісне визначення".

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, підкислюють близько 4 мл кислоти азотної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин без подальшого додавання кислоти азотної розведеної *P* має витримувати випробування на хлориди.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Карбонати. рН (2.2.3)** свіжоприготованого розчину *S* не має перевищувати 8.6.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.015 % (150 ppm). До 7 мл розчину *S* додають 2 мл кислоти азотної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.015 % (150 ppm). До суспензії 1.0 г субстанції у 10 мл води дистильованої *P* додають кислоту хлористоводневу *P* до нейтральної реакції та ще близько 1 мл надлишку, доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Амонію солі (2.4.1).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 10 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на амонію солі. Еталон готують із використанням 5 мл води *P* і 10 мл еталонного розчину амонію (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P*.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.01 % (100 ppm). До суспензії 1.0 г субстанції в 10 мл води дистильованої *P* додають кислоту хлористоводневу *P* до нейтральної реакції і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 0.5 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл кислоти хлористоводневої *P* і 18 мл води *P*. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.500 г субстанції розчиняють у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і титрують 1 *M* розчином кислоти хлористоводневої, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину метилового оранжевого *P*.

1 мл 1 *M* розчину кислоти хлористоводневої відповідає 84.0 мг  $\text{NaHCO}_3$ .

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.005 % (50 ppm). 3.0 г субстанції розчиняють у 6 мл *води дистильованої Р*. рН розчину доводять до 7 *кислотою хлористоводневою Р* (близько 7.5 мл) і доводять об'єм розчину *водою дистильованою Р* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) Р*.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.000 г субстанції розчиняють у близько 80 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, Р*, додають 0.3 мл *розчину фенолфталеїну Р* і титрують 1 М *розчином кислоти хлористоводневої*. Потім додають 0.3 мл *розчину метилового оранжевого Р* і продовжують титрування 1 М *розчином кислоти хлористоводневої*.

1 мл 1 М *розчину кислоти хлористоводневої*, витрачений у другій частині титрування, відповідає 0.1060 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

1 мл 1 М *розчину кислоти хлористоводневої*, витрачений при титруванні від початку до кінця, відповідає 40.00 мг суми лугів, у перерахунку на **NaOH**.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному неметалевому контейнері.

## НАТРІЮ ЙОДИД

### Natrii iodidum

#### SODIUM IODIDE

**NaI** М.м. 149.9

Натрію йодид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % NaI, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у *воді Р*, легко розчинний у 96 % *спирті Р*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на йодиди (2.3.1).

**В.** Розчин S дає реакції на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у *воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р*, приготованій із *води дистильованої Р*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

**Лужність.** До 12.5 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього Р1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.7 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої*.

**Йодати.** До 10 мл розчину S додають 0.25 мл *розчину крохмалю, вільного від йодидів, Р*, 0.2 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і витримують протягом 2 хв у захищеному від світла місці; не має з'являтися сине забарвлення.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.015 % (150 ppm). 10 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Тіосульфати.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину крохмалю Р* і 0.1 мл 0.005 М *розчину йоду*; з'являється сине забарвлення.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р*.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою Р* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 3.0 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.300 г субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 40 мл *кислоти хлористоводневої Р* і титрують 0.05 М *розчином калію йодату* до переходу забарвлення від червоного до жовтого. Потім додають 5 мл *хлороформу Р* і продовжують

титрування, інтенсивно перемішуючи, до знебарвлення хлороформного шару.

1 мл 0.05 М розчину калію йодату відповідає 14.99 мг NaI.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл, додають 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної P і 1 мл розчину 160 г/л кислоти сірчаної P; розчин має залишатися прозорим протягом 15 хв.

**Ціаніди.** До 5 мл розчину S додають 0.25 мл свіжоприготованого розчину 3 г заліза(II) сульфату P у суміші 3 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P і 3 мл розчину 160 г/л кислоти сірчаної P. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину 30 г/л заліза(III) хлориду P, 1 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду P, злегка нагрівають; розчин після підкислення кислотою хлористоводневою P1 не має забарвлюватися в синій колір.

**Нітрати.** До 1 г субстанції додають 5 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду P, 0.5 г цинку P, 0.5 г заліза P і нагрівають. Вологий червоний лакмусовий папір P у парах рідини не має забарвлюватися в синій колір.

## НАТРІЮ КАРБОНАТ БЕЗВОДНИЙ

Natrii carbonas anhydricus

SODIUM CARBONATE, ANHYDROUS

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> М.м. 106.0

Натрію карбонат безводний містить не менше 99.5 % і не більше 100.5 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок злегка гранульований білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 1 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин повинен мати сильнолужну реакцію (2.2.4).

**В.** Розчин, приготований для випробування А, дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**С.** Розчин, приготований для випробування А, дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

**Д.** Субстанція має витримувати випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції порціями розчиняють у суміші 5 мл кислоти хлористоводневої P і 25 мл води дистильованої P, нагрівають до кипіння й охолоджують. До одержаного розчину додають розчин натрію гідроксиду розведений P до нейтральної реакції і доводять об'єм розчину водою дистильованою P до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води P. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>6</sub>.

**Гідроксиди та гідрокарбонати лужних металів.** 0.4 г субстанції розчиняють у 20 мл води P, додають 20 мл розчину барію хлориду P1 і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну P; не має з'являтися червоне забарвлення. Фільтрат, що залишився, кип'ятять протягом 2 хв; розчин має залишатися прозорим (2.2.1).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.0125 % (125 ppm). 0.4 г субстанції розчиняють у воді P, додають 4 мл кислоти азотної розведеної P і доводять об'єм розчину водою P до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.025 % (250 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випро-

бування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 300 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції розчиняють у 25 мл *води P* і титрують *1 M розчином кислоти хлористоводневої* до переходу забарвлення від жовтого до червоного, використовуючи як індикатор 0.2 мл *розчину метилового оранжевого P*.

1 мл *1 M розчину кислоти хлористоводневої* відповідає 52.99 мг  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## НАТРІЮ КАРБОНАТ ДЕКАГІДРАТ

### Natrii carbonas decahydricus

#### SODIUM CARBONATE DECAHYDRATE

$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

М.м. 286.1

Натрію карбонат декагідрат містить не менше 36.7 % і не більше 40.0 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвний, прозорі кристали. Вивірюється на повітрі.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді P*, практично не розчинний у *96 % спирті P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин повинен мати сильнолужну реакцію (2.2.4).

**B.** Розчин, приготований для випробування A, дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**C.** Розчин, приготований для випробування A, дає реакції на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції порціями розчиняють у суміші 5 мл *кислоти хлористоводневої P* і 25 мл *води дистильованої P*, нагрівають до кипіння й охолоджують. До одержаного розчину додають *розчин натрію гідроксиду розведеної P* до нейтральної реакції і доводять об'єм розчину *водою дистильованою P* до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 4.0 г субстанції розчиняють у 10 мл *води P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон  $\text{Y}_6$ .

**Гідроксиди та гідрокарбонати лужних металів.** 1.0 г субстанції розчиняють у 20 мл *води P*, додають 20 мл *розчину барію хлориду P1* і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну P*; не має з'явитися червоне забарвлення. Фільтрат, що залишився, кип'ятять протягом 2 хв; розчин має залишатися прозорим (2.2.1).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у *воді P*, додають 4 мл *кислоти азотної розведеної P* і доводять об'єм розчину *водою P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb) P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.000 г субстанції розчиняють у 25 мл *води P* і титрують *1 M розчином кислоти хлористоводневої*, використовуючи як індикатор 0.2 мл *розчину метилового оранжевого P*.

1 мл *1 M розчину кислоти хлористоводневої* відповідає 52.99 мг  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## НАТРІЮ КАРБОНАТ МОНОГІДРАТ

## Natrii carbonas monohydricus

## SODIUM CARBONATE MONOHYDRATE

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

М.м. 124.0

Натрію карбонат моногідрат містить не менше 83.0 % і не більше 87.5 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин повинен мати сильнолужну реакцію (2.2.4).

**B.** Розчин, приготований для випробування А, дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**C.** Розчин, приготований для випробування А, дає реакції на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції порціями розчиняють у суміші 5 мл кислоти хлористоводневої *P* і 25 мл води дистильованої *P*, нагрівають до кипіння й охолоджують. До одержаного розчину додають розчин натрію гідроксиду розведений *P* до нейтральної реакції і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>6</sub>.

**Гідроксиди та гідрокарбонати лужних металів.** 0.4 г субстанції розчиняють у 20 мл води *P*, додають 20 мл розчину барію хлориду *P1* і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; не має з'являтися червоне забарвлення. Фільтрат, що залишився, кип'ятять протягом 2 хв; розчин має залишатися прозорим (2.2.1).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.0125 % (125 ppm). 0.4 г субстанції розчиняють у воді *P*, додають 4 мл кислоти азотної розведеної *P* і доводять об'єм розчину водою *P*

до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.025 % (250 ppm). 15 мл розчину *S* мають витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 5 мл розчину *S* мають витримувати випробування на арсен.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm *Pb*) *P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції розчиняють у 25 мл води *P* і титрують 1 *M* розчином кислоти хлористоводневої, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину метилового оранжевого *P*.

1 мл 1 *M* розчину кислоти хлористоводневої відповідає 52.99 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## НАТРІЮ ЛАУРИЛСУЛЬФАТ

## Natrii laurilsulfas

## SODIUM LAURILSULFATE

Натрію лаурилсульфат являє собою суміш натрію алкілсульфатів, що складаються, в основному, із натрію додецилсульфату, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>4</sub>S (М.м. 288.4). Субстанція містить не менше 85.0 % натрію алкілсульфатів, у перерахунку на C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>4</sub>S.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок або кристали білого або блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P* з одержанням каламутного розчину, частково розчинний у 96 % спирті *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**A.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл *води P* і струшують; утворюється рясна піна.

**B.** До 0.1 мл розчину, приготованого для випробування А, додають 0.1 мл розчину 1 г/л *метиленового синього P*, 2 мл *кислоти сірчаної розведеної P*, 2 мл *метиленхлориду P* і струшують; у шарі метиленхлориду з'являється інтенсивне синє забарвлення.

**C.** Близько 10 мг субстанції змішують із 10 мл *етанолу P* і нагрівають до кипіння на водяній бані, часто струшуючи. Відразу фільтрують і упарюють етанол. Одержаний залишок розчиняють у 8 мл *води P*, додають 3 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P*, упарюють до половини об'єму розчину і охолоджують. Застиглі жирні спирти відділяють фільтруванням. До фільтрату додають 1 мл *розчину барію хлориду P1*; утворюється білий кристалічний осад.

**D.** 0.5 г субстанції прожарюють. Одержаний залишок дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Лужність.** 1.0 г субстанції розчиняють у 100 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, P*, додають 0.1 мл *розчину фенолового червоного P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл *0.1 M розчину кислоти хлористоводневої*.

**Неетерифіковані спирти.** 10 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P*, додають 100 мл *96 % спирту P* і струшують із трьома порціями, по 50 мл кожна, *пентану P*. Для прискорення поділу шарів, якщо необхідно, додають *натрію хлорид P*. Об'єднані органічні витяги промивають трьома порціями, по 50 мл кожна, *води P*, сушать над *натрію сульфатом безводним P*, фільтрують і упарюють на водяній бані до зникнення запаху розчинника. Одержаний залишок нагрівають при температурі 105 °С протягом 15 хв і охолоджують. Маса сухого залишку не має перевищувати 0.4 г (4 %).

**Натрію хлорид і натрію сульфат.** Не більше 8.0 % NaCl і Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> у сумі.

**Натрію хлорид.** 5.00 г субстанції розчиняють в 50 мл *води P*, краплями додають *кислоту азотну розведену P* до нейтральної реакції за *синім лакмусовим папером P*, додають 2 мл *розчину калію хромату P* і титрують *0.1 M розчином срібла нітрату*.

1 мл *0.1 M розчину срібла нітрату* відповідає 5.844 мг NaCl.

**Натрію сульфат.** 0.500 г субстанції розчиняють у 20 мл *води P*, якщо необхідно, злегка нагріваючи. До одержаного розчину додають 1 мл розчину 0.5 г/л *дитизону P1* в *ацетоні P*. Якщо розчин забарвлюється у червоний колір, краплями додають *1 M розчин кислоти азотної* до блакитно-зеленого забарвлення. До одержаного розчину додають 2.0 мл *розчину кислоти*

*дихлороцтової P*, 80 мл *ацетону P* і титрують *0.01 M розчином свинцю нітрату* до стійкого фіолетово-червоного або оранжево-червоного забарвлення.

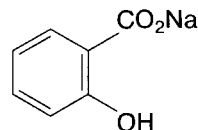
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл *0.01 M розчину свинцю нітрату* відповідає 1.420 мг Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

1.15 г субстанції розчиняють у *воді P*, якщо необхідно, нагріваючи, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 15 мл *хлороформу P*, 10 мл *димідію броміду й сульфанового синього змішаного розчину P* і титрують *0.004 M розчином бензетонію хлориду*, інтенсивно струшуючи і витримуючи до розділення шарів перед кожним додаванням титранту, до повного зникнення рожевого забарвлення хлороформного шару і появи сірувато-блакитного забарвлення.

1 мл *0.004 M розчину бензетонію хлориду* відповідає 1.154 мг натрію алкілсульфатів, у перерахунку на C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>4</sub>S.

**НАТРІЮ САЛІЦИЛАТ****Natrii salicylas****SODIUM SALICYLATE**

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>

М.м. 160.1

Натрію саліцилат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % натрію 2-гідроксибензолкарбоксилату, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді P*, помірно розчинний у *96 % спирті P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація:* А, С.  
*Друга ідентифікація:* В, С.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру *ФСЗ натрію саліцилату*.

**В.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на саліцилати (2.3.1).

**С.** Субстанція дає реакцію (b) на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, приготованій із води дистильованої P, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Кислотність.** До 20 мл розчину S додають 0.1 мл розчину фенолового червоного P; з'являється жовте забарвлення, що переходить у червонувато-фіолетове при додаванні не більше 2.0 мл 0.01 M розчину натрію гідроксиду.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). До 5 мл розчину S додають 5 мл води P, 10 мл кислоти азотної розведеної P і фільтрують. 10 мл фільтрату доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.06 % (600 ppm). 2.5 мл розчину S доводять водою дистильованою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали (2.4.8, метод B).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.6 г субстанції розчиняють у 16 мл суміші вода P - 96 % спирт P (5:10). 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm Pb), одержаного шляхом розведення еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) P сумішшю вода P - 96 % спирт P (5:10).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.130 г субстанції розчиняють у 30 мл кислоти оцтової безводної P і титрують 0.1 M розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 M розчину кислоти хлорної відповідає 16.01 мг C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## НАТРІЮ СУЛЬФАТ БЕЗВОДНИЙ

### Natrii sulfas anhydricus

#### SODIUM SULPHATE, ANHYDROUS

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

М.м. 142.0

Натрію сульфат безводний містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Субстанція дає реакції на натрій (2.3.1).

**С.** Субстанція має витримувати вимоги випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.2 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, приготованій із води дистильованої P, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього P1; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 M розчину натрію гідроксиду.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.045 % (450 ppm). 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**НАТРІЮ СУЛЬФАТ ДЕКАГІДРАТ****Natrii sulfas decahydricus****SODIUM SULPHATE DECAHYDRATE****Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O****М.м. 322.2**

Натрію сульфат декагідрат містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

(Частково розчиняється у кристалізаційній воді при температурі близько 33 °С).

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**A.** Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

**B.** Субстанція дає реакції на натрій (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги випробування "Втрата в масі при висушуванні", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *PI*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 5 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.02 % (200 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. 10 мл розчи-

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.045 % (450 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. 10 мл розчину S доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.009 % (90 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. 5 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній.** Не більше 0.02 % (200 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. До 10 мл розчину S додають 1 мл гліцерину (85 %) *P*, 0.15 мл розчину титанового жовтого *P*, 0.25 мл розчину амонію оксалату *P* і 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і струшують. Рожеве забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 5 мл еталонного розчину магнію (10 ppm *Mg*) *P* і 5 мл води *P*.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0045 % (45 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 130 °С.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.100 г субстанції розчиняють у 40 мл води *P*, додають 0.2 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої і 80 мл метанолу *P*. Одержаний розчин титрують 0.1 *M* розчином свинцю нітрату потенціометрично (2.2.20), використовуючи як індикаторний електрод свинець-селективний електрод, як електрод порівняння — хлорсрібний електрод.

1 мл 0.1 *M* розчину свинцю нітрату відповідає 14.20 мг Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері.

**МАРКУВАННЯ**

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**N**

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.



ну S доводять водою дистильованою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на кальцій.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.004 % (40 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. 5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Магній**. Не більше 0.01 % (100 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. До 10 мл розчину S додають 1 мл гліцерину (85 %) P, 0.15 мл розчину титанового жовтого P, 0.25 мл розчину амонію оксалату P і 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P і струшують. Рожеве забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 5 мл еталонного розчину магнію (10 ppm Mg) P і 5 мл води P.

**Важкі метали** (2.4.8, метод A). Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Від 52.0 % до 57.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 30 °C протягом 1 год, потім при температурі 130 °C.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 40 мл води P, додають 0.2 мл 0.1 M розчину кислоти хлористоводневої і 80 мл метанолу P. Одержаний розчин титрують 0.1 M розчином свинцю нітрату потенціометрично (2.2.20), використовуючи як індикаторний електрод свинець-селективний електрод, як електрод порівняння — хлорсрібний електрод.

1 мл 0.1 M розчину свинцю нітрату відповідає 14.20 мг Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

#### МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:  
— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

N

### ГЛАУБЕРОВА СІЛЬ

#### Glauber's Salt

**Амонію солі**. 1 г субстанції поміщають у суху пробірку, додають 0.3 г калію гідроксиду P і нагрівають; вологий червоний лакмусовий папір P, внесений у пари, не має забарвлюватися у синій колір.

**Арсен** (2.4.2, метод A). Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Речовини, що відновлюють**. 1 г субстанції розчиняють у 10 мл свіжопрокип'яченої і охолодженої води P. До 5 мл одержаного розчину додають 1 мл суміші кислота хлористоводнева концентрована P - вода P (1:5) і 0.2 мл суміші 0.02 M розчин калію перманганату - вода P (1:9); одержаний розчин не має знебарвлюватися протягом 15 хв.

## НАТРІЮ СУЛЬФІТ БЕЗВОДНИЙ

### Natrii sulfis anhydricus

#### SODIUM SULPHITE, ANHYDROUS

Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>

М.м. 126.0

Натрію сульфит безводний містить не менше 95.0 % і не більше 100.5 % Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Порошок білого кольору.

**Розчинність**. Легко розчинний у воді P, дуже мало розчинний у 96 % спирті P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A**. Розчин S, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", повинен мати слабкожовту реакцію (2.2.4).

**B**. До 5 мл розчину S додають 0.5 мл 0.05 M розчину йоду; розчин безбарвний і дає реакцію (a) на сульфати (2.3.1).

**C**. Розчин S дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

**D**. Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S**. 5 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Розчин S1**. До 10.0 г субстанції додають 25 мл води P і струшують до майже повного розчинення. Потім обережно поступово додають 15 мл кислоти хлористоводневої P. Одержаний розчин нагрівають до кипіння, охолоджують і доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл.

**Прозорiсть розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровiсть розчину (2.2.2, метод I).** Розчин S має бути безбарвним.

**Тiосульфати.** До 2.00 г субстанцiї додають 100 мл *води P*, струшують, додають 10 мл *розчину формальдегiду P*, 10 мл *кислоти оцтової P* i витримують протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 0.5 мл *розчину крохмалю P* i титрують 0.05 M розчином йоду.

Паралельно проводять контрольний дослiд.

Рiзниця об'ємiв титранту, витраченого при титруваннях, не має перевищувати 0.15 мл (0.1 %).

**Залiзо (2.4.9).** Не бiльше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S1 мають витримувати випробування на залiзо.

**Селен.** Не бiльше 0.001 % (10 ppm). До 3.0 г субстанцiї додають 10 мл *розчину формальдегiду P*, обережно поступово додають 2 мл *кислоти хлористоводневої P* i нагрiвають на водянiй банi протягом 20 хв. Рожеве забарвлення розчину має бути не iнтенсивнiшим за забарвлення еталона, приготованого паралельно iз випробовуваним розчином iз використанням 1.0 г субстанцiї i 0.2 мл *еталонного розчину селену (100 ppm Se) P*.

**Цинк.** Не бiльше 0.0025 % (25 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбцiйної спектроскопiї (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 2.0 мл розчину S1 доводять *водою P* до об'єму 10.0 мл.

**Розчини порiвняння.** Готують вiдповiдними розведеннями *еталонного розчину цинку (100 ppm Zn) P водою P*.

Вимiрюють поглинання одержаних розчинiв за довжини хвилi 213.9 нм, використовуючи як джерело випромiнювання лампу з порожнистим цинковим катодом i повітряно-ацетиленове полум'я.

**Важкi метали (2.4.8, метод A).** Не бiльше 0.001 % (10 ppm). 12 мл розчину S1 мають витримувати випробування на важкi метали. Еталон готують iз використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

## КIЛЬКIСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанцiї помiшають у конiчну колбу мiсткiстю 500 мл, що мiстить 50.0 мл 0.05 M *розчину йоду*, i збовтують до повного розчинення. До одержаного розчину додають 1 мл *розчину крохмалю P* i титрують надлишок йоду 0.1 M *розчином натрiю тiосульфату*.

Паралельно проводять контрольний дослiд.

1 мл 0.05 M *розчину йоду* вiдповiдає 6.30 мг  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

## ЗБЕРIГАННЯ

У повітронепроникному контейнерi.

# НАТРiЮ СУЛЬФiТ ГЕПТАГiДРАТ

## Natrii sulfis heptahydricus

### SODIUM SULPHITE HEPTAHYDRATE

$\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

М.м. 252.2

Натрiю сульфiт гептагiдрат мiстить не менше 48.0 % i не бiльше 52.5 %  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

### ВЛАСТИВОСТI

**Опис.** Безбарвнi кристали.

**Розчиннiсть.** Легко розчинний у *водi P*, дуже мало розчинний у 96 % *спиртi P*.

### IДЕНТИФiКАЦIЯ

**A.** Розчин S, приготований, як зазначено в роздiлi "Випробування на чистоту", повинен мати слабкожужну реакцiю (2.2.4).

**B.** До 5 мл розчину S додають 0.5 мл 0.05 M *розчину йоду*; розчин безбарвний i дає реакцiю (a) на сульфати (2.3.1).

**C.** Розчин S дає реакцiю (a) на натрiї (2.3.1).

**D.** Субстанцiя має витримувати вимоги, зазначенi в роздiлi "Кiлькiсне визначення".

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10 г субстанцiї розчиняють у *водi P* i доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Розчин S1.** До 20.0 г субстанцiї додають 25 мл *води P* i струшують до майже повного розчинення. Потiм обережно поступово додають 15 мл *кислоти хлористоводневої P*. Одержаний розчин нагрiвають до кипiння, охолоджують i доводять об'єм розчину *водою P* до 100.0 мл.

**Прозорiсть розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровiсть розчину (2.2.2, метод I).** Розчин S має бути безбарвним.

**Тiосульфати.** До 4.00 г субстанцiї додають 100 мл *води P*, струшують, додають 10 мл *розчину формальдегiду P*, 10 мл *кислоти оцтової P* i витримують протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 0.5 мл *розчину крохмалю P* i титрують 0.05 M *розчином йоду*.

Паралельно проводять контрольний дослiд.

Різниця об'ємів титранту, витраченого при титруваннях, не має перевищувати 0.15 мл (0.05 %).

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.0005 % (5 ppm). 10 мл розчину S1 мають витримувати випробування на залізо.

**Селен**. Не більше 0.0005 % (5 ppm). До 6.0 г субстанції додають 10 мл розчину формальдегіду P, обережно поступово додають 2 мл кислоти хлористоводневої P і нагрівають на водяній бані протягом 20 хв. Рожеве забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням 2.0 г субстанції і 0.2 мл еталонного розчину селену (100 ppm Se) P.

**Цинк**. Не більше 0.0012 % (12 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин*. 2.0 мл розчину S1 доводять водою P до об'єму 10.0 мл.

*Розчини порівняння*. Готують відповідними розведеними еталонного розчину цинку (100 ppm Zn) P водою P.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 213.9 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Важкі метали** (2.4.8, метод A). Не більше 0.0005 % (5 ppm). 12 мл розчину S1 мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл, що містить 50.0 мл 0.05 M розчину йоду і струшують до повного розчинення. До одержаного розчину додають 1 мл розчину крохмалю P і титрують надлишок йоду 0.1 M розчином натрію тіосульфату.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.05 M розчину йоду відповідає 6.30 мг Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

## НАТРІЮ ТІОСУЛЬФАТ

Natrii thiosulfas

SODIUM THIOSULPHATE

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O

M.м. 248.2

Натрію тіосульфат містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Кристали безбарвні, прозорі. Вивірюється на сухому повітрі.

**Розчинність**. Дуже легко розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P.

(Розчиняється у кристалізаційній воді при температурі близько 49 °С).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A**. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодованою P.

**B**. До 0.5 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 0.5 мл води P і 2 мл розчину срібла нітрату P2; утворюється білий осад, який швидко забарвлюється в жовтуватий, потім у чорний колір.

**C**. До 2.5 мл розчину S додають 2.5 мл води P і 1 мл кислоти хлористоводневої P; утворюється осад сірки і виділяється газ, який забарвлює йодкрохмальний папір P у синій колір.

**D**. 1 мл розчину S дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S**. 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P, приготуваної із води дистильованої P; і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

**pH** (2.2.3). Від 6.0 до 8.4. Вимірюють pH розчину S.

**Сульфати та сульфіти** (2.4.13). Не більше 0.2 %. 2.5 мл розчину S доводять водою дистильованою P до об'єму 10 мл. До 3 мл розчину додають 2 мл розчину калію йодиду йодованого P, потім краплями продовжують додавати той самий розчин до стійкого дуже слабко-жовтого забарвлення і доводять об'єм розчину водою дистильованою P до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Сульфід**. До 10 мл розчину S додають 0.05 мл свіжоприготованого розчину 50 г/л натрію нітроприсиду P; не має з'являтися фіолетове забарвлення.

**Важкі метали**. Не більше 0.001 % (10 ppm). До 10 мл розчину S додають 0.05 мл розчину натрію сульфідату P. Через 2 хв коричневе забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно із випробовуваним розчином із використанням 10 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.500 г субстанції розчиняють у 20 мл *води Р* і титрують 0.05 М розчином йоду, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю *Р*, що додають наприкінці титрування.

1 мл 0.05 М розчину йоду відповідає 24.82 мг  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері.

**N**

**Арсен і селен (2.4.2, метод В).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 1.25 г субстанції змішують у фарфоровій чашці з 10 мл кислоти азотної *Р* і упарюють насухо на водяній бані. До одержаного залишку додають 10 мл кислоти хлористоводневої *Р*, нагрівають на водяній бані протягом 20 хв і після охолодження фільтрують. 4 мл одержаного фільтрату мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.3.1).** 10 мл розчину *S* не мають давати реакцію (с) на кальцій.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 10 мл розчину *S* додають 5 мл кислоти азотної *Р*, упарюють насухо на водяній бані. Залишок перемішують із 10 мл *води Р* і фільтрують. Фільтрат доводять водою *Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.5 г субстанції поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл кислоти хлористоводневої розведеної *Р* і упарюють насухо на водяній бані. До залишку додають 60 мл *води Р* і кип'ятять, доки розчин над осадом не стане прозорим (близько 20-30 хв). Потім розчин охолоджують, фільтрують і упарюють до об'єму 30 мл. 10 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на залізо. Забарвлення випробовуваного розчину порівнюють із еталоном протягом 2-3 хв після приготування, оскільки потім розчин каламутніє.

**НАТРІЮ ХЛОРИД****Natrii chloridum****SODIUM CHLORIDE****NaCl****М.м. 58.44**

Натрію хлорид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % NaCl, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору, безбарвні кристали або білі крупинки.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді Р*, практично не розчинний в *етанолі Р*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

**В.** Субстанція дає реакції на натрій (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

*Крупинки субстанції перед використанням розтирають.*

**Розчин S.** 20.0 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від вуглецю діоксиду, *Р*, приготуваній із *води дистильованої Р*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 20 мл розчину *S* додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *Р1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 М розчину натрію гідроксиду.

**Броміди.** Не більше 0.01 % (100 ppm). До 0.5 мл розчину *S* додають 4.0 мл *води Р*, 2.0 мл розчину фенолового червоного *Р2*, 1.0 мл розчину 0.1 г/л хлораміну *Р* і відразу перемішують. Точно через 2 хв додають 0.15 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату, перемішують і доводять об'єм розчину водою *Р* до 10.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 590 нм, не має перевищувати оптичну гуστину еталона, приготуваного паралельно із випробуванням розчином із використанням 5.0 мл розчину 3.0 мг/л калію броміду *Р*. Як компенсаційний розчин використовують *воду Р*.

**Фероціаніди.** 2.0 г субстанції розчиняють у 6 мл *води Р*, додають 0.5 мл суміші 5 мл розчину 10 г/л заліза(III) амонію сульфату *Р* у розчині 2.5 г/л кислоти сірчаної *Р* і 95 мл розчину 10 г/л заліза(II) сульфату *Р*; блакитне забарвлення не має з'являтися протягом 10 хв.

**Йодиди.** 5 г субстанції зволожують, додаючи краплями свіжоприготовану суміш 0.15 мл розчину натрію нітриту *Р*, 2 мл 0.5 М розчину кислоти сірчаної, 25 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, *Р* і 25 мл *води Р*. Через 5 хв одержаний розчин переглядають при денному світлі; не має з'являтися сине забарвлення.

**Нітриди.** До 10 мл розчину S додають 10 мл *води P*. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 354 нм, не має перевищувати 0.01.

**Фосфати (2.4.11).** Не більше 0.0025 % (25 ppm). 2 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 100 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на фосфати.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 7.5 мл розчину S доводять *водою дистильованою P* до об'єму 30 мл. 15 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на сульфати.

**Алюміній (2.4.17).** Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації, вона має витримувати випробування на алюміній. Не більше 0.00002 % (0.2 ppm).

20.0 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P* і додають 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на алюміній. Як еталон використовують суміш 2 мл *еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) P*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 98 мл *води P*. Як холостий розчин використовують суміш 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 6.0 P* і 100 мл *води P*.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** До 5 мл розчину S додають 5 мл *води дистильованої P* і 2 мл *кислоти сірчаної розведеної P*. Через 2 год опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 5 мл розчину S і 7 мл *води дистильованої P*.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на залізо. Еталон готують із використанням 4 мл *еталонного розчину заліза (1 ppm Fe) P* і 6 мл *води P*.

**Магній і лужноземельні метали (2.4.7).** Не більше 0.01 % (100 ppm), у перерахунку на Са. 10.0 г субстанції мають витримувати випробування на магній і лужноземельні метали (використовують 150 мг *індикаторної суміші протравного чорного 11 P*). Об'єм витраченого 0.01 М розчину *натрію едетату* не має перевищувати 2.5 мл.

**Калій.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування або розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації, вона має витримувати випробування на калій. Не більше 0.05 % (500 ppm). Визначення проводять методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеними розчину, приготованого таким чином: 1.144 г

*калію хлориду P*, попередньо висушеного при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год, розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл (600 мкг/мл К).

Інтенсивність емісії вимірюють за довжини хвилі 766.5 нм.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 5 МО/г, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

50.0 мг субстанції розчиняють у *воді P*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл і титрують 0.1 М розчином *срібла нітрату* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину *срібла нітрату* відповідає 5.844 мг NaCl.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів;
- субстанція придатна для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації.

N

**Амонію солі (2.4.1, метод А).** Не більше 0.004 % (40 ppm). 0.25 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 14 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на амонію солі.

*Замість наведеної вище методики випробування "Кількісне визначення" можна застосовувати описану нижче методику.*

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 50 мл *води P*, 5 мл *кислоти азотної розведеної P*, 25.0 мл 0.1 М розчину *срібла нітрату* і 2 мл *дибутилфталату P*. Одержаний розчин струшують і титрують 0.1 М розчином *амонію тіоціана-*

ту, використовуючи як індикатор 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату Р2, інтенсивно перемішуючи до кінцевої точки титрування.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 5.844 мг NaCl.

## НАТРІЮ ЦЕТОСТЕАРИЛСУЛЬФАТ

### Natrii cetylo-et stearylosulfas

#### SODIUM CETOSTEARYL SULFATE

Натрію цетостеарилсульфат є сумішшю натрію цетилсульфату (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NaO<sub>4</sub>S; М.м. 344.5) і натрію стеарилсульфату (C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NaO<sub>4</sub>S; М.м. 372.5). Субстанція містить не менше 90.0 % натрію цетостеарилсульфату і не менше 40.0 % натрію цетилсульфату, обидва — у перерахунку на безводну речовину. Може бути доданий підходящий буферний розчин.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Аморфний або кристалічний порошок білого або блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у гарячій воді Р із утворенням каламутного розчину, практично не розчинний у холодній воді Р, частково розчинний у 96 % спирті Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В, D, F.

*Друга ідентифікація:* А, С, D, E, F.

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю силанізованого Р.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у 10 мл спирту (70 % об/об) Р і нагрівають на водяній бані.

**Розчин порівняння.** 50 мг ФСЗ натрію цетостеарилсульфату розчиняють у 10 мл спирту (70 % об/об) Р і нагрівають на водяній бані.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину і 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода Р - ацетон Р - метанол Р (20:40:40). Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують розчином 50 г/л кислоти фосфорномолібденової Р у 96 % спирті Р. Пластинку нагрівають при температурі 120 °С до появи плям (близько 3 год).

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину (с), одержаній в розділі "Кількісне визначення", часи утримування двох основних піків мають відповідати часам утримування двох основних піків на хроматограмі розчину порівняння.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води Р і струшують; утворюється піна.

**Д.** Субстанція забарвлює нелюмінесцентне полум'я у жовтий колір.

**Е.** До 0.1 мл розчину, приготованого у випробуванні С, додають 0.1 мл розчину 1 г/л метиленового синього Р, 2 мл кислоти сірчаної розведеної Р, 2 мл метиленхлориду Р і струшують; шар метиленхлориду забарвлюється в інтенсивно синій колір.

**Ф.** Близько 10 мг субстанції змішують із 10 мл етанолу Р, нагрівають до кипіння на водяній бані, часто струшуючи, відразу фільтрують і упарюють насухо. Одержаний залишок розчиняють у 7 мл води Р, додають 3 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р, упарюють до половини об'єму, охолоджують і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл розчину барію хлориду Р1; утворюється білий кристалічний осад.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність або лужність.** 0.5 г субстанції розчиняють у суміші 10 мл води Р і 15 мл спирту (90 % об/об) Р, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну Р1; розчин безбарвний. Червоне забарвлення має з'являтися при додаванні не більше 0.1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

**Натрію хлорид і натрію сульфат.** Не більше 8.0 % у сумі.

**Натрію хлорид.** 5.00 г субстанції розчиняють у 50 мл води Р, краплями додають кислоту азотну розведену Р до нейтральної реакції за синім лакмусовим папером Р, додають 2 мл розчину калію хромату Р і титрують 0.1 М розчином срібла нітрату Р.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 5.844 мг NaCl.

**Натрію сульфат.** 0.500 г субстанції розчиняють у 20 мл води Р, якщо необхідно, обережно нагріваючи, додають 1 мл розчину 0.5 г/л дитизону Р в ацетоні Р. Якщо розчин забарвлюється в червоний колір, краплями додають 1 М розчин кислоти азотної до блакитнувато-зеленого забарвлення. До одержаного розчину додають 2.0 мл розчину кислоти дихлороцтової Р, 80 мл ацетону Р і титрують 0.01 М розчином свинцю нітрату до стійкого оранжево-червоного забарвлення.

1 мл 0.01 М розчину свинцю нітрату відповідає 1.420 мг Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**Вільний цетостеариловий спирт.** Не більше 4.0 %. Досліджують хроматограму випробовуваного розчину (а), одержану в розділі "Кількісне визначення".

Вміст вільного спирту цетостеарилового в субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$S \cdot \frac{100 \cdot m_H}{S_{Ha(corr)} \cdot m}$$

де:  
*S* — сума площ піків, відповідних спирту цетиловому і спирту стеариловому на хроматограмі випробовуваного розчину (а);  
*m<sub>H</sub>* — маса наважки внутрішнього стандарту, доданого у випробовуваний розчин (а), у міліграмах;  
*S<sub>Ha(corr)</sub>* — коригована площа піка внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (а);  
*m* — маса наважки субстанції, використаної для приготування випробовуваного розчину (а), у міліграмах.

**Вода (2.5.12).** Не більше 1.5 %. Визначення проводять із 5.00 г субстанції напівмікрометодом.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Розчин внутрішнього стандарту.** 0.20 г ФСЗ гептадеканолу розчиняють в етанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Випробовуваний розчин (а).** 0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл етанолу Р, додають 2 мл розчину внутрішнього стандарту і 48 мл води Р, збовтують із чотирма порціями, по 25 мл кожна, пентану Р. Для прискорення розшарування, якщо необхідно, додають натрію хлорид Р. Водно-спиртові шари залишають для приготування випробовуваних розчинів (с) і (д). Об'єднаний органічний шар промивають двома порціями, по 30 мл кожна, води Р, сушать над натрію сульфатом безводним Р і фільтрують.

**Випробовуваний розчин (б).** 0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл етанолу Р, додають 50 мл води Р і збовтують із чотирма порціями, по 25 мл кожна, пентану Р. Для прискорення розшарування, якщо необхідно, додають натрію хлорид Р. Об'єднаний органічний шар промивають двома порціями, по 30 мл кожна, води Р, сушать над натрію сульфатом безводним Р і фільтрують.

**Випробовуваний розчин (с).** 25 мл водно-спиртового шару, одержаного при приготуванні випробовуваного розчину (а), поміщають у колбу місткістю 200 мл зі зворотним холодильником, додають 20 мл кислоти хлористоводневої Р і 10 мл розчину внутрішнього стандарту. Одержаний розчин кип'ятять протягом 2 год зі зворотним холодильником, охолоджують і збовтують із чотирма порціями, по 20 мл кожна, пентану Р. Об'єднаний органічний шар промивають двома

порціями, по 20 мл кожна, води Р, сушать над натрію сульфатом безводним Р і фільтрують.

**Випробовуваний розчин (д).** 25 мл водно-спиртового шару, одержаного при приготуванні випробовуваного розчину (а), поміщають у колбу місткістю 200 мл зі зворотним холодильником, додають 20 мл кислоти хлористоводневої Р і 10 мл етанолу Р. Одержаний розчин кип'ятять протягом 2 год зі зворотним холодильником, охолоджують і збовтують із чотирма порціями по 20 мл кожна, пентану Р. Об'єднаний органічний шар промивають двома порціями, по 20 мл кожна, води Р, сушать над натрію сульфатом безводним Р і фільтрують.

**Розчин порівняння.** 50 мг ФСЗ цетилового спирту і 50 мг ФСЗ стеарилового спирту розчиняють в етанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 25 м x 0.25 мм із шаром полі(диметил)силоксану Р або іншою підходящою полярною фазою;
- газ-носіє азот для хроматографії Р;
- швидкість газу-носія 1 мл/хв;
- поділ потоку 1:100;
- використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)	Швидкість підвищення температури (°C/хв)	Примітки
Колонка	0 - 20	150 → 250	5	лінійний градієнт
Блок вводу проб		250		
Детектор		250		

При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має бути таким: спирт цетиловий, гептадеканол (внутрішній стандарт), спирт стеариловий.

**Облік впливу домішок на площу піка внутрішнього стандарту.** Попеременно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину (а) і 1 мкл випробовуваного розчину (б). Якщо на хроматограмі випробовуваного розчину (б) виявляється пік із тим самим часом утримування, що і пік внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (а), обчислюють відношення:

$$r = \frac{S_{ci}}{S_i}$$

де:  
*S<sub>ci</sub>* — площа піка спирту цетилового на хроматограмі випробовуваного розчину (б);

$S_i$  — площа піка з тим самим часом утримування, що і пік внутрішнього стандарту, на хроматограмі випробовуваного розчину (а).

Якщо  $r$  менше 300, обчислюють кориговану площу  $S_{Ha(corr)}$  для піка внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (а):

$$S_{Ha(corr)} = S'_{Ha} - \frac{S_i \cdot S_c}{S_{ci}},$$

де:  
 $S'_{Ha}$  — площа піка внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (а);  
 $S_c$  — площа піка спирту цетилового на хроматограмі випробовуваного розчину (а).

Поперемінно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину (с) і 1 мкл випробовуваного розчину (d). Аналогічно до випробовуваного розчину (а) враховують вплив домішок на площу піка внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (с) і обчислюють кориговану площу  $S_{Hc(corr)}$ .

Поперемінно хроматографують рівні об'єми розчину порівняння, випробовуваного розчину (с) і випробовуваного розчину (d). Ідентифікують піки на хроматограмах випробовуваних розчинів, порівнюючи часи їх утримування з часами утримування відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння. Визначають площу кожного піка.

Вміст натрію цетилсульфату в субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{(A \cdot 1.421) \cdot m'_H \cdot 100}{S_{Hc(corr)} \cdot m'}$$

де:  
 $A$  — площа піка спирту цетилового на хроматограмі випробовуваного розчину (с);

$m'$  — маса наважки внутрішнього стандарту, використаного для приготування випробовуваного розчину (с), у міліграмах;

$S_{Hc(corr)}$  — коригована площа піка внутрішнього стандарту на хроматограмі випробовуваного розчину (с);

$m'$  — маса наважки субстанції, використаної для приготування випробовуваного розчину (с), у міліграмах.

Вміст натрію стеарилсульфату в субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{(B \cdot 1.377) \cdot m'_H \cdot 100}{S_{Hc(corr)} \cdot m'}$$

де:  
 $B$  — площа піка спирту стеарилового на хроматограмі випробовуваного розчину (с).

Вміст натрію цетостеарилсульфату, у відсотках, відповідає сумі вмісту, у відсотках, натрію цетилсульфату та натрію стеарилсульфату.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають назву та вміст доданих буферних розчинів.

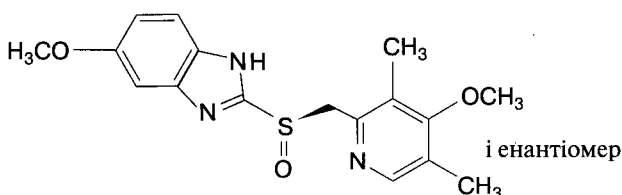


## О

## ОМЕПРАЗОЛ

## Omeprazolium

## OMEPRAZOLE

 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ 

М.м. 345.4

Омепразол містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 5-метокси-2-[(*RS*)-[4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл]-1*H*-бензімідазолу, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, розчинний у метиленхлориді *P*, помірно розчинний у 96 % спирті *P* і метанолі *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів).

(Виявляє поліморфізм).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація: В.**  
**Друга ідентифікація: А, С.**

**А.** 2.0 мг субстанції розчиняють у 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати два максимуми за довжин хвиль 276 нм і 305 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 305 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 276 нм має бути від 1.6 до 1.8.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру *ФСЗ* омепразолу. У разі різниці

спектрів субстанцію та *ФСЗ* омепразолу розчиняють у метанолі *P*, упарюють насухо та повторно записують спектри одержаних залишків.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Домішка С омепразолу", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром. Пластинку поміщають у камеру, насичену паром кислоти оцтової *P*; плями на хроматограмі швидко забарвлюються у коричневий колір.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.50 г субстанції розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Оптична густина (2.2.25).** Оптична густина розчину S за довжини хвилі 440 нм не має перевищувати 0.10. (Ця межа відповідає 0.035 % домішки F омепразолу або домішки G омепразолу).

**Домішка С омепразолу.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинки із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.10 г субстанції розчиняють у 2.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P*.

**Випробовуваний розчин (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 10 мг *ФСЗ* омепразолу розчиняють у 2.0 мл метанолу *P*.

**Розчин порівняння (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P* і метиленхлориду *P* до об'єму 10 мл. 1 мл одержаного розчину доводять тією самою сумішшю до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину (a), 10 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину (b), 10 мкл (50 мкг) розчину порівняння (a) і 10 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників 2-пропанол *P* - метиленхлорид *P*, попередньо насичений розчином аміаку концентрованим *P* - метиленхлорид *P* (20:40:40). Метиленхлорид *P*, насичений розчином аміаку концентрованим *P*, готують таким чином: у ділительній лійці струшують 100 мл метиленхлориду *P* із 30 мл розчину аміаку кон-

центрованого Р. Одержаний розчин витримують до розшарування фаз і використовують нижній шар.

Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) будь-яка пляма з  $R_f$  більшим, ніж  $R_f$  плями омепразолу, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %).

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 3.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мг ФСЗ омепразолу і 1.0 мг ФСЗ домішки D омепразолу розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.15 м x 4 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: *ацетонітрил Р* - розчин 1.4 г/л *динатрію гідрофосфату Р*, рН якого попередньо доводять до 7.6 *кислотою фосфорною Р*, (27:73);
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

При хроматографуванні за зазначених умов час утримання піка омепразолу має бути близько 9 хв, відносний час утримання домішки D омепразолу - близько 0.8.

Хроматографують 40 мкл розчину порівняння (а) та 40 мкл розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) становила не менше 15 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків домішки D омепразолу й омепразолу на хроматограмі розчину порівняння (а) становить більше 3. Якщо необхідно, регулюють рН рухомої фази або вміст *ацетонітрилу Р*; зменшення рН поліпшує розділення.

Хроматографують 40 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування має бути в 3 рази більше часу утримання омепразолу.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %).

**Залишкові кількості органічних розчинників.** Не більше 0.005 % (50 ppm) хлороформу, 0.01 % (100 ppm) метилхлориду. Визначення проводять методом парофаз-

ної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи метод стандартних добавок.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 30 м x 0.32 мм, покрита шаром поперечно-зшитого *полі((ціанопропіл)(феніл))диметилсилоксану Р* завтовшки 1.8 мкм;
- газ-носії *азот для хроматографії Р*;
- підхожий блок вводу парової фази.

0.50 г субстанції поміщають у посудину для парофазного аналізу місткістю 10 мл, додають 4.0 мл *диметил-ацетаміду Р* і закупорюють посудину. Для установа рівноваги фаз посудину витримують при температурі 80 °С протягом 1 год.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.2 %. 1.000 г субстанції сушать під високим вакуумом при температурі 60 °С протягом 4 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

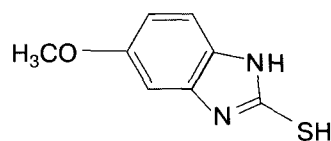
1.100 г субстанції розчиняють у суміші 10 мл *води Р* і 40 мл 96 % *спирту Р*. Одержаний розчин титрують 0.5 М розчином *натрію гідроксиду* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.5 М розчину *натрію гідроксиду* відповідає 0.1727 г  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ .

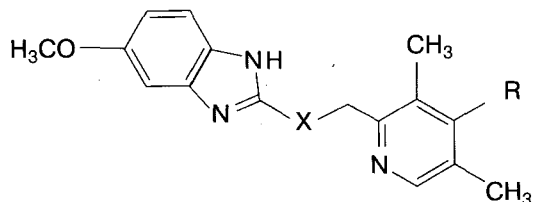
### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

### ДОМІШКИ



A. 5-метокси-1H-бензімідазол-2-тіол,

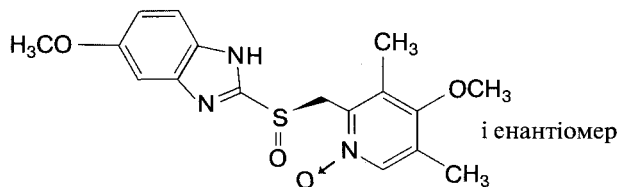


B. R = H, X = SO : 2-[(RS)-[(3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл]-5-метокси-1H-бензімідазол,

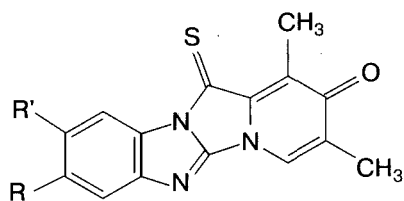
C. R = OCH<sub>3</sub>, X = S : 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-

диметилпіридин-2-іл)метил]сульфаніл]-1*H*-бензімідазол (уфіпразол),

**D.** R = OCH<sub>3</sub>, X = SO<sub>2</sub>: 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфоніл]-1*H*-бензімідазол (омепразолу сульфон),



**E.** 4-метокси-2-[[*(RS)*-(5-метокси-1*H*-бензімідазол-2-іл)сульфаніл]метил]-3,5-диметилпіридин 1-оксид,



**F.** R = OCH<sub>3</sub>, R' = H: 1,3-диметил-8-метокси-12-тіоксопіrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-*a*]бензімідазол-2(12*H*)-он,

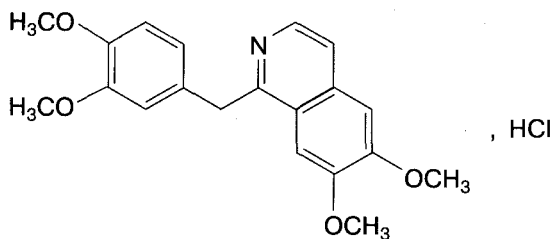
**G.** R = H, R' = OCH<sub>3</sub>: 1,3-диметил-9-метокси-12-тіоксопіrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-*a*]бензімідазол-2(12*H*)-он.

# П

## ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Papaverini hydrochloridum

#### PAPAVERINE HYDROCHLORIDE



$C_{20}H_{22}ClNO_4$

М.м. 375.9

Папаверину гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 1-(3,4-диметоксibenзил)-6,7-диметоксиізохіноліну гідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок або кристали білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 25 мг субстанції розчиняють у 0.01 *M* розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл (вихідний розчин). 5.0 мл вихідного розчину доводять 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 250.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 270 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 250 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 1590 до 1670. 10.0 мл вихідного розчину доводять 0.01 *M* розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 270 нм до 350 нм повинен мати два максимуми: за довжин хвиль від 280 нм до 290 нм і від 303 нм до 313 нм. Питомі показники поглинання в максимумах мають бути від 140 до 200 і від 200 до 250, відповідно.

**B.** До 10 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають краплями розчин аміаку *P* і залишають для утворення осаду. Одержаний осад промивають і висушують. Температура плавлення одержаного залишку (2.2.14) має бути від 146 °С до 149 °С.

**C.** До близько 10 мг субстанції додають 3 мл оцтового ангідриду *P* і обережно 0.15 мл кислоти сірчаної *P*. Одержаний розчин нагрівають на водяній бані від 3 хв до 4 хв; розчин забарвлюється в жовтий колір із зеленою флуоресценцією.

**D.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.4 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, якщо необхідно, обережно нагріваючи і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон GY<sub>6</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 3.0 до 4.0. Вимірюють pH розчину *S*.

**Речовини, що легко обвуглюються.** До 50 мг субстанції додають 5 мл кислоти сірчаної *P*. Витримують протягом 15 хв. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон R<sub>4</sub> або Y<sub>4</sub> (2.2.2, метод I).

**Сторонні алкалоїди.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.5 г субстанції розчиняють у хлороформі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 50 мг кодеїну *P* розчиняють у хлороформі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (5 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників діетиламін *P* - етилацетат *P* - толуол *P* (10:20:70). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, нагрівають на повітрі до зникнення

# Парацетамол

запаху діетиламіну та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (1.0 %). Не втрачують пляму на лінії старту.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із залишку, одержаного при випробуванні "Втрата в масі при висушуванні".

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

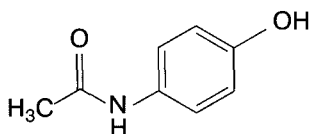
0.300 г субстанції розчиняють у суміші 5.0 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої і 50 мл 96 % спирту Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 37.59 мг  $C_{20}H_{22}ClNO_4$ .

## ПАРАЦЕТАМОЛ

### Paracetamololum

#### PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$

М.м. 151.2

Парацетамол містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % *N*-(4-гідроксифеніл)ацетаміду, у перерахунок на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у 96 % спирті Р, дуже мало розчинний у метилхлориді Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: А, В, D, E.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 168 °С до 172 °С.

**В.** 0.1 г субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 0.5 мл розчину 10.3 г/л кислоти хлористоводневої Р і доводять метанолом Р до об'єму 100.0 мл. Одержаний розчин захищають від яскравого світла і відразу вимірюють оптичну густину (2.2.25) у максимумі за довжини хвилі 249 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 860 до 980.

**С.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ парацетамолу.

**Д.** До 0.1 г субстанції додають 1 мл кислоти хлористоводневої Р, нагрівають до кипіння протягом 3 хв, додають 1 мл води Р і охолоджують у льодяній бані; не має утворюватися осад. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину 4.9 г/л калію дихромату Р; з'являється фіолетове забарвлення, що не переходить у червоне.

**Е.** Субстанція дає реакцію на ацетил (2.3.1). Нагрівання проводять на відкритому полум'ї.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Усі розчини готують безпосередньо перед використанням.

**Випробовуваний розчин.** 0.200 г субстанції розчиняють у 2.5 мл метанолу Р, що містить 4.6 г/л розчину 400 г/л тетрабутиламонію гідроксиду Р, і доводять об'єм розчину сумішшю рівних об'ємів розчину 17.9 г/л ди-натрію гідрофосфату Р та розчину 7.8 г/л натрію дигідрофосфату Р до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 5.0 мг 4-амінофенолу Р, 5 мг ФСЗ парацетамолу та 5.0 мг хлорацетаніліду Р розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 250.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 20.0 мг 4-нітрофенолу Р розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

— колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем для хроматографії октилсилільним Р із розміром часток 5 мкм;

Дана хроматограма представлена для інформації

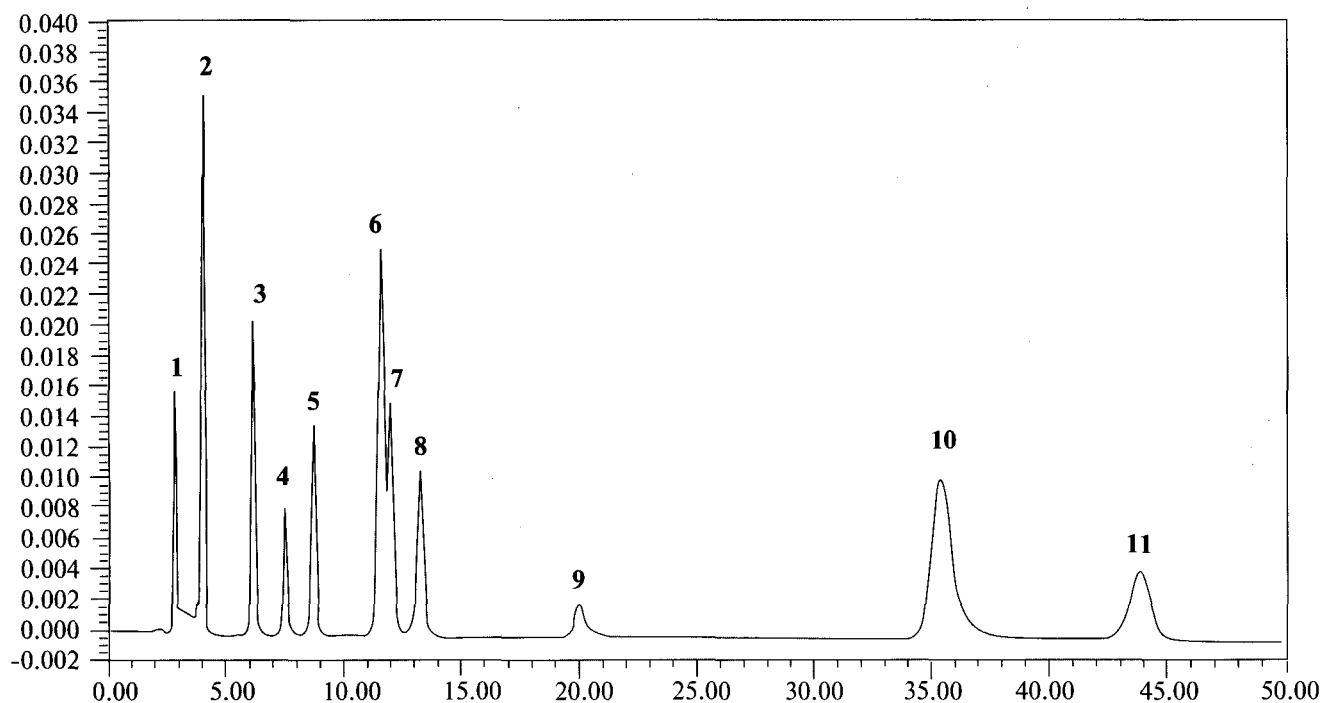


Рисунок 0049.-1. Хроматограма, одержана при визначенні супровідних домішок: піки парацетамолу та домішок

1. домішка К	4. домішка А	7. домішка G	10. домішка I
2. парацетамол	5. домішка С	8. домішка Н	11. домішка J
3. домішка В	6. домішки Е та D	9. домішка F	

— рухома фаза: розчин 17.9 г/л *динатрію гідрофосфату Р* - розчин 7.8 г/л *натрію дигідрофосфату Р* - метанол Р, що містить 4.6 г/л розчину 400 г/л *те-трабутиламонію гідроксиду Р*, (375:375:250);

- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- температура колонки 35 °С;
- детектування за довжини хвилі 245 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (с). Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків домішки К і парацетамолу становить не менше 4.0;
- відношення сигнал/шум, розраховане для піка домішки J, становить не менше 50.

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння (а), розчину порівняння (б), розчину порівняння (д) та випробовуваного розчину. Час хроматографування випробовуваного розчину має бути у 12 разів більше часу утримування парацетамолу.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка парацетамолу, час утримування якого близько 4 хв, мають бути: домішки К — близько 0.8, домішки F — близько 3, домішки J — близько 7.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки J не має перевищувати 0.2 площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.001 % (10 ppm)); площа піка домішки К не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.005 % (50 ppm));

площа піка домішки F не має перевищувати половини площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (д) (0.05 %). Площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %); сума площ піків будь-яких інших домішок не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %), не враховують піки, площа яких не перевищує площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.01 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод В).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у суміші *вода Р* - *ацетон Р* (15:85) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb), одержаного розведенням *еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) Р* сумішшю *вода Р* - *ацетон Р* (15:85).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у суміші 10 мл *води Р* і 30 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*. Одержаний роз-

## Піридоксину гідрохлорид

чин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують і доводять об'єм розчину *водю P* до 100.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 40 мл *води P*, 40 г льоду, 15 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P*, 0.1 мл *фероїну P* і титрують 0.1 *M* розчином *церію сульфату* до зеленувато-жовтого забарвлення.

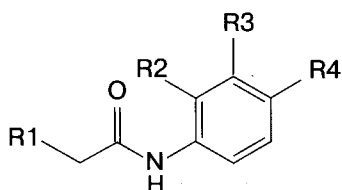
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 *M* розчину *церію сульфату* відповідає 7.56 мг  $C_8H_9NO_2$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ



A.  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ,  $R_2 = OH$  : *N*-(2-гідроксифеніл)ацетамід,

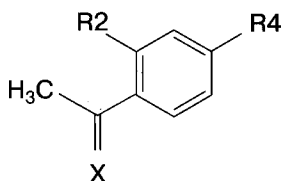
B.  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = OH$  : *N*-(4-гідроксифеніл)пропанамід,

C.  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Cl$ ,  $R_4 = OH$  : *N*-(3-хлор-4-гідроксифеніл)ацетамід,

D.  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$  : *N*-фенілацетамід,

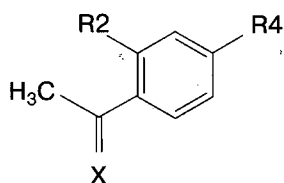
H.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = O-CO-CH_3$  : 4-(ацетиламіно)феніл ацетат,

J.  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = Cl$  : *N*-(4-хлорфеніл)ацетамід (хлорацетанілід),

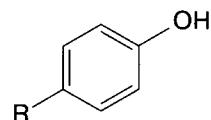


E.  $X = O$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_4 = OH$  : 1-(4-гідроксифеніл)етанон,

G.  $X = N-OH$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_4 = OH$  : 1-(4-гідроксифеніл)етанон оксим,



I.  $X = O$ ,  $R_2 = OH$ ,  $R_4 = H$  : 1-(2-гідроксифеніл)етанон,



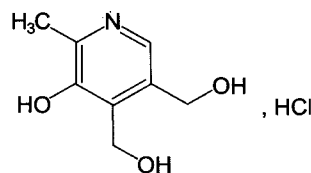
F.  $R = NO_2$  : 4-нітрофенол,

K.  $R = NH_2$  : 4-амінофенол.

## ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Pyridoxini hydrochloridum

#### PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE



$C_8H_{12}ClNO_3$

М.м. 205.6

Піридоксину гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % (5-гідрокси-6-метилпіридин-3,4-дііл)-диметанолу гідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді P*, мало розчинний у 96 % *спирті P*.

(Плавиться при температурі близько 205 °C із розкладанням).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* B, D.

*Друга ідентифікація:* A, C, D.

A. 1.0 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", доводять 0.1 *M* розчином *кислоти хлористоводневої* до об'єму 50.0 мл (розчин A). 1.0 мл розчину A доводять 0.1 *M* розчином *кислоти хлористоводневої* до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 250 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі від 288 нм до 296 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 425 до 445.

1.0 мл розчину А доводять сумішшю рівних об'ємів 0.025 М розчину калію дигідрофосфату і 0.025 М розчину динатрію гідрофосфату (2.2.3) до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 350 нм повинен мати максимуми за довжин хвиль від 248 нм до 256 нм і від 320 нм до 327 нм. Питомі показники поглинання в максимумах мають бути від 175 до 195 і від 345 до 365, відповідно.

**В.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ піридоксину гідрохлориду.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Супровідні домішки", має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**Д.** Розчин S дає реакцію (a) на хлориди (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.50 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 2.4 до 3.0. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю G P.

**Випробовуваний розчин (a).** 1.0 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять водою P до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 0.10 г ФСЗ піридоксину гідрохлориду розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 2.5 мл розчину порівняння (a) доводять водою P до об'єму 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину (a), 2 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (b), 2 мкл (20 мкг) розчину порівняння (a) і 2 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований P - метиленхлорид P - тетрагідрофуран P - ацетон P (9:13:13:65). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують розчином 50 г/л натрію карбонату P у суміші 96 % спирт P - вода P (30:70). Пластинку сушать у струмені повітря й обприскують розчином

1 г/л дихлорхінонхлоріміду P у 96 % спирті P і відразу переглядають одержану хроматограму.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.25 %). Не враховують пляму на лінії старту.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

▼ Щоб уникнути перегрівання реакційної суміші, титрують при постійному перемішуванні та припиняють титрування відразу після досягнення точки еквівалентності.

0.150 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти мурашиної безводної P, додають 50 мл оцтового ангідриду P і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

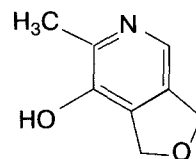
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 20.56 мг C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>.▲

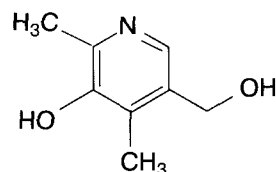
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ▼ДОМІШКИ



**А.** 6-метил-1,3-дігідрофуоро[3,4-с]піридин-7-ол,



**В.** 5-(гідроксиметил)-2,4-диметилпіридин-3-ол.▲

▼ Замість наведеної вище методики випробування "Кількісне визначення" можна застосувати описану нижче методику.



**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 5 мл *кислоти оцтової безводної P* і 6 мл *розчину ртуті (II) ацетату P* і титрують 0.1 M *розчином кислоти хлорної* до зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.05 мл *розчину кристалічного фіолетового P*.

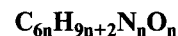
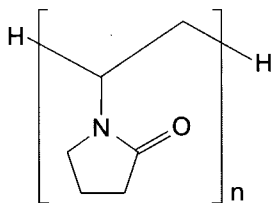
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 M *розчину кислоти хлорної* відповідає 20.56 мг  $C_8H_{12}ClNO_3$ .▲

**ПОВІДОН**

**Povidonum**

**POVIDONE**



Повідон являє собою  $\alpha$ -гідро- $\omega$ -гідрополі[1-(2-окспіролідин-1-іл)етилєн], який складається з лінійних полімерів 1-етенілпіролідин-2-ону. Субстанція містить не менше 11.5 % і не більше 12.8 % азоту (N; А.м. 14.01), у перерахунку на безводну речовину. Різні типи повідону характеризуються їх в'язкістю у розчині, вираженою як величина К. Величина К повідону має становити не менше 85.0 % і не більше 115.0 % від номінального значення, якщо вона має номінальне значення 15 або менше. Якщо величина К повідону має номінальне значення або середнє значення зазначеного інтервалу номінальних величин К більше 15, величина К має становити не менше 90.0 % і не більше 108.0 % від номінального значення або середнього значення.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Порошок або пластівці білого або жовтуватобілого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, 96 % спирті P і метанолі P, мало розчинний в ацетоні P.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація:* А, Е.  
*Друга ідентифікація:* В, С, D, Е.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ повідону. Визначення проводять, використовуючи 4 мг субстанції і 4 мг ФСЗ повідону, попередньо висушених при температурі 105 °С протягом 6 год.

**В.** До 0.4 мл розчину S1, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 10 мл води P, 5 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P* і 2 мл *розчину калію дихромату P*; утворюється оранжево-жовтий осад.

**С.** До 1 мл розчину S1 додають 0.2 мл *розчину диметиламінобензальдегіду P1* і 0.1 мл *кислоти сірчаної P*; з'являється рожеве забарвлення.

**D.** До 0.1 мл розчину S1 додають 5 мл *води P* і 0.2 мл 0.05 M *розчину йоду*; з'являється червоне забарвлення.

**Е.** Субстанція легко розчинна у воді P.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 1.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. Субстанцію додають у воду невеликими порціями при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки.

**Розчин S1.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. Субстанцію додають у воду невеликими порціями при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>6</sub>, ВУ<sub>6</sub> або R<sub>6</sub>.

**pH (2.2.3).** pH розчину S має бути від 3.0 до 5.0 для субстанції з номінальним значенням величини К, що не перевищує 30. pH розчину S має бути від 4.0 до 7.0 для субстанції з номінальним значенням величини К, що перевищує 30.

**В'язкість, виражена значенням величини К.** Для субстанції з номінальним значенням величини К, меншим або рівним 18, використовують розчин із концентрацією 50 г/л; більшим 18, але меншим або рівним 95, використовують розчин із концентрацією 10 г/л; більшим 95 використовують розчин із концентрацією 1.0 г/л. В'язкість (2.2.9) розчину визначають через 1 год після приготування, при температурі 25 °С, використовуючи віскозиметр №1 із мінімальним часом витікання 100 с.

Величину К обчислюють за формулою:

$$\frac{1.5 \lg \eta - 1}{0.15 + 0.003 c} + \frac{\sqrt{300c \lg \eta + (c + 1.5c \lg \eta)^2}}{0.15c + 0.003c^2}$$

де:

$C$  — концентрація субстанції, у перерахунку на суху речовину, у г/100 мл,

$\eta$  — в'язкість розчину, виміряна відносно води  $P$ .

**Альдегіди.** Не більше 0.05 % (500 ppm), у перерахунку на ацетальдегід.

**Випробовуваний розчин.** 1.0 г субстанції розчиняють у буферному (фосфатному) розчині рН 9.0  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Закривають колбу, нагрівають при температурі 60 °С протягом 1 год і витримують до охолодження.

**Розчин порівняння.** 0.140 г ацетальдегідаміаку тримеру тригідрату  $P$  розчиняють у воді  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 200.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять буферним (фосфатним) розчином рН 9.0  $P$  до об'єму 100.0 мл.

У три однакові спектрофотометричні кювети з товщиною шару 1 см поміщають окремо 0.5 мл випробовуваного розчину, 0.5 мл розчину порівняння і 0.5 мл води  $P$  (контрольний розчин). У кожен кювету додають 2.5 мл буферного (фосфатного) розчину рН 9.0  $P$ , 0.2 мл розчину нікотинамідаденіну динуклеотиду  $P$ , перемішують і щільно закривають. Кювети витримують при температурі (22±2) °С протягом 2-3 хв і вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 340 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду  $P$ .

У кожен кювету додають 0.05 мл розчину альдегіддегідрогенази  $P$ , перемішують і щільно закривають. Кювети витримують при температурі (22±2) °С протягом 5 хв і вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 340 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду  $P$ .

Вміст альдегідів обчислюють за формулою:

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \cdot \frac{100\,000 \cdot C}{m},$$

де:

$A_{t1}$  — оптична густина випробовуваного розчину перед додаванням альдегіддегідрогенази,

$A_{t2}$  — оптична густина випробовуваного розчину після додавання альдегіддегідрогенази,

$A_{s1}$  — оптична густина розчину порівняння перед додаванням альдегіддегідрогенази,

$A_{s2}$  — оптична густина розчину порівняння після додавання альдегіддегідрогенази,

$A_{b1}$  — оптична густина контрольного розчину перед додаванням альдегіддегідрогенази,

$A_{b2}$  — оптична густина контрольного розчину після додавання альдегіддегідрогенази,

$m$  — маса наважки субстанції, у перерахунку на суху речовину, у грамах,

$C$  — вміст ацетальдегіду в розчині порівняння, розрахований із наважки ацетальдегідаміаку тримеру тригідрату із використанням коефіцієнта 0.72, у мг/мл.

**Пероксиди.** Не більше 0.04 % (400 ppm), у перерахунку на  $H_2O_2$ . 2.0 г субстанції розчиняють у 50 мл води  $P$ . До 25 мл одержаного розчину додають 2 мл реактиву титану(III) хлориду і кислоти сірчаної  $P$ , витримують протягом 30 хв. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину за довжини хвилі 405 нм не має перевищувати 0.35. Як компенсаційний розчин використовують суміш 25 мл розчину 40 г/л субстанції і 2 мл розчину 13 % (об/об) кислоти сірчаної  $P$ .

**Гідазин.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю  $H$  силанізованого  $P$ .

Розчини використовують свіжоприготованими.

**Випробовуваний розчин.** 2.5 г субстанції розчиняють у 25 мл води  $P$ , додають 0.5 мл розчину 50 г/л саліцилового альдегіду  $P$  у метанолі  $P$  і перемішують. Одержаний розчин нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 15 хв і залишають до охолодження. Додають 2.0 мл толуолу  $P$ , струшують протягом 2 хв і центрифугують. Використовують прозору надосадову рідину.

**Розчин порівняння.** 9 мг саліцилового альдегіду азини  $P$  розчиняють у толуолі  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять толуолом  $P$  до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода  $P$  - метанол  $P$  (1:2). Коли фронт розчинників пройде близько 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає саліцилового альдегіду азини, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.0001 % (1 ppm)).

**Домішка А.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 0.25 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 50 мг 1-вінілпіролідін-2-ону  $P$  розчиняють у метанолі  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять метанолом  $P$  до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10 мг 1-вінілпіролідін-2-ону  $P$  і 0.5 г вінілацетату  $P$  розчиняють у метанолі  $P$  і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- передколонка розміром 0.025 м x 4 мм і колонка розміром 0.25 м x 4 мм, заповнені силікагелем октадецилсилільним для хроматографії  $P$  із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил  $P$  - вода  $P$  (10:90);

- детектування за довжини хвилі 235 нм;
- температура колонки 40 °С.
- швидкість рухомої фази регулюють таким чином, щоб час утримування піка домішки А становив близько 10 хв.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (b). Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння (a) п'ять разів.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків домішки А та вініл-ацетату на хроматограмі розчину порівняння (b) становить не менше 2.0;
- відносне стандартне відхилення для площі піка домішки А, розраховане з п'яти хроматограм розчину порівняння (a), становить не більше 2.0 %.

Хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину. Після 2 хв хроматографування перемикають струмінь рухомої фази прямо через аналітичну колонку. Після кожного хроматографування випробовуваного розчину передколону промивають, пропускаючи рухому фазу з тією самою швидкістю у зворотному напрямі протягом 30 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.001 % (10 ppm)).

**Домішка В.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 100 мг субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Розчин порівняння.** 100 мг 2-піролідону Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 3.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- передколону розміром 0.025 м x 4 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним ендкепованим для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- колонка розміром 0.25 м x 4 мм, заповнена сферичним силікагелем аміногексадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- температура колонки 30 °С.
- рухома фаза: вода Р, рН якої доводять до 2.4 кислотою фосфорною Р;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 205 нм: детектор поміщають між передколону й аналітичною колонкою. Другий детектор поміщають після аналітичної колонки.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину. Після елюювання із передколони піка домішки В (близько 1.2 хв) перемикають струмінь рухомої фази прямо через аналітичну колонку. Після кожного хроматографування захисну колонку промивають, пропускаючи рухому фазу з тією самою швидкістю у зворотному напрямі.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт симетрії, розрахований за піком домішки В, становить не більше 2.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки В не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (3.0 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод D).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2.0 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Не більше 5.0 %. Визначення проводять із 0.500 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

100.0 мг субстанції поміщають у колбу для спалювання, додають 5 г суміші 1 г міді(II) сульфату Р, 1 г титану діоксиду Р, 33 г дикалію сульфату Р і три скляні кульки. Зі стінок колби змивають прилиплі частки невеликою кількістю води Р. Додають 7 мл кислоти сірчаної Р по стінках колби і перемішують вміст колби обертальними рухами. Нещільно закривають колбу, наприклад, скляною грушоподібною пробкою з коротким кінцем для запобігання надмірних втрат кислоти сірчаної. Колбу повільно нагрівають, поступово підвищуючи температуру до бурхливого кипіння і появи на шийці колби конденсату кислоти сірчаної. Слід уникати перегрівання верхньої частини колби. Нагрівають протягом 45 хв. Колбу охолоджують, розчиняють твердий залишок, обережно додаючи 20 мл води Р, знову охолоджують і приєднують колбу до пристрою для перегонки із водяною парою. До одержаного розчину за допомогою лійки додають 30 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р, обережно промивають лійку 10 мл води Р і відразу починають перегонку, пропускаючи пару крізь суміш у колбі. Збирають від 80 мл до 100 мл відгону в колбу-приймач, що містить 30 мл розчину 40 г/л кислоти борної Р і 3 краплі розчину бромкрезолового зеленого і метилового червоного Р і воду Р у кількості, достатній для того, щоб нижній кінець внутрішньої трубки холодильника був занурений у розчин. Після завершення перегонки опускають колбу-приймач таким чином, щоб нижній кінець внутрішньої трубки холодильника знаходився вище поверхні кислого розчину, і промивають трубку холодильника невеликою кількістю води Р. Відгін титрують 0.025 М розчином кислоти сірчаної до переходу забарвлення від зеленого через світло-сіро-блакитне у світло-сіро-червоно-фіолетове.

Повторюють випробування, використовуючи замість субстанції близько 100.0 мг глюкози Р.

Вміст азоту, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{0.7004 (n_1 - n_2)}{m} \cdot 100,$$

де:

- $n_1$  — об'єм 0.025 М розчину кислоти сірчаної, витрачений на титрування випробовуваного розчину,  
 $n_2$  — об'єм 0.025 М розчину кислоти сірчаної, витрачений на титрування у контрольному досліді,  
 $m$  — маса наважки субстанції, у міліграмах.

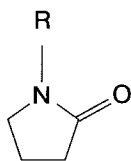
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають номінальне значення величини К.

## ДОМІШКИ



**A.** R = CH = CH<sub>2</sub> : 1-етенілпіролідин-2-он (1-вініл-піролідин-2-он);

**B.** R = H : піролідин-2-он (2-піролідон).

## ПОВІДОН-ЙОД

## Povidonum iodinatum

## POVIDONE, IODINATED

Повідон-йод є комплексом йоду та повідону. Субстанція містить не менше 9.0 % і не більше 12.0 % активного йоду, у перерахунку на суху речовину.

## ВИРОБНИЦТВО

Субстанцію одержують, використовуючи повідон, який витримує вимоги статті "Повідон", за винятком того, що повідон може містити не більше 2.0 % кислоти мурашиної.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Аморфний порошок жовтувато-коричневого або червонувато-коричневого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у воді Р і 96 % спирті Р, практично не розчинний в ацетоні Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Інфрчервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ повідон-йоду.

**B.** 10 мг субстанції розчиняють у 10 мл води Р і додають 1 мл розчину крохмалю Р; з'являється темно-синє забарвлення.

**C.** 0.1 г субстанції розчиняють у 5 мл води Р і краплями додають розчин 10 г/л натрію сульфату Р до знебарвлення розчину. До одержаного розчину додають 2 мл розчину калію дихромату Р і 1 мл кислоти хлористоводневої Р; утворюється світло-коричневий осад.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**pH** (2.2.3). Від 1.5 до 5.0. 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р.

**Йодиди.** Не більше 6.0 %, у перерахунку на суху речовину. 0.500 г субстанції розчиняють у 100 мл води Р, додають натрію метабісульфіт Р до знебарвлення йоду. До одержаного розчину додають 25.0 мл 0.1 М розчину срібла нітрату, 10 мл кислоти азотної Р, 5 мл розчину заліза(III) амонію сульфату Р2 і титрують 0.1 М розчином амонію тіоціанату.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату відповідає 12.69 мг загального йоду.

Для розрахунку кількості йодидів із загального відсоткового вмісту йоду, у перерахунку на суху речовину, віднімають відсотковий вміст активного йоду, одержаний при кількісному визначенні.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 8.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції поміщають у затемнену колбу із притертою скляною пробкою, що містить 150 мл води Р, і перемішують протягом 1 год. До одержаного розчину додають 0.1 мл кислоти оцтової розведеної Р і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор розчин крохмалю Р.

1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 12.69 мг активного йоду.

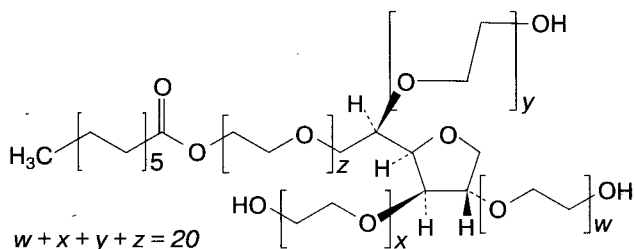
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ПОЛІСОРБАТ 20

### Polysorbatum 20

**POLYSORBATE 20**



Полісорбат 20 — це суміш продуктів неповного ацилювання сорбіту та його ангідридів кислотою лауриною, сополімеризованих із приблизно 20 молями етиленоксиду на кожний моль сорбіту й ангідриду сорбіту. Кислота лауринова, використувувана для ацилювання, може містити інші жирні кислоти.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Масляниста рідина жовтуватого або коричнево-жовтого кольору, прозора або злегка опалесцювальна.

**Розчинність.** Змішується з водою *P*, етанолом *P*, етилацетатом *P* і метанолом *P*, практично не розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі.

(Відносна густина — близько 1.10).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 0.5 г субстанції розчиняють у воді *P* при температурі близько 50 °С і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл; розчин утворює рясну піну при струшуванні. До одержаного розчину додають 0.5 г натрію хлориду *P* і нагрівають до кипіння; утворена каламуть зникає при охолодженні до 50 °С.

**В.** До 4 г субстанції додають 40 мл розчину 50 г/л калію гідроксиду *P* і кип'ятять у водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Охолоджують до 80 °С, додають 20 мл кислоти азотної розведеної *P* і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 хв до руйнування емульсії. При цьому на поверхні утворюється маслянистий шар рідини, який є жирною кислотою. Охолоджують до кімнатної температури. Одержану жирну кислоту переносять у ділительну лійку за допомогою 50 мл петролейного ефіру *P*, уникаючи енергійного струшування. Органічний шар промивають трьома порціями, по 5 мл кожна, води *P*. Промитий органічний шар випарюють насухо на водяній бані. Кислотне число (2.5.1), яке визначають із 0.30 г залишку, має бути від 245 до 300.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють у 5 мл хлороформу *P*, додають 0.1 г калію тіоціанату *P* і 0.1 г кобальту нітра-

ту *P*. Одержаний розчин перемішують скляною паличкою; з'являється синє забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 2.0. 5.0 г субстанції розчиняють у 50 мл описаної суміші розчинників.

**Гідроксильне число (2.5.3, метод А).** Від 96 до 108. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

**Йодне число (2.5.4).** Не більше 5.0.

**Число омилення (2.5.6).** Від 40 до 50. Визначення проводять із 2.0 г субстанції. Використовують 15.0 мл 0.5 *M* розчину калію гідроксиду спиртового, який перед титруванням доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 50 мл.

**Домішки, що відновлюють.** 2.00 г субстанції розчиняють у 25 мл гарячої води *P*, додають 25 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 0.1 мл фероїну *P*. Одержаний розчин титрують 0.01 *M* розчином амонію церію нітрату, постійно перемішуючи, до переходу забарвлення від червоного до зеленувато-блакитного, стійкого протягом 30 с.

Паралельно проводять контрольний дослід.

На титрування має бути витрачено не більше 2.0 мл 0.01 *M* розчину амонію церію нітрату.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.001% (10 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 3.0 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.2 %. 2.00 г субстанції поміщають у кварцовий або платиновий тигель, додають 0.5 мл кислоти сірчаної *P* і нагрівають на водяній бані протягом 2 год. Обережно спалюють при низькій температурі до повного обвуглювання. До одержаного залишку додають 2 мл кислоти азотної *P* і 0.25 мл кислоти сірчаної *P*, обережно нагрівають до виділення білих парів і потім спалюють при температурі 600 °С до зникнення всіх чорних часток. Охолоджують, зважують і повторюють процедуру спалення з періодичністю 15 хв до одержання постійної маси залишку.

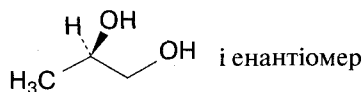
#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЬ

## Propylen glycolum

## PROPYLENE GLYCOL

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

М.м. 76.1

Пропіленгліколь являє собою (*RS*) — пропан-1,2-діол.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** В'язка, прозора, безбарвна, рідина. Гігроскопічна.

**Розчинність.** Змішується з водою *P* і 96 % спиртом *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**B.** Субстанція має відповідати вимогам щодо показника заломлення, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

**C.** Температура кипіння (2.2.12). Від 184 °С до 189 °С.

**D.** До 0.5 мл субстанції додають 5 мл *піридину P* і 2 г тонко здрібненого *нітробензоїлхлориду P*. Кип'ять протягом 1 хв, потім при перемішуванні вливають у 15 мл холодної *води P*. Одержану суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають 20 мл насиченого розчину *натрію гідрокарбонату P*, потім *водою P* і сушать. Залишок розчиняють у киплячому *спирті (80 % об/об) P* і фільтрують ще гарячий розчин. Після охолодження кристали, що утворилися, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і визначають температуру плавлення (2.2.14), яка має бути від 123 °С до 128 °С.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** Субстанція має бути прозорою.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Субстанція має бути безбарвною.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 1.035 до 1.040.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.431 до 1.433.

**Кислотність.** До 10 мл субстанції додають 40 мл *води P* і 0.1 мл розчину *бромтимолового синього P1*; з'яв-

ляється зеленувато-жовте забарвлення, яке переходить у синє при додаванні не більше 0.05 мл 0.1 *M* розчину *натрію гідроксиду*.

**Речовини, що окиснюють.** 10 мл субстанції поміщають у колбу із притертою скляною пробкою, додають 5 мл *води P*, 2 мл розчину *калію йодиду P* і 2 мл *кислоти сірчаної розведеної P*. Колбу закривають пробкою, перемішують, витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв і титрують 0.05 *M* розчином *натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 1 мл розчину *крохмалю P*. Розчин має знебарвитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.05 *M* розчину *натрію тіосульфату*.

**Речовини, що відновлюють.** До 1 мл субстанції додають 1 мл розчину *аміаку розведеного P1* і нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 5 хв; не має з'являтися жовте забарвлення. До одержаного розчину відразу додають 0.15 мл 0.1 *M* розчину *срібла нітрату* і витримують протягом 5 хв; не має бути видимих змін розчину.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.0005 % (5 ppm (*м/об*)). 4 мл субстанції змішують із 16 мл *води P*. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.2 %. Визначення проводять із 5.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** 50 г субстанції упарюють і спалюють. Після охолодження залишок змочують *кислотою сірчаною P* і повторюють процедуру спалення. Маса сухого залишку не має перевищувати 5 мг (0.01 %).

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

N

**Оптична густина.** Оптична густина (2.2.25) субстанції, виміряна на спектрофотометрі за довжини хвилі 210 нм у кюветі з товщиною шару 1 см, має бути не більше 0.10. Ультрафіолетовий спектр поглинання субстанції в області від 205 нм до 300 нм має бути плавним. Як компенсаційний розчин використовують *воду P*.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 г субстанції розчиняють у 20 мл *ацетону P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл (розчин A). 1.0 мл одержаного розчину доводять *ацетоном P* до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (a).** 2.5 мл випробовуваного розчину доводять *ацетоном P* до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять *ацетоном P* до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (b)*. 0.10 г 1,4-бутандіолу  $P^N$  розчиняють у 15 мл розчину А і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. 0.5 мл одержаного розчину доводять *ацетоном Р* до об'єму 25.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна, розміром 30 м х 0.32 мм, покрита шаром *макроголу 20 000 Р* завтовшки 1 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги щодо придатності хроматографічної системи;
- газ-носії *гелій для хроматографії Р*;
- швидкість газу-носія 2 мл/хв;
- поділ потоку 50:1;
- температуру колонки програмують: 40 °С протягом 1 хв, приріст температури зі швидкістю 10 °С/хв до 200 °С, температуру 200 °С витримують протягом 1 хв;
- температура блока вводу проб і детектора 220 °С і 240 °С, відповідно.

Попеременно хроматографують по 5 мкл випробовуваного розчину, розчину порівняння (а) і розчину порівняння (b).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком пропіленгліколю на хроматограмі випробовуваного розчину, становить не менше 2000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт розділення піків 1,4-бутандіолу та пропіленгліколю, розрахований із хроматограми розчину порівняння (b), становить не менше 2.0;
- коефіцієнт симетрії, розрахований за піком пропіленгліколю із хроматограми випробовуваного розчину, не перевищує 1.8;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка пропіленгліколю із хроматограми випробовуваного розчину, не перевищує 2 %.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %).

**Хлориди (2.4.4)**. Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл субстанції змішують із 5 мл *води Р*. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням 4 мл *еталонного розчину хлориду (5 ppm) Р* і 11 мл *води Р*.

**Сульфати (2.4.13)**. Не більше 0.006 % (60 ppm). 2.5 мл субстанції доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Арсен (2.4.2, метод А)**. Не більше 0.0003% (3 ppm). 3.3 мл субстанції мають витримувати випробування на арсен.





**Розчин порівняння (f).** 10 мг ФСЗ домішки А ранітидину розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Розчин порівняння (g).** 10 мг ФСЗ домішки В ранітидину розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (h).** 10 мг ФСЗ домішки В ранітидину розчиняють у випробовуваному розчині (а) і доводять об'єм розчину тим самим розчином до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину (а), 10 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (b), 10 мкл (20 мкг) розчину порівняння (а), 10 мкл (0.6 мкг) розчину порівняння (b), 10 мкл (0.4 мкг) розчину порівняння (c), 10 мкл (0.2 мкг) розчину порівняння (d), 10 мкл (0.1 мкг) розчину порівняння (e), 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння (f), 10 мкл (10 мкг) розчину порівняння (g) і 10 мкл (10 мкг) розчину порівняння (h). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода Р - розчин аміаку концентрований Р1 - 2-пропанол Р - етилацетат Р (2:4:15:25). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й витримують у парі йоду до проявлення плям. Пластинку переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) пляма, відповідна домішці А ранітидину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.5 %); будь-яка пляма, крім основної і плями, відповідної домішці А ранітидину, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %); тільки три з цих плям можуть бути інтенсивнішими за пляму на хроматограмі розчину порівняння (d) (0.1 %), тільки одна з цих плям може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.2 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (h) виявляються дві чітко розділені плями: пляма, відповідна домішці В ранітидину,  $R_f$  якої відповідає  $R_f$  плями на хроматограмі розчину порівняння (g), та пляма, відповідна ранітидину; на хроматограмі розчину порівняння (e) чітко видно пляму.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.75 %. 1.000 г субстанції сушать під високим вакуумом при температурі 60 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

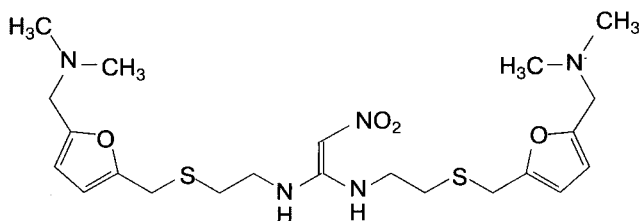
0.280 г субстанції розчиняють у 35 мл води Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 35.09 мг  $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$ .

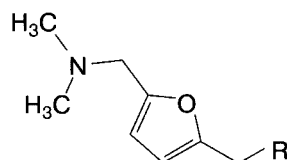
#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

#### ДОМІШКИ



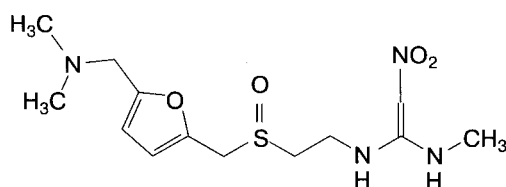
**A.** *N,N*-біс[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-2-нітроетен-1,1-діамін,



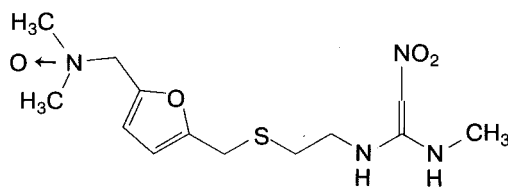
**B.** R = S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> : 2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етанамін,

**D.** R = S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> : *N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-2-нітроацетамід,

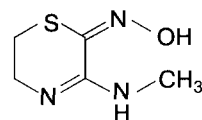
**F.** R = OH: [5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метанол,



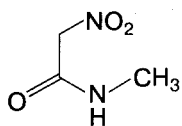
**C.** *N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін,



**E.** *N,N*-диметил[5-[[[2-[[1-(метиламіно)-2-нітроетеніл]аміно]етил]сульфаніл]метил]фуран-2-іл]метанамін *N*-оксид,



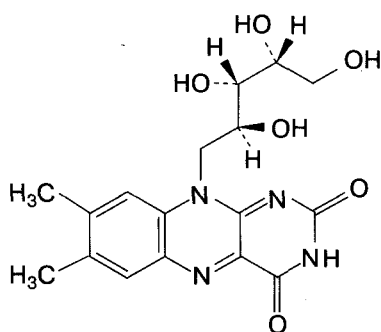
**G.** 3-(метиламіно)-5,6-дигідро-2*H*-1,4-тіазин-2-он оксим,

Н. *N*-метил-2-нітроацетамід.

## РИБОФЛАВІН

### Riboflavinum

#### RIBOFLAVINE

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

М.м. 376.4

Рибофлавін містить не менше  $\blacktriangleright$ 97.0 % і не більше 103.0 % 7,8-диметил-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]бензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-діону  $\blacktriangleleft$ , у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

(Розчини розкладаються під впливом світла, особливо у присутності луку).

$\blacktriangleright$  (Виявляє поліморфізм).  $\blacktriangleleft$

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

$\blacktriangleright$ **B.** На хроматограмі випробовуваного розчину (а), одержаній у випробуванні на люміфлавін, має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.  $\blacktriangleleft$

**C.** Близько 1 мг субстанції розчиняють у 100 мл води *P*. Одержаний розчин у світлі, що проходить, має блідо-зеленувато-жовте забарвлення, у відбитому світлі розчин виявляє інтенсивну жовтувато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні мінеральних кислот або лугів.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ



**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-115^{\circ}$  до  $-135^{\circ}$ , у перерахунку на суху речовину. 50.0 мг субстанції розчиняють у 0.05 *M* розчині натрію гідроксиду, вільного від карбонатів, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Оптичне обертання одержаного розчину вимірюють не більше як через 30 хв із моменту розчинення.

**Оптична густина (2.2.25).** Розчин, приготований для випробування "Кількісне визначення", розбавляють рівним об'ємом води *P*. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину має чотири максимуми за довжини хвиль 223 нм, 267 нм, 373 нм і 444 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 373 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 267 нм має бути від 0.31 до 0.33, відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 444 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 267 нм має бути від 0.36 до 0.39.

$\blacktriangleright$ **Люміфлавін.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *P* із розміром часток від 2 мкм до 10 мкм.

**Випробовуваний розчин (а).** 25 мг субстанції суспендують у 10 мл води *P* і струшують протягом 5 хв. Одержану суспензію фільтрують для видалення нерозчинених часток.

**Випробовуваний розчин (b).** 25 мг субстанції струшують із 10.0 мл метиленхлориду *P*. Одержану суспензію фільтрують для видалення нерозчинених часток.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг ФСЗ рибофлавіну суспендують у 10 мл води *P* і струшують протягом 5 хв. Одержану суспензію фільтрують для видалення нерозчинених часток.

**Розчин порівняння (b).** 25 мг люміфлавіну *P* розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 2.5 мл розчину порівняння (b) доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 100.0 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять, висушуючи у струмені холодного повітря після кожного нанесення:

1. 2 мкл метиленхлориду *P*, потім 2 мкл випробовуваного розчину (а),
2. 2 мкл метиленхлориду *P*, потім 2 мкл розчину порівняння (а),
3. 2 мкл розчину порівняння (b), потім 2 мкл розчину порівняння (а),

4. 10 мкл випробовуваного розчину (b),
5. 10 мкл розчину порівняння (c).

Пластинку поміщують у камеру з водою Р. Коли фронт розчинника пройде 6 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені холодного повітря та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) пляма, відповідна люміфлавіну, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.025 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі у третій точці нанесення виявляються дві чітко розділені плями.▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із залишку, одержаного при випробуванні "Втрата в масі при висушуванні".

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Визначення проводять при ослабленому освітленні.*

65.0 мг субстанції поміщують у мірну колбу коричневого скла місткістю 500 мл і суспендують у 5 мл води Р. Коли субстанція цілком змочена, додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р і перемішують до повного розчинення. Потім додають 100 мл води Р, 2.5 мл кислоти оцтової льодяної Р і доводять об'єм розчину водою Р до 500.0 мл. 20.0 мл одержаного розчину поміщують у мірну колбу коричневого скла місткістю 200 мл, додають 3.5 мл розчину 14 г/л натрію ацетату Р і доводять об'єм розчину водою Р до 200.0 мл.

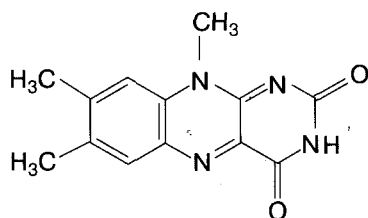
Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 444 нм.

Вміст  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  обчислюють, використовуючи питоми показник поглинання, що дорівнює 328.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

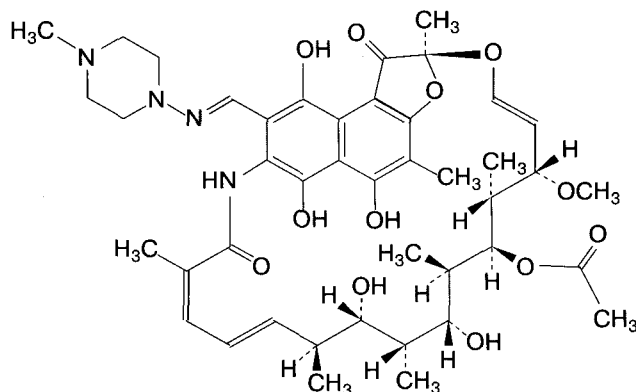


**А.** 7,8,10-триметилбензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-діон (люміфлавін).▲

## РИФАМПІЦИН

### Rifampicinum

#### RIFAMPICIN



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

М.м. 823

Рифампіцин — (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-пентагідрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[[[4-метилпіперазин-1-іл)іміно]метил]-1,11-діоксо-1,2-дигідро-2,7-[епоксипентадека[1,11,13]-триеніміно]нафто[2,1-*b*]фуран-21-іл ацетат — напівсинтетичний антибіотик, одержуваний із рифаміцину SV. Субстанція містить не менше 97.0 % і не більше 102.0 %  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ , у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок червонувато-коричневого або коричнювато-червоного кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді Р, розчинний у метанолі Р, мало розчинний в ацетоні Р, 96 % спирті Р і ефірі Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 50 мг субстанції розчиняють у 50 мл метанолу Р. 1 мл одержаного розчину доводять фосфатним буферним розчином рН 7.4 Р до об'єму 50 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 500 нм повинен мати чотири максимуми за довжин хвиль 237 нм, 254 нм, 334 нм і 475 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 334 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 475 нм має бути близько 1.75.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) суспензії субстанції з вазеліновим маслом Р має відповідати спектру ФСЗ рифампіцину.

**С.** Близько 25 мг субстанції суспендують у 25 мл води Р, струшують протягом 5 хв і фільтрують. До 5 мл фільтрату додають 1 мл розчину 100 г/л амонію персульфату Р у фосфатному буферному розчині рН 7.4 Р і струшують декілька хвилин; забарвлення змінюється

від оранжево-жовтого до фіолетово-червоного і не має утворюватися осад.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.5. Вимірюють pH суспензії 10 г/л субстанції, приготованої у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин і розчин порівняння готують безпосередньо перед використанням.*

**Суміш розчинників:** розчин 210.1 г/л кислоти лимонної *P* - розчин 136.1 г/л калію дигідрофосфату *P* - розчин 174.2 г/л дикалію гідрофосфату *P* - ацетонітрил *P* - вода *P* (10:23:77:250:640).

**Випробовуваний розчин.** 20.0 мг субстанції розчиняють в ацетонітрилі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю розчинників до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння.** 20.0 мг ФСЗ рифампіцину хінону розчиняють в ацетонітрилі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 1.0 мл випробовуваного розчину і доводять сумішшю розчинників до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.12 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октилсилільним для хроматографії *P* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил *P* — розчин, що містить 0.1 % (об/об) кислоти фосфорної *P*, 1.9 г/л натрію перхлорату *P*, 5.9 г/л кислоти лимонної *P* і 20.9 г/л калію дигідрофосфату *P*. (35:65);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота двох основних піків становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 4.0. Якщо необхідно, коригують вміст ацетонітрилу в рухомій фазі.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування має бути у 2 рази більше часу утримування рифампіцину.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка рифампіцину хінону не має перевищувати 1.5 площі піка на хроматограмі розчину порівняння (1.5 %); площа будь-якого піка, крім основного і піка рифампіцину хінону, не має перевищувати площу піка рифампіцину на хроматограмі розчину порівняння (1.0 %), сума площ усіх таких піків не має перевищувати 3.5 площі піка рифампіцину на хроматограмі розчину порівняння (3.5 %). Не враховують піки розчинника і піки, площа яких становить менше 0.05 площі піка рифампіцину на хроматограмі розчину порівняння.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 % 1.000 г субстанції сушать при температурі 80 °C і тиску не більше 670 Па протягом 4 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

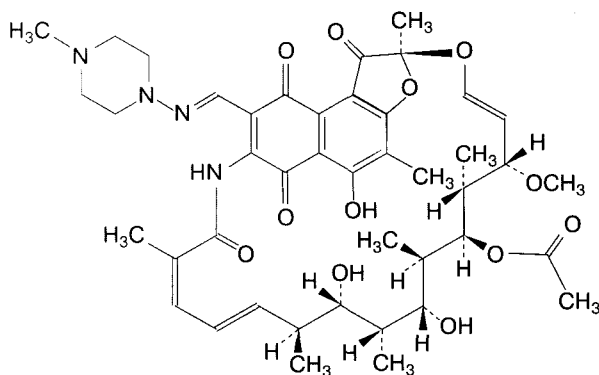
0.100 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять фосфатним буферним розчином pH 7.4 *P* до 100.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 475 нм, використовуючи як компенсаційний розчин фосфатний буферний розчин pH 7.4 *P*.

Вміст  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  розраховують, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 187.

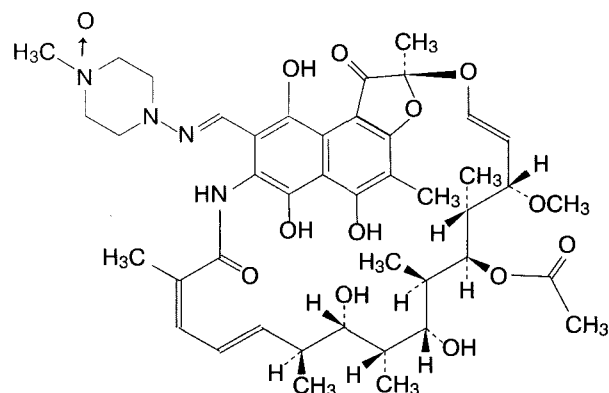
## ЗБЕРІГАННЯ

В атмосфері азоту в повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C.

## ДОМІШКИ



А. рифампіцин хінон,



В. рифампіцин *N*-оксид.

**РТУТІ ХЛОРИД****Hydrargyri dichloridum****MERCURIC CHLORIDE****HgCl<sub>2</sub>****М.м. 271.5**

Ртуті хлорид містить не менше 99.5 % і не більше 100.5 % HgCl<sub>2</sub>, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або білі або безбарвні кристали, або важка кристалічна маса.

**Розчинність.** Розчинний у воді *P*, ефірі *P* і гліцерині *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**A.** Субстанція дає реакції на хлориди (2.3.1).

**B.** Розчин *S*, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на ртуть (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 1.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину *S* додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P*; з'являється червоне забарвлення. До одержаного розчину додають 0.5 г натрію хлориду *P*; з'являється жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Ртуті(I) хлорид.** 1.0 г субстанції розчиняють у 30 мл ефіру *P*; розчин не має каламутності.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 2.00 г субстанції сушать у вакуумі протягом 24 год.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.500 г субстанції розчиняють у 100 мл води *P*, додають 20.0 мл 0.1 *M* розчину натрію едетату і 5 мл буферного розчину рН 10.9 *P*, витримують протягом 15 хв, додають 0.1 г індикаторної суміші протравного чорного 11 *P* і титрують 0.1 *M* розчином цинку сульфату до пурпурного забарвлення. До одержаного розчину додають 3 г калію йодиду *P*, витримують протягом 2 хв, додають 1.0 г індикаторної суміші протравного чорного 11 *P* і титрують 0.1 *M* розчином цинку сульфату.

1 мл 0.1 *M* розчину цинку сульфату, витраченого у другому титруванні, відповідає 27.15 мг HgCl<sub>2</sub>.

**ЗБЕРІГАННЯ**

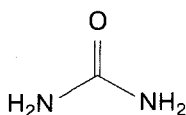
У захищеному від світла місці.

## С

## СЕЧОВИНА

Ureum

UREA

CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O

М.м. 60.1

Сечовина містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % карбаміду (CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O), у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або прозорі кристали. Слабко гігроскопічна.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у воді Р, розчинна у 96 % спирті Р, практично не розчинна у метиленхлориді Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, В.

Друга ідентифікація: А, С, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 132 °С до 135 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ сечовини.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють в 1 мл води Р, додають 1 мл кислоти азотної Р; утворюється білий кристалічний осад.

**D.** 0.5 г субстанції нагрівають у пробірці до розплавлення і помутніння рідини, охолоджують і розчиняють у суміші 10 мл води Р і 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину міді(II) сульфату Р; з'являється червонувато-фіолетове забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** До 2.5 мл розчину S додають 7.5 мл води Р. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Кислотність.** До 2.5 мл розчину S додають 7.5 мл води Р, 0.1 мл розчину метилового червоного Р і 0.4 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої; з'являється від червоного до оранжевого забарвлення.

**Біурет.** Не більше 0.1 %. До 10 мл розчину S додають 5 мл води Р, 0.5 мл розчину 5 г/л міді(II) сульфату Р, 0.5 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р і витримують протягом 5 хв. Червонувато-фіолетове забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробовуваним розчином із використанням 10 мл розчину 0.2 г/л біурету Р.

**Амонію солі (2.4.1).** Не більше 0.05 % (500 ppm). 0.1 мл розчину S має витримувати випробування на амонію солі.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 10 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у розчині 10 % (об/об) кислоти сірчаної Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину поміщають у колбу для спалювання з довгою шийкою, додають 10 мл кислоти сірчаної Р і обережно нагрівають до припинення виділення газів. Обережно кип'яють протягом 10 хв, охолоджують, обережно додають

40 мл *води P* і охолоджують. Одержаний розчин переносять у пристрій для перегонки з водяною парою, додають 50 мл *розчину натрію гідроксиду концентровано-го P* і відразу починають перегонку, пропускаючи пару крізь суміш. Перегонку продовжують протягом 1 год, збираючи близько 50 мл відгону у приймач, що містить 40 мл розчину 40 г/л *кислоти борної P*. До одержаного розчину додають 0.25 мл *розчину метилового червоного змішаного P* і титрують 0.1 М *розчином кислоти хлористоводневої*.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М *розчину кислоти хлористоводневої* відповідає 3.003 мг  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ .

## СІРКА ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Sulfur ad usum externum

### SULPHUR FOR EXTERNAL USE

S

А.м. 32.07

Сірка містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % S.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у *воді P*, розчинна у *вуглецю дисульфіді P*, мало розчинна в рослинних оліях.

(Розмір більшості часток не перевищує 20 мкм, а розмір майже всіх часток не перевищує 40 мкм).

(Плавиться при температурі близько 120 °С).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція при нагріванні на повітрі горить синім полум'ям із виділенням сірки діоксиду, яка забарвлює вологий *синій лакмусовий папір P* у червоний колір.

**В.** 0.1 г субстанції нагрівають із 0.5 мл *бромної води P* до знебарвлення розчину, додають 5 мл *води P* і фільтрують. Одержаний розчин дає реакцію (а) на сульфати (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** До 5 г субстанції додають 50 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, P*, приготованої з *води дистильо-*

*ваної P*, витримують протягом 30 хв, часто струшуючи, і фільтрують.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Запах (2.3.4).** Субстанція не повинна мати відчутного запаху сірководню.

**Кислотність або лужність.** До 5 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну P1*; розчин безбарвний. До одержаного розчину додають 0.2 мл 0.01 М *розчину натрію гідроксиду*; з'являється червоне забарвлення. До одержаного розчину додають 0.3 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої*; розчин безбарвний. Оранжево-червоне забарвлення має з'явитися при додаванні 0.15 мл *розчину метилового червоного P*.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 5 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати.

**Сульфід.** До 10 мл розчину S додають 2 мл *буферного розчину рН 3.5 P*, 1 мл свіжоприготованого розчину 1.6 г/л *свинцю(II) нітрату P* у *воді, вільній від вуглецю діоксиду, P* і струшують. Через 1 хв забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований одночасно із випробовуваним розчином із використанням 1 мл *еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P*, 9 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, P*, 2 мл *буферного розчину рН 3.5 P* і 1.2 мл *тіоацетамідного реактиву P*.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом спалювання в колбі з киснем (2.5.10). 60.0 мг субстанції спалюють в колбі для спалювання місткістю 1000 мл. Залишок після спалювання абсорбують у суміші 5 мл *розчину водню пероксиду розведеного P*, 10 мл *води P*, нагрівають до кипіння, обережно кип'ятять протягом 2 хв і охолоджують. До одержаної суміші додають 0.2 мл *розчину фенолфталеїну P* і титрують 0.1 М *розчином натрію гідроксиду* до переходу забарвлення від безбарвного до червоного.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М *розчину натрію гідроксиду* відповідає 1.603 мг S.

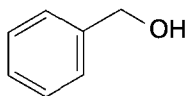
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## СПИРТ БЕНЗИЛОВИЙ

## Alcohol benzylicus

## BENZYL ALCOHOL

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O

М.м. 108.1

Спирт бензиловий містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % фенолметанолу.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна, прозора, масляниста рідина.

**Розчинність.** Розчинний у воді *P*, змішується з 96 % спиртом *P*, жирними й ефірними оліями.

**Відносна густина.** Від 1.043 до 1.049.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ спирту бензилового.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 мл субстанції струшують із 60 мл води *P*. Субстанція має цілком розчинитися. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування "Прозорість розчину", має бути безбарвним.

**Кислотність.** До 10 мл субстанції додають 10 мл 96 % спирту *P* і 1 мл розчину фенолфталеїну *P*; рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.538 до 1.541.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 5.

**Бензальдегід та інші супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Стандартний розчин (а).** 0.100 г етилбензолу *P* розчиняють у 10.0 мл випробовуваного розчину. 2.0 мл одержаного розчину доводять випробовуванним розчином до об'єму 20.0 мл.

**Стандартний розчин (б).** 2.000 г дициклогексилу *P* розчиняють у 10.0 мл випробовуваного розчину. 2.0 мл

одержаного розчину доводять випробовуванним розчином до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.750 г бензальдегіду *P* і 0.500 г циклогексилметанолу *P* розчиняють у випробовуваному розчині і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину додають до суміші 2.0 мл стандартного розчину (а) і 3.0 мл стандартного розчину (б), доводять об'єм розчину випробовуванним розчином до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 0.250 г бензальдегіду *P* і 0.500 г циклогексилметанолу *P* розчиняють у випробовуваному розчині і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину додають до суміші 2.0 мл стандартного розчину (а) і 2.0 мл стандартного розчину (б), доводять об'єм розчину випробовуванним розчином до 20.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 30 м x 0.32 мм, покрита шаром макрогелю 20 000 *P* завтовшки 0.5 мкм;
- газ-носієм гелій для хроматографії *P*;
- лінійна швидкість газу-носія 25 см/с.

Використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 34	50 → 220
	34 - 69	220
Блок вводу проб		200
Детектор		310

Спирт бензиловий, не призначений для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

Попеременно хроматографують 0.1 мкл випробовуваного розчину і 0.1 мкл розчину порівняння (а).

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка спирту бензилового, час утримування якого близько 26 хв, мають бути: етилбензолу — близько 0.28; дициклогексилу — близько 0.59; бензальдегіду — близько 0.68; циклогексилметанолу — близько 0.71.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (а) коефіцієнт розділення піків бензальдегіду і циклогексилметанолу становить не менше 3.0.

На хроматограмі випробовуваного розчину не має бути піків із часом утримування піків стандартів.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка бензальдегіду не має перевищувати різницю площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) і випробовуваного розчину (0.15 %); площа піка циклогексилметанолу не має перевищувати різницю площі відповідного піка на хроматограмі



розчину порівняння (а) і випробовуваного розчину (0.10 %); сума площ будь-яких інших піків, відносний час утримування яких менше часу утримування спирту бензилового, не має перевищувати 4 площі піка етилбензолу на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.04 %); сума площ будь-яких інших піків, відносний час утримування яких більше часу утримування спирту бензилового, не має перевищувати площу піка дициклогексилу на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.01 площі етилбензолу на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.0001 %).

*Спирт бензиловий, призначений для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.*

Попеременно хроматографують 0.1 мкл випробовуваного розчину і 0.1 мкл розчину порівняння (b).

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка спирту бензилового, час утримування якого близько 26 хв, мають бути: етилбензолу — близько 0.28; дициклогексилу — близько 0.59; бензальдегіду — близько 0.68; циклогексилметанолу — близько 0.71.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b) коефіцієнт розділення піків бензальдегіду і циклогексилметанолу становить не менше 3.0.

На хроматограмі випробовуваного розчину не має бути піків із часом утримування піків стандартів.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка бензальдегіду не має перевищувати різницю площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) і випробовуваного розчину (0.05 %); площа піка циклогексилметанолу не має перевищувати різницю площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) і випробовуваного розчину (0.10 %); сума площ будь-яких інших піків, відносний час утримування яких менше часу утримування спирту бензилового, не має перевищувати 2 площі піка етилбензолу на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.02 %); сума площ будь-яких інших піків, відносний час утримування яких більше часу утримування спирту бензилового, не має перевищувати площу піка дициклогексилу на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.01 площі етилбензолу на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.0001 %).

**Сухий залишок.** 10.0 г субстанції, якщо вона витримує вимоги випробування "Перекисне число", упарюють насухо на водяній бані, залишок сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год і залишають в ексикаторі до охолодження. Маса сухого залишку не має перевищувати 5 мг (0.05 %).

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 0.900 г (*m*, г) субстанції додають 15.0 мл свіжоприготованої суміші *оцтовий ангідрид Р - піридин Р* (1:7), кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і додають 25 мл *води Р*. Одержаний

розчин титрують 1 М розчином *натрію гідроксиду* ( $n_1$ , мл), використовуючи як індикатор 0.25 мл *розчину фенолфталеїну Р*.

Паралельно проводять контрольний дослід ( $n_2$ , мл).

Вміст  $C_7H_8O$ , у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{10.81 \cdot (n_2 - n_1)}{m}$$

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 °С до 8 °С.

#### МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**N**

**Галогенпохідні та галогеніди.** Не більше 0.03 % (300 ppm).

*Увесь скляний посуд має бути вільним від хлоридів. Для цього посуд витримують протягом ночі в розчині 500 г/л кислоти азотної Р, промивають водою Р і зберігають заповненим водою Р. Рекомендується для даного випробування використовувати окремий скляний посуд.*

**Розчин (а).** 6.7 г субстанції змішують із 50 мл 96 % *спирту Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 7.5 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р*, 0.125 г *нікель-алюмінієвого сплаву Р* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. Охолоджують до кімнатної температури та фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл. Залишок на фільтрі промивають трьома порціями, по 2 мл кожна, 96 % *спирту Р*. Об'єм розчину доводять *водою Р* до 25.0 мл. Одержаний розчин використовують для приготування розчину А.

**Розчин (b).** Готують аналогічно до випробовуваного розчину без субстанції. Одержаний розчин використовують для приготування розчину В.

У чотири мірні колби місткістю 25 мл додають по 10 мл розчину (а), 10 мл розчину (b), 10 мл *еталонного розчину хлоридів (8 ppm Cl) Р* (зазначений розчин використовують для приготування розчину С) і 10 мл *води Р*. У кожену колбу додають по 5 мл *розчину заліза(III) амонію сульфату Р5* і перемішують. До одержаного розчину краплями, перемішуючи обертовими рухами, додають по 2 мл *кислоти азотної Р*, 5 мл *розчину тютю(II) тіоціанату Р*. Колби струшують і вміст кожної колби доводять *водою Р* до об'єму 25.0 мл. Одержані розчини витримують у водяній бані при температурі 20 °С протягом 15 хв. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину А за довжини хвилі 460 нм, використовуючи як компенсаційний роз-

чин розчин В, і оптичну густину розчину С, використовуючи як компенсаційний розчин розчин із 10 мл води Р. Оптична густина розчину А не має перевищувати оптичну густину розчину С.

**Залишок після прожарювання.** Не більше 0.005 %. 25 мл субстанції упарюють на водяній бані, потім прожарюють при температурі 900 °С.

## СРІБЛА НІТРАТ

### Argenti nitras

#### SILVER NITRATE

AgNO<sub>3</sub> М.м. 169.9

Срібла нітрат містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % AgNO<sub>3</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або прозорі, безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді Р, розчинний у 96 % спирті Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** 10 мг субстанції дають реакцію на нітрати (2.3.1).

**В.** 10 мг субстанції дають реакцію на срібло (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 2 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромкрезолового зеленого Р; розчин має бути синім. До 2 мл розчину S додають 0.1 мл розчину фенолового червоного Р; розчин має бути жовтим.

**Сторонні солі.** До 30 мл розчину S додають 7.5 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р, інтенсивно струшують, нагрівають протягом 5 хв на водяній бані та фільтрують. 20 мл фільтрату упарюють насухо на водяній бані і висушують при температурі від 100 °С до

105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 2 мг (0.3 %).

**Алюміній, свинець, мідь і вісмут.** 1.0 г субстанції розчиняють у суміші 4 мл розчину аміаку концентрованого Р і 6 мл води Р. Розчин має бути прозорим (2.2.1) і безбарвним (2.2.2, метод II).

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл води Р, додають 2 мл кислоти азотної розведеної Р, 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату Р2 і титрують 0.1 М розчином амонію тіоціанату до червонувато-жовтого забарвлення.

1 мл 0.1 М розчину амонію тіоціанату відповідає 16.99 мг AgNO<sub>3</sub>.

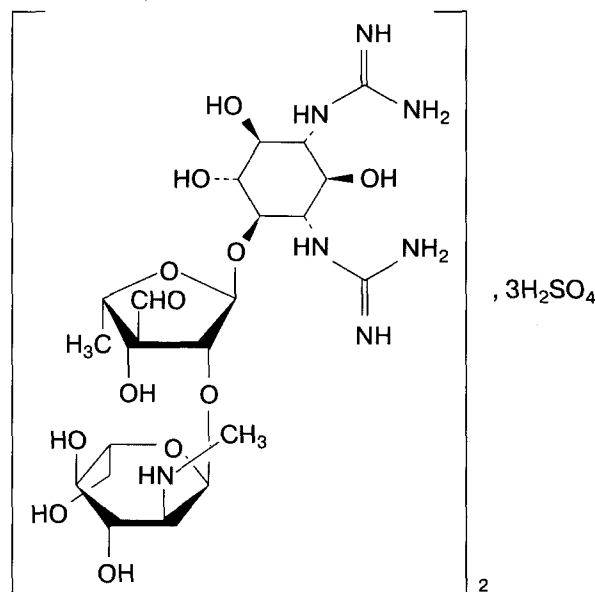
#### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому контейнері, у захищеному від світла місці.

## СТРЕПТОМІЦИНУ СУЛЬФАТ

### Streptomycini sulfas

#### STREPTOMYCIN SULPHATE



C<sub>42</sub>H<sub>84</sub>N<sub>14</sub>O<sub>36</sub>S<sub>3</sub>

М.м. 1457

Стрептоміцину сульфат-біс[*N,N'*-біс(аміноімінометил)-4-*O*-[5-деокси-2-*O*-[2-деокси-2-(метиламіно)- $\alpha$ -L-глюкопіранозил]-3-*C*-форміл- $\alpha$ -L-ліксофуранозил]-D-стрептаміну]трисульфат — антибіотик, проду-

кований певними штамами *Streptomyces griseus* або одержаний будь-якими іншими способами. Можуть бути додані стабілізатори. Антимікробна активність має бути не менше 720 ОД/мг, у перерахунку на суху речовину.

## ВИРОБНИЦТВО

Спосіб виробництва субстанції має виключити або звести до мінімуму вміст речовин, що знижують кров'яний тиск.

Субстанція також має витримувати таке випробування:

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Уводять кожній миші розчин, що містить 1 мг стрептоміцину в 0.5 мл *води* для ін'єкцій *P*.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у *воді P*, практично не розчинний в *етанолі P* і *ефірі P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи пластинку, покриту шаром суміші завтовшки 0.75 мм. Суміш одержують таким чином: 0.3 г *карбомеру P* змішують із 240 мл *води P*, витримують, помірно перемішуючи, протягом 1 год, доводять рН одержаної суміші до 7.0, додаючи порціями, постійно перемішуючи, *розчин натрію гідроксиду розведеного P*, потім додають 30 г *силікагелю H P*.

Пластинку нагрівають при температурі 110 °С протягом 1 год, охолоджують і відразу використовують.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг *ФСЗ стрептоміцину сульфату* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10 мг *ФСЗ канаміцину моносульфату*, 10 мг *ФСЗ неоміцину сульфату* і 10 мг *ФСЗ стрептоміцину сульфату* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (10 мкг) розчину порівняння (а) і 10 мкл (10 мкг канаміцину моносульфату, 10 мкг неоміцину сульфату і 10 мкг стрептоміцину сульфату) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із розчином 70 г/л *калію дигідрофосфату P*. Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені теплого повітря й обприскують сумішшю рівних об'ємів розчину 2 г/л *1,3-дигідроксинафталіну P* у 96 % *спирті P* і розчину

460 г/л *кислоти сірчаної P*. Пластинку нагрівають при температурі 150 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються три чітко розділені плями.

**B.** Від 5 мг до 10 мг субстанції розчиняють у 4 мл *води P*, додають 1 мл *1 M розчину натрію гідроксиду* і нагрівають у водяній бані протягом 4 хв. До одержаного розчину додають невеликий надлишок *кислоти хлористоводневої розведеної P* і 0.1 мл *розчину заліза(III) хлориду P1*; з'являється фіолетове забарвлення.

**C.** 0.1 г субстанції розчиняють у 2 мл *води P*, додають 1 мл *розчину α-нафтолу P* і 2 мл суміші рівних об'ємів *розчину натрію гіпохлориту концентрованого P* і *води P*; з'являється червоне забарвлення.

**D.** Близько 10 мг субстанції розчиняють у 5 мл *води P*, додають 1 мл *1 M розчину кислоти хлористоводневої* і нагрівають у водяній бані протягом 2 хв. До одержаного розчину додають 2 мл розчину 5 г/л *α-нафтолу P* у *1 M розчині натрію гідроксиду* і нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; з'являється слабо-жовте забарвлення.

**E.** Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від *вуглецю діоксиду*, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S, витриманий у захищеному від світла місці при температурі 20 °С протягом 24 год, за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон 3 шкали найбільш підходящого кольору.

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 7.0. Вимірюють рН розчину S.

**Метанол.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння.** 12.0 мг *метанолу P* доводять *водю P* до об'єму 100 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

— колонка розміром (1.5 - 2.0) м х (2 - 4) мм, заповнена *сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу P* із розміром часток (150-180) мкм;

- газ-носієм азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія від 30 мл/хв до 40 мл/хв;
- температура колонки від 120 °С до 140 °С;
- температура блока вводу проб і детектора не менше ніж на 50 °С вище температури колонки.

Попеременно хроматографують обрані об'єми випробовуваного розчину і розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка метанолу не має перевищувати площу піка метанолу на хроматограмі розчину порівняння (0.3 %).

**Стрептоміцин В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель G P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.2 г субстанції розчиняють у свіжоприготованій суміші *кислота сірчана P - метанол P* (3:97) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл. Одержаний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують, холодильник промивають *метанолом P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл (розчин 10 г/л).

**Розчин порівняння.** 36 мг *манози P* розчиняють у свіжоприготованій суміші *кислота сірчана P - метанол P* (3:97) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл. Нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують, холодильник промивають *метанолом P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50 мл. 5 мл одержаного розчину доводять *метанолом P* до об'єму 50 мл (розчин 0.3 г/л, у перерахунку на стрептоміцин В; 1 мг *манози P* відповідає 4.13 мг стрептоміцину В).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (3 мкг стрептоміцину В) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота оцтова льодяна P - метанол P - толуол P* (25:25:50). Коли фронт розчинників пройде від 13 см до 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують свіжоприготованою сумішшю рівних об'ємів розчину 2 г/л *1,3-дигідроксинафталіну P* у 96 % *спирті P* і розчину 20 % (об/об) *кислоти сірчаної P*. Пластинку нагрівають при температурі 110 °С протягом 5 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає стрептоміцину В, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (3.0 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 7.0 %. 1.000 г субстанції сушать над *фосфору(V) оксидом P* при температурі 60 °С і тиску не більше 0.1 кПа протягом 24 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.000 г субстанції.

**Сульфати.** Від 18.0 % до 21.5 % сульфату (SO<sub>4</sub>), у перерахунку на безводну речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P* і доводять рН розчину до 11 *розчином аміаку концентрованим P*. До одержаного розчину додають 10.0 мл 0.1 М розчину *барію хлориду*,

близько 0.5 мг *фталейнового пурпурового P* і титрують 0.1 М *розчином натрію едтату*, додаючи 50 мл 96 % *спирту P*, коли забарвлення розчину почне змінюватися, і продовжують титрування до зникнення фіолетово-блакитного забарвлення.

1 мл 0.1 М *розчину барію хлориду* відповідає 9.606 мг сульфату (SO<sub>4</sub>).

**Колориметричне визначення.** Субстанцію та ФСЗ *стрептоміцину сульфату* окремо сушать над *фосфору(V) оксидом P* при температурі 60 °С і тиску не більше 0.1 кПа протягом 24 год. 0.100 г висушеної субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Аналогічно до випробовуваного розчину готують розчин порівняння, використовуючи 0.100 г висушеного ФСЗ *стрептоміцину сульфату*.

У дві мірні колби поміщають по 5.0 мл випробовуваного розчину і розчину порівняння, у третю колбу поміщають 5 мл *води P*. До вмісту кожної колби додають по 5.0 мл 0.2 М *розчину натрію гідроксиду* і нагрівають у водяній бані протягом точно 10 хв. Потім охолоджують у льодяній бані протягом точно 5 хв. Додають по 3 мл розчину 15 г/л *заліза(III) амонію сульфату P* у 0.5 М *розчині кислоти сірчаної*, доводять об'єми розчинів *водою P* до 25.0 мл і перемішують. Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють точно через 20 хв після додавання розчину *заліза(III) амонію сульфату* в кюветі з товщиною шару 2 см у максимумі за довжини хвилі 525 нм. Як компенсаційний використовують розчин, приготований із 5 мл *води P*. Оптична густина випробовуваного розчину має бути не менше 90.0 % оптичної густини розчину порівняння.

**Стерильність** (2.6.1). Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). Менше 0.25 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять мікробіологічним методом (2.7.2).

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному, повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- назву та кількість доданого стабілізатора;
- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

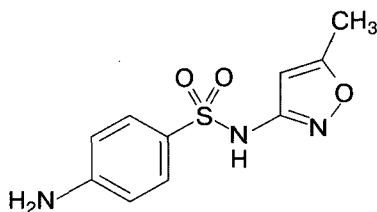
**Вступна частина.** 1 Од відповідає 1 мкг стрептоміцину.

**Депресорні речовини (2.6.11).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на депресорні речовини. Уводять на 1 кг маси кішки 0.2 мл розчину, що містить 5 мг стрептоміцину у воді для ін'єкцій P.

## СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ

### Sulfamethoxazolium

#### SULFAMETHOXAZOLE



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

М.м. 253.3

Сульфаметоксазол містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 4-аміно-N-(5-метил-3-ізоксазоліл)бензолсульфонаміду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді P, легко розчинний в ацетоні P, помірно розчинний у 96 % спирті P, мало розчинний в ефірі P.

(Розчиняється в розведених розчинах натрію гідроксиду).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, В.

**Друга ідентифікація:** А, С, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 169 °С до 172 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ сульфаметоксазолу.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній у випробуванні "Супровідні домішки", має

виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром.

**D.** Близько 5 мг субстанції розчиняють у 10 мл 1 M розчину кислоти хлористоводневої. 1 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 10 мл. Розчин без подальшого підкислювання дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** 1.0 г субстанції розчиняють у суміші 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P і 5 мл води P. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>5</sub>, BY<sub>5</sub> або GY<sub>5</sub>.

**Кислотність.** 1.25 г субстанції ретельно розтирають на порошок, додають 25 мл води P, нагрівають при температурі 70 °С протягом 5 хв, потім охолоджують у льодяній бані протягом 15 хв і фільтрують. До 20 мл фільтрату додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього P1; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель GF<sub>254</sub> P.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.10 г субстанції розчиняють у 3 мл суміші розчин аміаку концентрований P - метанол P (2:48) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований P - метанол P (2:48) до об'єму 5 мл.

**Розчин порівняння (a).** 20 мг ФСЗ сульфаметоксазолу розчиняють у 3 мл суміші розчин аміаку концентрований P - метанол P (2:48) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 5 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.25 мл випробовуваного розчину (b) доводять сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований P - метанол P (2:48) до об'єму 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину (a), 5 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (20 мкг) розчину порівняння (a) і 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку розведений P1 - вода P - нітрометан P - діоксан P (3:5:40:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод D).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °C до 105 °C.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять, як зазначено у статті (2.5.8), використовуючи 0.2000 г субстанції. Кінцеву точку титрування визначають електрометрично (2.5.8).

1 мл 0.1 M розчину натрію нітриту відповідає 25.33 мг  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

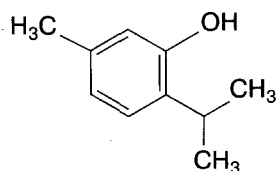
У захищеному від світла місці.

## Т

## ТИМОЛ

## Thymolum

## THYMOL

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O

## М.м. 150.2

Тимол являє собою 5-метил-2-(метилетил)фенол.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у 96 % спирті *P* і ефірі *P*, легко розчинний в ефірних і жирних оліях, помірно розчинний у гліцерині *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** В.

**Друга ідентифікація:** А, С, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 48 °С до 52 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ тимолу.

**С.** 0.2 г субстанції розчиняють при нагріванні у 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, додають 0.2 мл хлороформу *P* і нагрівають на водяній бані; з'являється фіолетове забарвлення.

**Д.** Близько 2 мг субстанції розчиняють в 1 мл кислоти оцтової безводної *P*, додають 0.15 мл кислоти сірчаної *P* і 0.05 мл кислоти азотної *P*; з'являється синьо-зелене забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон IV.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон R<sub>6</sub>.

**Кислотність.** 1.0 г субстанції поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл із притертою скляною пробкою, додають 20 мл води *P*, кип'ячать до повного розчинення, охолоджують, закривають колбу та інтенсивно струшують протягом 1 хв. Потім до одержаного розчину додають декілька кристалів субстанції для початку кристалізації, інтенсивно струшують протягом 1 хв і фільтрують. До 5 мл фільтрату додають 0.05 мл розчину метилового червоного *P* і 0.05 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду; розчин має бути жовтим.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 0.100 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1 мл випробовуваного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1 мл розчину порівняння (а) доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (с).** 5 мл розчину порівняння (б) доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 10 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна або сталева розміром 4 м x 2 мм, заповнена діатомітом для газової хроматографії *P*, із нанесеним шаром, підходящим для розділення вільних жирних кислот;
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки 80 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 250 °С і 300 °С, відповідно.

Попередньо хроматографують по 1 мкл випробовуваного розчину, розчину порівняння (а), розчину порівняння (б), розчину порівняння (с). Через 2 хв після уведення проб підвищують температуру колонки зі швидкістю 8 °С/хв до 240 °С і витримують цю

## Титану діоксид

температуру протягом 15 хв. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відношення сигнал/шум для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) становить не менше 5.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %). Не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c).

**Сухий залишок.** 2.00 г субстанції упарюють на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 1.0 мг (0.05 %).

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## N

Субстанція містить не менше 99.0 % 5-метил-2-(метилетил)фенолу.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у 5.0 мл розчину 100 г/л натрію гідроксиду *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину переносять у колбу із притертою склянкою пробкою, додають 0.5 г калію броміду *P*, 45 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і, інтенсивно збовтуючи, титрують 0.02 *M* розчином калію бромату до зникнення рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.3 мл розчину 1 г/л метилового оранжевого *P* на початку титрування і 0.2 мл того самого розчину наприкінці титрування.

1 мл 0.02 *M* розчину калію бромату відповідає 4.506 мг  $C_{10}H_{14}O$ .

## ТИТАНУ ДІОКСИД

### Titanii dioxidum

#### TITANIUM DIOXIDE

TiO<sub>2</sub>

М.м. 79.9

Титану діоксид містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % TiO<sub>2</sub>.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*.

(Не розчиняється в розведених мінеральних кислотах, але повільно розчиняється у гарячій кислоті сірчаній концентрованої *P*).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція при сильному нагріванні забарвлюється у блідо-жовтий колір; при охолодженні забарвлення зникає.

**B.** До 5 мл розчину S2, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 0.1 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P*; з'являється оранжево-червоне забарвлення.

**C.** До 5 мл розчину S2 додають 0.5 г цинку *P* у гранулах; через 45 хв з'являється фіолетово-синє забарвлення.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S1.** 20.0 г субстанції струшують із 30 мл кислоти хлористоводневої *P* протягом 1 хв, додають 100 мл води дистильованої *P* і суміш нагрівають до кипіння. Гарячу суміш фільтрують крізь щільний паперовий фільтр до одержання прозорого фільтрату. Фільтр промивають 60 мл води дистильованої *P* і доводять об'єм одержаного фільтрату водою дистильованою *P* до 200 мл.

**Розчин S2.** 0.500 г субстанції поміщають у колбу з довгою шийкою для спалювання місткістю 300 мл, змішують із 5 г натрію сульфату безводного *P*. До одержаної суміші додають 10 мл води *P* і перемішують. Потім додають 10 мл кислоти сірчаної *P* та інтенсивно кип'ятять зі звичайними застережними заходами до одержання прозорого розчину. Охолоджують і повільно додають охолоджену суміш до 30 мл води *P* і 10 мл кислоти сірчаної *P*, знову охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S2 за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S2 має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** 5.0 г субстанції струшують із 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* протягом 5 хв і центрифугують або фільтрують до одержання прозорого розчину. До 10 мл одержаного розчину додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *PI*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Водорозчинні речовини.** До 10.0 г субстанції додають розчин 0.5 г амонію сульфату *P* у 150 мл води *P*, кип'ятять протягом 5 хв, охолоджують і доводять об'єм водою *P* до 200 мл. Суміш фільтрують до одержання прозорого розчину. 100 мл одержаного розчину упарюють насухо у задалегідь висушеній і зваженій випарювальній чашці та прожарюють. Маса сухого залишку не має перевищувати 25 мг (0.5 %).



**Сурма.** Не більше 0.01 % (100 ppm). До 10 мл розчину S2 додають 10 мл кислоти хлористоводневої P і 10 мл води P. Одержаний розчин, якщо необхідно, охолоджують до температури 20 °C і додають 0.15 мл розчину натрію нітриту P. Через 5 хв додають 5 мл розчину 10 г/л гідроксиламіну гідрохлориду P і 10 мл свіжоприготованого розчину 0.1 г/л родаміну В Р. Після додавання кожного розчину ретельно перемішують. Одержану суміш енергійно струшують із 10.0 мл толуолу P протягом 1 хв і відстоюють до розділення шарів та, якщо необхідно, центрифугують протягом 2 хв. Рожеве забарвлення толуольного шару має бути не інтенсивнішим за забарвлення толуольного шару еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 5.0 мл еталонного розчину сурми (1 ppm Sb) P, 10 мл кислоти хлористоводневої P і 15 мл розчину, що містить 0.5 г натрію сульфату безводного P і 2 мл кислоти сірчаної P замість суміші 10 мл розчину S2, 10 мл кислоти хлористоводневої P і 10 мл води P.

**Арсен.** (2.4.2, метод А). Не більше 0.0005 % (5 ppm). 0.50 г субстанції поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, споряджену термометром, лійкою із краном і трубкою для відведення пари, сполучену з колбою, що містить 30 мл води P. Додають 50 мл води P, 0.5 г гідразину сульфату P, 0.5 г калію броміду P і 20 г натрію хлориду P. Із лійки краплями додають 25 мл кислоти сірчаної P. Суміш нагрівають і підтримують температуру рідини від 110 °C до 115 °C протягом 20 хв. Пару, що утворюється, збирають у колбу із 30 мл води P і доводять об'єм розчину водою P до 50 мл. 20 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на арсен.

**Барій.** До 10 мл розчину S1 додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P. Через 30 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 10 мл розчину S1 і 1 мл води дистильованої P.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.002 % (20 ppm). 10 мл розчину S1 доводять водою P до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P.

**Залізо.** Не більше 0.02 % (200 ppm). До 8 мл розчину S2 додають 4 мл води P, перемішують і додають 0.05 мл бромної води P. Витримують протягом 5 хв і видаляють надлишок броду струменем повітря. До одержаного розчину додають 3 мл розчину калію тіоціанату P; забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 4 мл еталонного розчину заліза (2 ppm Fe) P і 8 мл розчину 200 г/л кислоти сірчаної P.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 300 г цинку P у гранулах (710) додають 300 мл розчину 20 г/л ртуті(II) нітрату P і 2 мл кислоти азотної P, струшують протягом 10 хв і промивають водою P. Одержаний амальгамований цинк поміщають у скля-

ну трубку заввишки близько 400 мм і діаметром близько 20 мм, споряджену краном і пластиною для фільтрування. Крізь колонку пропускають 100 мл кислоти сірчаної розведеної P, потім 100 мл води P так, щоб шар амальгами завжди був надійно покритий шаром рідини. Через колонку повільно, зі швидкістю близько 3 мл/хв, пропускають суміш 100 мл кислоти сірчаної розведеної P і 100 мл води P, а потім 100 мл води P. Елюат збирають у конічну колбу місткістю 500 мл, що містить 50.0 мл розчину 150 г/л заліза(III) амонію сульфату P у суміші кислота сірчана P - вода P (1:3). До одержаного розчину додають 0.1 мл фероїну P і відразу титрують 0.1 M розчином амонію церію нітрату до зеленуватого забарвлення ( $n_1$ , мл)

Через колонку повільно, зі швидкістю 3 мл/хв, пропускають суміш 50 мл кислоти сірчаної розведеної P і 50 мл води P, потім 20.0 мл розчину S2, суміш 50 мл кислоти сірчаної розведеної P і 50 мл води P і наприкінці 100 мл води P. Елюат збирають у конічну колбу місткістю 500 мл, що містить 50.0 мл розчину 150 г/л заліза(III) амонію сульфату P у суміші кислота сірчана P - вода P (1:3). Нижній кінець колонки промивають водою P, додають 0.1 мл фероїну P і відразу титрують 0.1 M розчином амонію церію нітрату до зеленуватого забарвлення ( $n_2$ , мл).

Вміст  $TiO_2$ , у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{3.99 \cdot (n_2 - n_1)}{m},$$

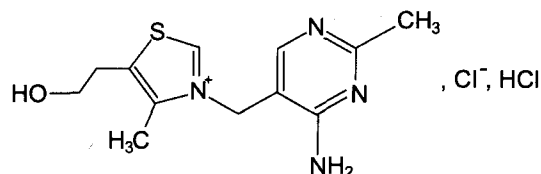
де:

$m$  — маса наважки субстанції, взята для приготування розчину S2, у грамах.

## ТІАМІНУ ГІДРОХЛОРИД

### Thiamini hydrochloridum

#### THIAMINE HYDROCHLORIDE



$C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$

М.м. 337.3

Тіаміну гідрохлорид містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % 3-[(4-аміно-2-метилпіримидин-5-іл)-метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду гідрохлориду, у перерахунку на безводну речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, розчинний у гліцерині *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація: А, С.*

*Друга ідентифікація: В, С.*

▼ **А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ тіаміну гідрохлориду. ▲

**В.** Близько 20 мг субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 1 мл кислоти оцтової розведеної *P* і 1.6 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду *P*, нагрівають на водяній бані протягом 30 хв і охолоджують. До одержаного розчину додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, 10 мл розчину калію ферриціаніду *P*, 10 мл бутанолу *P* й інтенсивно струшують протягом 2 хв. У верхньому (спиртовому) шарі спостерігається інтенсивна світло-блакитна флуоресценція, особливо помітна в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. Наведене вище випробування повторюють, використовуючи 0.9 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду і 0.2 г натрію сульфату *P* замість 1.6 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду; флуоресценція не спостерігається.

**С.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ**

▼ **Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. ▲

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 5 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>7</sub> або GY<sub>7</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 2.7 до 3.3. ▼ 2.5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 10 мл. ▲

▼ **Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Розчин А.* Готують суміш кислота оцтова льодяна *P* - вода *P* (5:95).

*Випробовуваний розчин.* 0.35 г субстанції розчиняють у 15.0 мл розчину *A* та доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5 мг субстанції та 5 мг ФСЗ домішки *E* тіаміну розчиняють у 4 мл розчину *A* та до-

водять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 25.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять водою *P* до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 25.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.0 мм, заповнена сферичним силікагелем октадецилсилільним ендкепованим для хроматографії *P* із розміром часток 5 мкм, із питомою площею поверхні 350 м<sup>2</sup>/г і розміром пор 10 нм;
- температура колонки 45 °С;
- рухома фаза *A*: розчин 3.764 г/л натрію гексансульфонату *P*, рН якого доводять до 3.1 кислотою фосфорною *P*;
- рухома фаза *B*: метанол *P2*;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 248 нм.

Використовують таку програму градієнта:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 25	90 → 70	10 → 30
25 - 33	70 → 50	30 → 50
33 - 40	50	50
40 - 45	50 → 90	50 → 10

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка тіаміну, час утримування якого близько 30 хв, мають бути: домішки *A* — близько 0.3; домішки *B* — близько 0.9; домішки *C* — близько 1.2.

Хроматографують 25 мкл розчину порівняння (а). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків домішки *E* та тіаміну становить не менше 1.6.

Хроматографують 25 мкл випробовуваного розчину та 25 мкл розчину порівняння (б).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.4 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.125 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %). ▲

■

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл розчину *S* мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2 ppm *Pb*) *P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 5.0 %. Визначення проводять із 0.40 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

▼ 0.110 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти мурашиної безводної *P*, додають 50 мл оцтового ангідриду *P* і відразу титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20) протягом 2 хв.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 16.86 мг  $C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$ . ▲

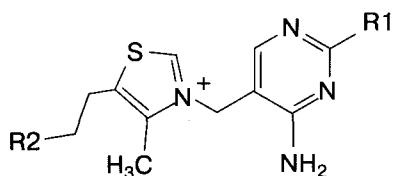
### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому контейнері, у захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

Домішки, що кваліфікуються: **A, B, C.**

Інші домішки, що визначаються: **D, E, F, G, H.**



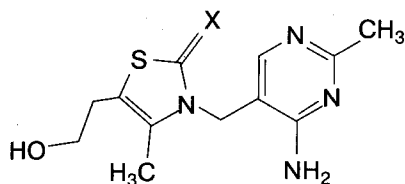
**A.** R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = O-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-4-метил-5-[2-(сульфонатоксид)етил]тіазолій (ефір тіаміну сульфату),

**B.** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH: 3-[(4-амінопіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазолій (десметилтіамін),

**C.** R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Cl: 3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-хлоретил)-4-метилтіазолій (хлортіамін),

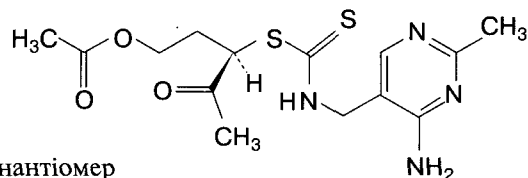
**F.** R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = OH: 3-[(4-аміно-2-етилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазолій (етилтіамін),

**G.** R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = O-CO-CH<sub>3</sub>: 5-[2-(ацетилокси)етил]-3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-4-метилтіазолій (ацетилтіамін),



**D.** X = O: 3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-2(3*H*)-он (оксотіамін),

**E.** X = S: 3-[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-2(3*H*)-тіон(тіоксотіамін),



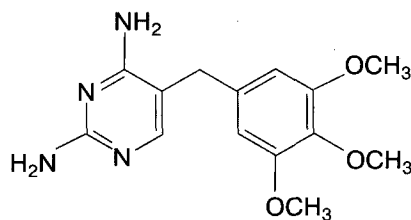
і енантіомер

**H.** (3*RS*)-3-[[[(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]тіокарбамоїл]сульфаніл]-4-оксипентил ацетат (кетодитіокарбамат). ▲

## ТРИМЕТОПРИМ

### Trimethoprim

#### TRIMETHOPRIM



$C_{14}H_{18}N_4O_3$

М.м. 290.3

Триметоприм містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % 5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідину-2,4-діаміну, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або жовтувато-білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* **C.**

*Друга ідентифікація:* **A, B, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 199 °С до 203 °С.

**B.** Близько 20 мг субстанції розчиняють у 0.1 *M* розчині натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду до об'єму

10.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 287 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 240 до 250.

**С.** Інфрочервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру **ФСЗ триметоприму**.

**Д.** Близько 25 мг субстанції, якщо необхідно, нагріваючи, розчиняють у 5 мл 0.005 М розчину кислоти сірчаної та додають 2 мл розчину 16 г/л калію перманганату Р у 0.1 М розчині натрію гідроксиду. Одержаний розчин нагрівають до кипіння. До гарячого розчину додають 0.4 мл формальдегіду Р, перемішують, додають 1 мл 0.5 М розчину кислоти сірчаної та перемішують. Одержаний розчин знову нагрівають до кипіння, потім охолоджують і фільтрують. До фільтрату додають 2 мл метилхлориду Р та інтенсивно струшують; органічний шар в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм виявляє зелену флуоресценцію.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ**

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** 0.5 г субстанції розчиняють у 10 мл суміші вода Р - метанол Р - метилхлорид Р (1:4.5:5). Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**Супровідні домішки. А.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5.0 мг **ФСЗ триметоприму** і 2.5 мг **ФСЗ домішки Е триметоприму** розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.250 м x 4.0 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: *метанол Р* - розчин 1.4 г/л *натрію перхлорату Р*, рН якого доводять до 3.6 *кислотою фосфорною Р*, (30:70);
- швидкість рухомої фази 1.3 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 2.5.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (а) та 20 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування випробовуваного розчину має бути в 11 разів більше часу утримування триметоприму.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків мають бути:

Речовина	Приблизний відносний час утримування	Поправковий коефіцієнт
Триметоприм	1 (R <sub>t</sub> близько 5 хв)	1
Домішка А	1.5	
Домішка В	2.3	0.43
Домішка С	0.8	
Домішка D	2.0	
Домішка Е	0.9	0.53
Домішка F	4.0	
Домішка G	2.1	
Домішка J	2.7	0.66

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %), при цьому слід враховувати поправкові коефіцієнти для домішок В, Е і J, зазначені в таблиці; сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 0.4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.04 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.02 %), і пік, відповідний домішці Н (відносний час утримування близько 10.3).

**В.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі, доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5.0 мг **ФСЗ триметоприму** і 5.0 мг **ФСЗ домішки В триметоприму** розчиняють у рухомій фазі та доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.250 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем нітрільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм, із питомою площею поверхні 350 м<sup>2</sup>/г і діаметром пор 10 нм;
- рухома фаза: 1.14 г *натрію гексансульфонату Р* розчиняють у 600 мл розчину 13.6 г/л калію *дигідрофосфату Р*, доводять рН розчину до 3.1 *кислотою фосфорною Р* і змішують із 400 мл *метанолу Р*;
- швидкість рухомої фази 0.8 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 280 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (б). Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 2.0.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (а) та 20 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування випробовуваного розчину має бути у 6 разів більше часу утримування триметоприму.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків мають бути:

Речовина	Приблизний відносний час утримування	Поправковий коефіцієнт
Триметоприм	1 ( $R_f$ близько 4 хв)	1
Домішка Н	1.8	0.50
Домішка І	4.9	0.28

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %), при цьому слід враховувати поправкові коефіцієнти для домішок Н і І, зазначені в таблиці; сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 0.4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.04 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.02 %). Не враховують пік домішки В (відносний час утримування близько 1.3).

**Домішка К.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 0.500 г субстанції розчиняють у 35.0 мл *цитратного буферного розчину рН 5.0 Р*, додають 10.0 мл *1,1-диметилметилового ефіру Р*, ретельно струшують і центрифугують протягом 10 хв. Використовують верхній шар.

**Розчин порівняння.** 5.0 мл *кислоти хлористоводневої концентрованої Р* доводять *водою Р* до об'єму 50.0 мл, додають 12.5 мг *аніліну Р* і ретельно струшують (розчин А). До 35.0 мл *цитратного буферного розчину рН 5.0 Р* додають 10.0 мкл розчину А та 10.0 мл *1,1-диметилметилового ефіру Р*, ретельно струшують і центрифугують протягом 10 хв. Використовують верхній шар.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з азот-фосфорним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 30 м х 0.53 мм, покрита шаром *полі(диметил)силоксану Р* завтовшки 3 мкм;
- газ-носіє *гелій для хроматографії Р*;
- швидкість газу-носія 12 мл/хв;
- температура колонки 80 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 230 °С і 270 °С, відповідно.

Час хроматографування має становити 15 хв.

Хроматографують по 3 мкл розчину порівняння шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі основного піка не перевищує 5.0 %.

Хроматографують 3 мкл випробовуваного розчину.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки К не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (0.0005 % (5 ppm)).

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл *еталонного розчину свинцю (10 ppm Рb) Р*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 50 мл *кислоти оцтової безводної Р* і титрують *0.1 М розчином кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

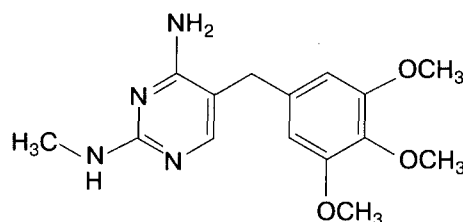
1 мл *0.1 М розчину кислоти хлорної* відповідає 29.03 мг  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ .

## ДОМІШКИ

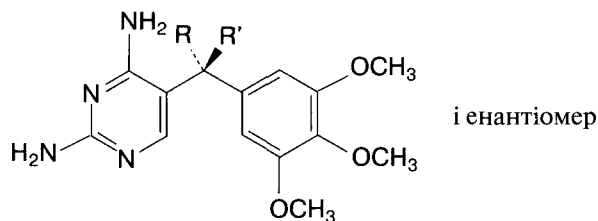
*Домішки, визначувані методом рідинної хроматографії (А): А, В, С, D, E, F, G, H, J.*

*Домішки, визначувані методом рідинної хроматографії (В): В, H, I.*

*Домішка, визначувана методом газової хроматографії: К.*

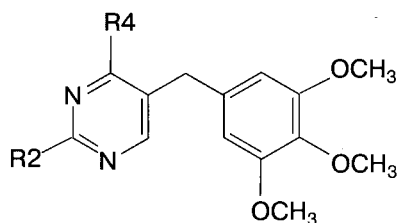


**А.** *N*<sup>2</sup>-метил-5-(3,4,5-триметоксibenзил)піримідин-2,4-діамін,



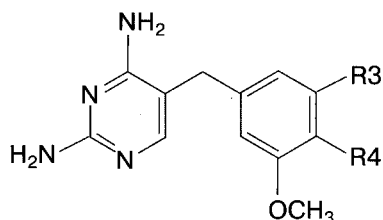
**В.**  $R+R' = O$  : (2,4-діамінопіримідин-5-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанон,

**С.**  $R = OH, R' = H$  : (*RS*)-(2,4-діамінопіримідин-5-іл)(3,4,5-триметоксифеніл)метанол,



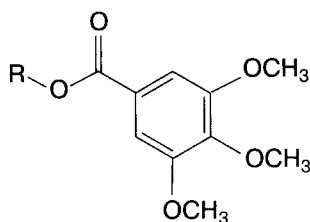
D. R2 = NH<sub>2</sub>, R4 = OH : 2-аміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідин-4-ол,

E. R2 = OH, R4 = NH<sub>2</sub> : 4-аміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)піримідин-2-ол,



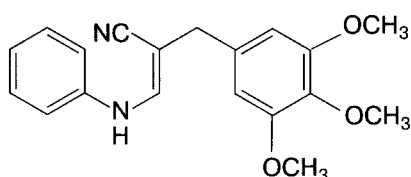
F. R3 = Br, R4 = OCH<sub>3</sub> : 5-(3-бром-4,5-диметоксибензил)піримідин-2,4-діамін,

G. R3 = OCH<sub>3</sub>, R4 = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 5-(4-етокси-3,5-диметоксибензил)піримідин-2,4-діамін,

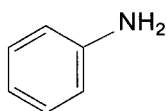


H. R = CH<sub>3</sub> : метил 3,4,5-триметоксибензоат,

J. R = H : 3,4,5-триметоксибензойна кислота,



I. 3-(феніламіно)-2-(3,4,5-триметоксибензил)проп-2-ененітрил,

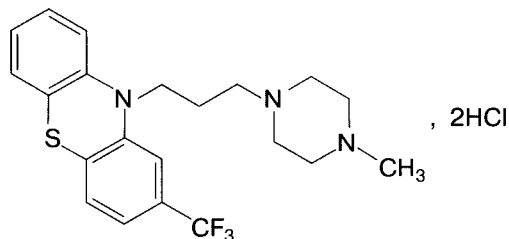


K. анілін.

## ТРИФТОРПЕРАЗИНУ ГІДРОХЛОРИД

Trifluoperazini hydrochloridum

### TRIFLUOPERAZINE HYDROCHLORIDE



C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S

М.м. 480.4

Трифторперазину гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 10-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-2-(трифторметил)-10H-фенотіазину дигідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок від білого до блідо-жовтого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, розчинний у 96 % спирті P.

(Плавиться при температурі близько 242 °С із розкладанням)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Розчини готують у захищеному від яскравого світла місці й вимірюють оптичне поглинання розчинів відразу після приготування.

50 мг субстанції розчиняють у 0.1 M розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 500 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 280 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 305 нм. 5 мл розчину доводять 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 100 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 280 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 255 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути близько 650.

**B.** Субстанція має витримувати випробування на фенотіазини методом тонкошарової хроматографії (2.3.3).

**C.** 0.25 г субстанції помішають у ділильну ліжку місткістю 100 мл, додають 5 мл води P, 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P і 20 мл ефіру P, інтенсивно струшують. Ефірний шар промивають 5 мл во-

ди *P*, додають 0.15 г кислоти малеїнової *P* і упарюють ефір. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку, перекристалізованого із 30 мл 96 % спирту *P* і висушеного, має бути близько 192 °С.

**Д.** Близько 0.5 мг субстанції розчиняють у 1 мл води *P*, додають 0.1 мл бромної води *P* і струшують протягом 1 хв. До одержаного розчину краплями, при постійному й інтенсивному перемішуванні, додають 1 мл кислоти сірчаної *P*; з'являється червоне забарвлення.

**Е.** Близько 50 мг субстанції розчиняють у 5 мл води *P* і додають 2 мл кислоти азотної *P*; з'являється темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідо-жовте. Розчин дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**рН** (2.2.3). Від 1.6 до 2.5. 2.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Супровідні домішки.** Випробування проводять у захищеному від яскравого світла місці.

Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.2 г субстанції розчиняють у суміші діетиламін *P* - метанол *P* (5:95) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння.** 1 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю діетиламін *P* - метанол *P* (5:95) до об'єму 200 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників ацетон *P* - діетиламін *P* - циклогексан *P* (10:10:80). Коли фронт розчин-

ників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 1.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 50 мл 96 % спирту *P*, додають 5.0 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої і титрують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 24.02 мг C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

N

## ТРИФТАЗИН

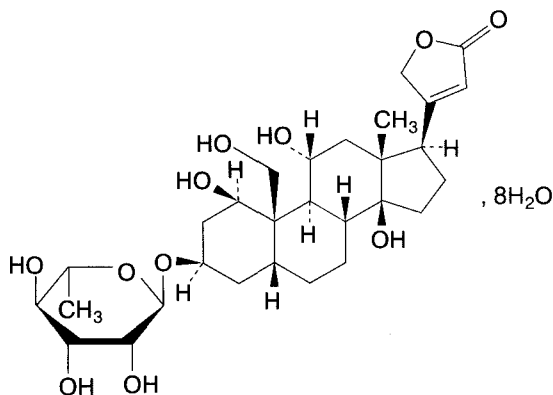
### *Triphthazinum*

## У

## УАБАЇН

## Ouabainum

## OUABAIN


 $C_{29}H_{44}O_{12} \cdot 8H_2O$ 

М.м. 729

Уабаїн містить не менше 96.0 % і не більше 104.0 % 3β-[(6-деокси-α-L-манопіранозил)окси]-1β,5,11α,14,19-пентагідрокси-5β,14β-кард-20(22)-еноліду, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P* і етанолі *P*, практично не розчинний в ефірі *P* і етилацетаті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаний при випробуванні "Супровідні домішки", має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**В.** Від 2 мг до 3 мг субстанції розчиняють у 2 мл кислоти сірчаної *P*; з'являється рожеве забарвлення, що швидко переходить у червоне. Одержаний розчин у УФ-світлі виявляє зелену флуоресценцію.

**С.** Близько 1 мг субстанції розчиняють в 1 мл розчину динітробензолу *P* і додають 0.2 мл розчину натрію

гідроксиду розведеного *P*; з'являється інтенсивне синє забарвлення.

**Д.** 0.1 г субстанції розчиняють у 5 мл розчину 150 г/л кислоти сірчаної *P* і кип'ять протягом декількох хвилин; розчин забарвлюється в жовтий колір і каламутніє. Одержаний розчин фільтрують, до фільтрату додають 5 мл розчину 120 г/л натрію гідроксиду *P*, 3 мл розчину мідно-тартратного *P* і нагрівають; утворюється червоний осад.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.20 г субстанції розчиняють у 15 мл води *P* при нагріванні на водяній бані, охолоджують і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від -30° до -33°, у перерахунку на безводну речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

**Випробовуваний розчин.** Наважку субстанції, відповідну 20 мг безводної речовини, розчиняють в 1.0 мл суміші вода *P* - хлороформ *P* - метанол *P* (32:100:100).

**Розчин порівняння (а).** Наважку ФСЗ уабаїну, відповідну 20 мг безводної речовини, розчиняють в 1.0 мл суміші вода *P* - хлороформ *P* - метанол *P* (32:100:100).

**Розчин порівняння (б).** Наважку ФСЗ уабаїну, відповідну 10 мг безводної речовини, розчиняють у суміші вода *P* - хлороформ *P* - метанол *P* (32:100:100) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2.5 мл розчину порівняння (б) доводять сумішшю вода *P* - хлороформ *P* - метанол *P* (32:100:100) до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (100 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (2 мкг) розчину порівняння (б), 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (с). Пластинку поміщають у камеру з гомогенною сумішшю розчинників вода *P* - метанол *P* - диметил-



сульфоксид Р - хлороформ Р (4:15:15:70). Коли фронт розчинників пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають із камери та відразу сушать у вентиляваній сушильній шафі при температурі 140 °С протягом 30 хв. Після охолодження пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим Р і нагрівають при температурі 140 °С протягом 15 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (2.0 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо основна пляма на хроматограмі розчину порівняння (a) та основна пляма на хроматограмі випробовуваного розчину чітко відокремлюються від будь-яких інших плям і на хроматограмі розчину порівняння (c) чітко видно пляму.

**Алкалоїди та строфантин-К.** До 5.0 мл розчину S додають 0.5 мл розчину 100 г/л кислоти танінової Р; не має утворюватися осад.

**Вода (2.5.12).** Від 18.0 % до 22.0 %. Визначення проводять з 0.100 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

40.0 мг субстанції розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до

50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом Р до об'єму 100.0 мл. Аналогічним способом готують розчин порівняння, використовуючи 40.0 мг ФСЗ уабайну.

До 5.0 мл кожного розчину додають по 3.0 мл розчину натрію пікрату лужного Р і витримують протягом 30 хв у захищеному від яскравого світла місці. Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють у максимумі за довжини хвилі 495 нм, використовуючи як компенсаційний розчин суміш 5.0 мл 96 % спирту Р і 3.0 мл розчину натрію пікрату лужного Р, приготованого одночасно з вимірюваними розчинами.

Вміст  $C_{29}H_{44}O_{12}$  розраховують, виходячи зі значень оптичних густин і концентрацій розчинів.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

**СТРОФАНТИН G**

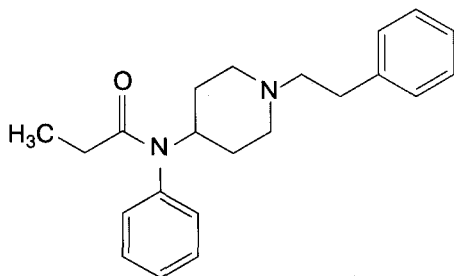
*Strophanthinum G*

# Ф

## ФЕНТАНІЛ

### Fentanylum

#### FENTANYL



#### C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

М.м. 336.5

Фентаніл містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % *N*-феніл-*N*-[1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл]пропанаміду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P* і метанолі *P*.

(Виявляє поліморфізм).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ фентанілу. У разі різниці спектрів субстанцію розчиняють у мінімальному об'ємі етанолу *P*, упарюють насухо при кімнатній температурі у струмені повітря та повторно записують спектр одержаного залишку.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 0.100 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** Для приготування продукту розкладання *in situ* (домішка D фентанілу) 10 мг суб-

станції розчиняють у 10.0 мл розчину кислоти хлористоводневої розведеної *P*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 4 год. Нейтралізують 10.0 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, упарюють насухо на водяній бані та охолоджують. Одержаний залишок розчиняють у 10 мл метанолу *P* і фільтрують.

**Розчин порівняння (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.1 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром часток 3 мкм;
- рухома фаза А: розчин 5 г/л амонію карбонату *P* у суміші тетрагідрофуран *P* - вода *P* (10:90);
- рухома фаза В: ацетонітрил *P*;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0 - 15	90 → 40	10 → 60	лінійний градієнт
15 - 20	40	60	ізократичний режим
20 - 25	90	10	перехід до початкового складу рухомої фази
20 = 0	90	10	повторний старт градієнта

- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 220 нм.

Урівноважують колонку ацетонітрилом *P* протягом не менше 30 хв. Потім урівноважують початковим складом рухомої фази протягом не менше 5 хв.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (а). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримання піків мають бути: фентанілу — близько 10 хв, домішки D фентанілу — близько 12 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків фентанілу та доміш-

## Флуоксетину гідрохлорид

ки D фентанілу становить не менше 8.0. Якщо необхідно, регулюють вміст ацетонітрилу в рухомій фазі або час хроматографування в режимі лінійного градієнта.

Як контрольний дослід хроматографують 10 мкл метанолу Р.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння (b).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.25 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %). Не враховують пік розчинника та піки, площа яких становить менше 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

**Втрата в масі при висушуванні.** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі при температурі 50 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 50 мл суміші кислота оцтова безводна Р - метилетилкетон Р (1:7) і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину нафтолбензеїну Р.

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 33.65 мг  $C_{22}H_{28}N_2O$ .

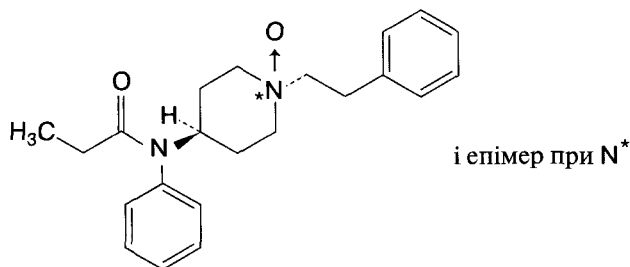
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

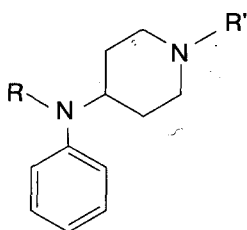
### ДОМІШКИ

Домішки, що кваліфікуються: А, В, С, D.

Інші домішки, що визначаються: Е, F, G.



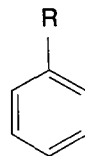
А. *N*-феніл-*N*-[цис,транс-1-оксидо-1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл]пропанамід,



В. R = CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = H : *N*-феніл-*N*-(піперидин-4-іл)пропанамід,

С. R = CO-CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : *N*-феніл-*N*-[1-(2-фенілетил)піперидин-4-іл]ацетамід,

Д. R = H, R' = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : *N*-феніл-1-(2-фенілетил)піперидин-4-амін,



Е. R = CHO : бензальдегід,

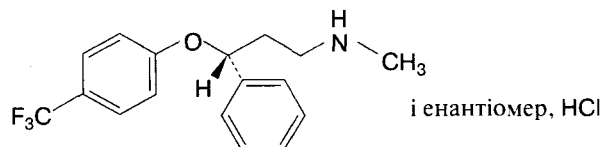
F. R = NH<sub>2</sub> : анілін (феніламін),

G. R = NH-CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : *N*-фенілпропанамід.

## ФЛУОКСЕТИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Fluoxetini hydrochloridum

#### FLUOXETINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{19}ClF_3NO$

М.м. 345.8

Флуоксетину гідрохлорид містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 % (3*RS*)-*N*-метил-3-феніл-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропан-1-аміну гідрохлориду, у перерахунку на безводну, вільну від ацетонітрилу речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у метанолі Р, помірно розчинний у метиленхлориді Р.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ флуоксетину гідрохлориду.

В. Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції розчиняють у суміші *вода P - метанол P* (15:85) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.5. 0.20 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-0.05^\circ$  до  $+0.05^\circ$ . Визначення проводять для розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі "Кількісне визначення", проводячи детектування за довжини хвилі 215 нм.

**Випробовуваний розчин (a).** 55.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 2.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння.** 22.0 мг *ФСЗ флуоксетину гідрохлориду* розчиняють у 0.5 *M розчині кислоти сірчаної* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Нагрівають при температурі близько  $85^\circ\text{C}$  протягом 3 год і витримують до охолодження. Одержаний розчин містить значну кількість домішки А флуоксетину і 4-трифторметилфенолу. До 0.4 мл одержаного розчину додають 28.0 мг *ФСЗ флуоксетину гідрохлориду*, близько 1 мг *ФСЗ домішки В флуоксетину* і *ФСЗ домішки С флуоксетину* і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25.0 мл.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка флуоксетину мають бути: домішки А — близько 0.24; домішки В — близько 0.27; домішки С — близько 0.94.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння. Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- час утримування піка флуоксетину має бути від 10 хв до 18 хв, піка 4-трифторметилфенолу — не більше 35 хв;
- відношення  $h/v$  має бути не більше 1.1 ( $h$  — відстань від базової лінії до максимуму піка домішки С флуоксетину;  $v$  — відстань від максимуму піка домішки С флуоксетину до точки між піками домішки С флуоксетину та флуоксетину, яка має мінімальну висоту над базовою лінією). Якщо відношення більше 1.1, зменшують об'єм метанолу та збільшують об'єм розчину триетиламіну в рухомій фазі.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину (a) і 10 мкл випробовуваного розчину (b). Час хро-

матографування має бути в 3 рази більше часу утримування піка флуоксетину.

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) площа піка домішки С флуоксетину не має перевищувати 0.0015 площі основного піка (0.15 %).

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) площі піків домішки А флуоксетину і домішки В флуоксетину, не мають перевищувати 0.0125 площі основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (b) (0.25 %); площа жодного піка, крім основного та піків домішок А і В, не мають перевищувати 0.005 площі основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (b) (0.1 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 0.025 площі основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (b) (0.5 %). Не враховують піки, площа яких менше 0.0025 площі основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (b).

**Ацетонітрил.** Не більше 0.1 %. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у *диметилформаміді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5.0 мл.

**Розчин порівняння.** До 1.0 г *ацетонітрилу P* додають *диметилформамід P*, перемішують і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять *диметилформамідом P* до об'єму 1000.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна, розміром 30 м x 0.53 мм, покрита шаром *макроголу 20 000 P* завтовшки 1 мкм;
- газ-носієй *гелій для хроматографії P*;
- швидкість газу-носія 10 мл/хв;
- температуру колонки програмують:  $35^\circ\text{C}$  протягом 2 хв, приріст температури зі швидкістю  $15^\circ\text{C}/\text{хв}$  до  $220^\circ\text{C}$ ; температуру  $220^\circ\text{C}$  витримують протягом 10 хв;
- температура детектора і блока вводу проб  $250^\circ\text{C}$ .

Попеременно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину, 1 мкл розчину порівняння і 1 мкл розчинника. Відмічають час утримування піка ацетонітрилу на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі розчинника не має бути піка з часом утримування піка ацетонітрилу.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка ацетонітрилу не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння.

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл *еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції напівмікрометодом.

## Формальдегіду розчин (35 %)

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 55.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння.** 55.0 мг ФСЗ флуоксетину гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: *метанол Р - тетрагідрофуран Р* - розчин *триетиламіну Р* (8:30:62). Розчин *триетиламіну Р* готують таким чином: до 10 мл *триетиламіну Р* додають 980 мл *води Р*, перемішують, доводять рН розчину до 6.0 *кислотою фосфорною Р* (близько 4.5 мл) і доводять об'єм розчину *водою Р* до 1000 мл;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 227 нм.

Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

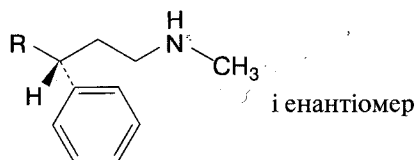
Регулюють вміст метанолу і розчину триетиламіну в рухомій фазі таким чином, щоб час утримування піка флуоксетину був між 10 хв і 18 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт симетрії, розрахований за піком флуоксетину на висоті 10 % від базової лінії, становить не більше 2.0.

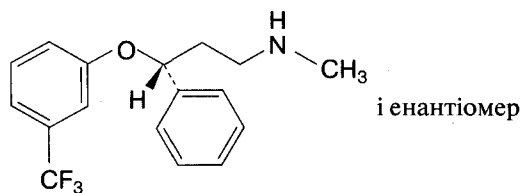
Попеременно хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння.

Вміст флуоксетину гідрохлориду ( $C_{17}H_{19}ClF_3NO$ ) обчислюють із площ піків на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння, використовуючи зазначений на етикетці вміст  $C_{17}H_{19}ClF_3NO$  у ФСЗ флуоксетину гідрохлориду, у перерахунку на безводну, вільну від ацетонітрилу речовину.

### ДОМІШКИ



- A.** R = OH : (1*RS*)-3-метиламіно-1-фенілпропан-1-ол,  
**B.** R = H : *N*-метил-3-фенілпропан-1-амін,



**C.** (3*RS*)-*N*-метил-3-феніл-3-[3-(трифторметил)фенокси]пропан-1-амін.

## ФОРМАЛЬДЕГІДУ РОЗЧИН (35 %)

### Formaldehydi solutio (35 per centum)

#### FORMALDEHYDE SOLUTION (35 PER CENT)

Формальдегіду розчин (35 %) містить не менше 34.5 % (м/м) і не більше 38.0 % (м/м) формальдегіду ( $CH_2O$ ; М.м. 30.03) із метанолом як стабілізатором.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

**Розчинність.** Змішується з *водою Р* і 96 % *спиртом Р*.

(При зберіганні може каламутніти).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", доводять *водою Р* до об'єму 10 мл. До 0.05 мл одержаного розчину додають 1 мл розчину 15 г/л *хромотропової кислоти натрієвої солі Р*, 2 мл *води Р* і 8 мл *кислоти сірчаної Р*; протягом 5 хв з'являється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення.

**B.** До 0.1 мл розчину S додають 10 мл *води Р*, 2 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л *фенілгідрозину гідрохлориду Р* і 1 мл *розчину калію феріціаніду Р*; з'являється інтенсивне червоне забарвлення.

**C.** 0.5 мл субстанції змішують у пробірці з 2 мл *води Р* і 2 мл *розчину срібла нітрату Р2*. До одержаного розчину додають *розчин аміаку розведений Р2* до злегка лужної реакції та нагрівають на водяній бані; утворюється сірий осад або срібне дзеркало.

**D.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

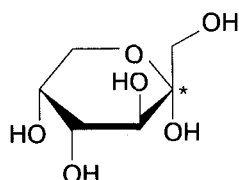
### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10 мл субстанції, якщо необхідно, фільтрують і доводять *водою*, вільною від вуглецю діоксиду, *Р* до об'єму 50 мл.

## ФРУКТОЗА

## Fructosum

## FRUCTOSE



і епімер при C\*



М.м. 180.2

Фруктоза являє собою (-)-D-арабіно-гекс-2-улопіранозу. Субстанція, описана в даній монографії, може бути непридатною для парентерального застосування.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору, дуже солодкий на смак.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у воді P, розчинна у 96 % спирті P.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G P.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші вода P - метанол P (2:3) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Розчин порівняння (a).** 10 мг ФСЗ фруктози розчиняють у суміші вода P - метанол P (2:3) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Розчин порівняння (b).** По 10 мг ФСЗ фруктози, ФСЗ глюкози, ФСЗ лактози і ФСЗ сахарози розчиняють у суміші вода P - метанол P (2:3) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (1 мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (1 мкг) розчину порівняння (a) і 2 мкл (1 мкг фруктози, 1 мкг глюкози, 1 мкг лактози, 1 мкг сахарози) розчину порівняння (b) і ретельно висушують плями на старті. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода P - метанол P - кислота оцтова безводна P - етиленхлорид P (10:15:25:50). Точно відмірюють об'єми компонентів зазначеної суміші, тому що невеликий надлишок води призводить до помутніння. Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені теплого повітря та відразу повторно хроматографують зі свіжою рухомою фазою. Пластинку сушать у струмені теплого повітря і рівномірно обприскують розчином

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність.** До 10 мл розчину S додають 1 мл розчину фенолфталеїну P; червоне забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду.

**Метанол.** Від 9.0 % (об/об) до 15.0 % (об/об). Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи етанол P1 як внутрішній стандарт.

**Розчин внутрішнього стандарту.** 10 мл етанолу P1 доводять водою P до об'єму 100 мл.

**Випробовуваний розчин.** До 10.0 мл субстанції додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл.

**Розчин порівняння.** До 1.0 мл метанолу P додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром (1.5-2.0) м x (2-4) мм, заповнена сополімером етилвінілбензол-дивінілбензолу P із розміром часток від 150 мкм до 180 мкм;
- газ-носіє азот для хроматографії P;
- швидкість газу-носія від 30 мл/хв до 40 мл/хв;
- температура колонки 120 °C;
- температура блока вводу проб і детектора 150 °C.

Хроматографують 1 мкл розчину порівняння. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піків становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків метанолу й етанолу становить не менше 2.0.

Поперемінно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину і 1 мкл розчину порівняння. Розраховують вміст метанолу, у відсотках.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, що містить 2.5 мл води P і 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P, збовтують і доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 30.0 мл 0.05 M розчину йоду, перемішують і додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного P. Через 15 хв додають 25 мл кислоти сірчаної розведеної P, 2 мл розчину крохмалю P і титрують 0.1 M розчином натрію тіосульфату.

1 мл 0.05 M розчину йоду відповідає 1.501 мг  $CH_2O$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці, при температурі від 15 °C до 25 °C.

0.5 г тимолю *P* у суміші 5 мл кислоти сірчаної *P* і 95 мл 96 % спирту *P*. Пластинку нагрівають при температурі 130 °С протягом 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються чотири чітко розділені плями.

**В.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 3 мл розчину мідно-тартратного *P* і нагрівають; утворюється червоний осад.

**С.** До 1 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", додають 9 мл води *P*. До 1 мл одержаного розчину додають 5 мл кислоти хлористоводневої *P* і нагрівають при температурі 70 °С; з'являється коричневе забарвлення.

**Д.** 5 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До 0.5 мл одержаного розчину додають 0.2 г резорцину *P*, 9 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і нагрівають на водяній бані протягом 2 хв; з'являється червоне забарвлення.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 5.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** До розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", додають 10 мл води *P*. Одержаний розчин має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** 6.0 г субстанції розчиняють у 25 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, додають

0.3 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.15 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Питоме оптичне обергання (2.2.7).** Від -91.0° до -93.5°, у перерахунку на безводну речовину. 10.0 г субстанції розчиняють у 80 мл води *P*, додають 0.2 мл розчину аміаку розведеного *P1*, витримують протягом 30 хв і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Сторонні цукри.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До 1 мл одержаного розчину додають 9 мл 96 % спирту *P*. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію суміші 1 мл вихідного розчину і 9 мл води *P*.

**5-Гідроксиметилфурфурол і споріднені сполуки.** До 5 мл розчину *S* додають 5 мл води *P*. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 284 нм, не має перевищувати 0.32.

**Барій.** До 10 мл розчину *S* додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної *P*. Опалесценція одержаного розчину відразу після приготування і через 1 год не має перевищувати опалесценцію суміші 1 мл води дистильованої *P* і 10 мл розчину *S*.

**Свинець у цукрах (2.4.10).** Не більше 0.00005 % (0.5 ppm). Субстанція має витримувати випробування на свинець у цукрах.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. 5.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 2 мл кислоти сірчаної *P*, упарюють насухо на водяній бані та прожарюють до постійної маси.

**N**

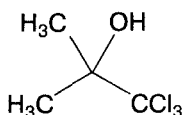
При проведенні випробування "Розчинність" у 96 % спирту *P* допускається застосування ультразвукової бані.

## X

## ХЛОРБУТАНОЛ БЕЗВОДНИЙ

## Chlorobutanolum anhydricum

## CHLOROBUTANOL, ANHYDROUS

C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>O

М.м. 177.5

Хлорбутанол безводний містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % 1,1,1-трихлор-2-метилпропан-2-олу, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко сублімується.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у 96 % спирті *P*, розчинний у гліцерині (85 %) *P*.

(Плавиться при температурі близько 95 °С без попереднього висушування).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Близько 20 мг субстанції додають до суміші 1 мл піридину *P* і 2 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого *P*, нагрівають у водяній бані та збовтують; після відстоювання піридиновий шар забарвлюється в червоний колір.

**B.** Близько 20 мг субстанції додають до 5 мл розчину срібла нітрату аміачного *P* і злегка нагрівають; утворюється чорний осад.

**C.** До близько 20 мг субстанції додають 3 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду *P*, збовтують до розчинення, додають 5 мл води *P* і потім повільно 2 мл розчину калію йодиду йодованого *P*; утворюється жовтуватий осад.

**D.** Субстанція має витримувати випробування "Вода", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон BY<sub>5</sub>.

**Кислотність.** До 4 мл розчину S додають 15 мл 96 % спирту *P* і 0.1 мл розчину бромтимолового синього *PI*; блакитне забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.03 % (300 ppm). 0.17 г субстанції розчиняють у 5 мл 96 % спирту *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. При приготуванні еталона замість 5 мл води *P* використовують 5 мл 96 % спирту *P*.

**Вода (2.5.12).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 2.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 20 мл 96 % спирту *P*, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, нагрівають у водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. До одержаного розчину додають 20 мл розчину кислоти азотної розведеної *P*, 25.0 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату і 2 мл дибутилфталату *P*, інтенсивно збовтують. Потім додають 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2* і титрують 0.1 *M* розчином амонію тіоціанату до оранжевого забарвлення.

1 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату відповідає 5.92 мг C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>O.

## ЗБЕРІГАННЯ

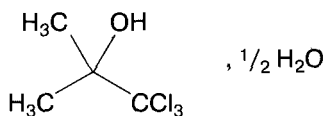
У повітронепроникному контейнері.



## ХЛОРБУТАНОЛ ГЕМІГІДРАТ

## Chlorobutanolum hemihydricum

## CHLOROBUTANOL HEMIHYDRATE

 $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}, 1/2\text{H}_2\text{O}$ 

М.м. 186.5

Хлорбутанол гемігідрат містить не менше 98.0 % і не більше 101.0 % 1,1,1-трихлор-2-метилпропан-2-олу, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко сублимується.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, дуже легко розчинний у 96 % спирті *P*, розчинний у гліцерині (85 %) *P*.

(Плавиться при температурі близько 78 °С без попереднього висушування).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Близько 20 мг субстанції додають до суміші 1 мл піридину *P* і 2 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого *P*, нагрівають у водяній бані та збовтують; після відстоювання піридиновий шар забарвлюється в червоний колір.

**В.** Близько 20 мг субстанції додають до 5 мл розчину срібла нітрату аміачного *P* і злегка нагрівають; утворюється чорний осад.

**С.** До близько 20 мг субстанції додають 3 мл 1 *M* розчину натрію гідроксиду *P*, збовтують до розчинення, додають 5 мл води *P* і потім повільно 2 мл розчину калію йодиду йодованого *P*; утворюється жовтуватий осад.

**Д.** Субстанція має витримувати випробування "Вода", як зазначено в розділі "Випробування на чистоту".

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 5 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон BY<sub>5</sub>.

**Кислотність.** До 4 мл розчину S додають 15 мл 96 % спирту *P* і 0.1 мл розчину бромтимолового синього *P1*; блакитне забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). До 1 мл розчину S додають 4 мл 96 % спирту *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. При приготуванні еталона замість 5 мл води *P* використовують 5 мл 96 % спирту *P*.

**Вода (2.5.12).** Від 4.5 % до 5.5 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 20 мл 96 % спирту *P*, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, нагрівають у водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. До одержаного розчину додають 20 мл розчину кислоти азотної розведеної *P*, 25.0 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату та 2 мл дибутилфталату *P*, інтенсивно збовтують. Потім додають 2 мл розчину заліза(III) амонію сульфату *P2* і титрують 0.1 *M* розчином амонію тіоціанату до оранжевого забарвлення.

1 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату відповідає 5.92 мг  $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

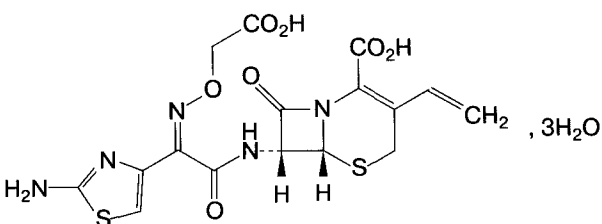
У повітронепроникному контейнері.

## Ц

## ЦЕФІКСИМ

## Cefiximum

CEFIXIME

 $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$ 

М.м. 507.5

Цефіксим є тригідратом (6R,7R)-7-[[*Z*]-2-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-[(карбоксиметокси)іміно]ацетил]аміно]-3-етеніл-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти. Субстанція містить не менше 95.0 % і не більше 101.0 %  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Слабко гігроскопічний.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, розчинний у метанолі *P*, помірно розчинний в етанолі *P*, практично не розчинний в етилацетаті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А.  
**Друга ідентифікація:** В, С.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ цефіксиму. У разі різниці спектрів субстанцію і ФСЗ цефіксиму окремо розчиняють у метанолі *P*, упарюють насухо та повторно записують спектри одержаних залишків.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю силанізованого  $F_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у 5 мл суміші рівних об'ємів метанолу *P* і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 *P*.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ цефіксиму розчиняють у 5 мл суміші рівних об'ємів метанолу *P* і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 *P*.

**Розчин порівняння (б).** 20 мг ФСЗ цефіксиму і 20 мг ФСЗ цефтриаксону натрієвої солі розчиняють у 5 мл суміші рівних об'ємів метанолу *P* і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (4 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (4 мкг) розчину порівняння (а), 1 мкл (4 мкг цефіксиму і 4 мкг цефтриаксону натрієвої солі) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників метилацетат *P* - розчин 154 г/л амонію ацетату *P*, рН якого попередньо доводять до 6.2 кислотою оцтовою *P* (10:90). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

**С.** Близько 2 мг субстанції поміщають у пробірку заввишки близько 150 мм і діаметром 15 мм і змочують 0.05 мл води *P*. Потім додають 2 мл розчину формальдегіду в сірчаній кислоті *P* і перемішують обертальними рухами; одержаний розчин має бути жовтим. Пробірку нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; поступово з'являється оранжеве забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**рН (2.2.3).** Від 2.6 до 4.1. 0.5 г субстанції суспендують у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм суспензії тим самим розчинником до 10 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29) в умовах, описаних у розділі "Кількісне визначення".

Хроматографують розчин порівняння (б). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують випробовуваний розчин. Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримання основного піка.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

**Етанол (2.4.24).** Не більше 1.0 % (м/м). Визначення проводять методом парофазної газової хроматографії (2.2.28), використовуючи метод стандартних добавок.

**Випробовуваний розчин.** 0.250 г субстанції розчиняють у суміші диметилацетамід Р - вода Р (1:4) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл.

**Вода (2.5.12).** Від 9.0 % до 12.0 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 25.0 мг ФСЗ цефіксиму розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 10 мг ФСЗ цефіксиму розчиняють у 10 мл води Р і нагрівають на водяній бані протягом 45 хв. Одержаний розчин охолоджують і відразу хроматографують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.125 м x 4 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил Р - розчин тетрабутиламонію гідроксиду (250:750). Розчин тетрабутиламонію гідроксиду готують таким чином: 8.2 г тетрабутиламонію гідроксиду Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 800 мл; доводять рН розчину до 6.5 кислотою фосфорною розведеною Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм;
- температура колонки 40 °С.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (с). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 20 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення двох основних піків (цефіксиму й Е-ізомеру) становить не менше 2.0. Якщо необхідно, коригують вміст ацетонітрилу в рухомій фазі.

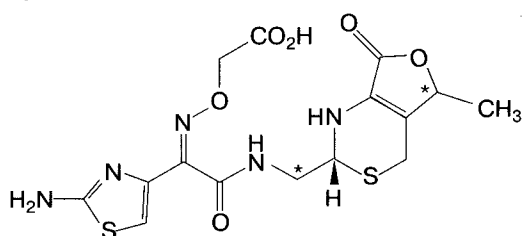
Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піка цефіксиму становить не більше 1.0 %.

Попеременно хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння (а).

### ЗБЕРІГАННЯ

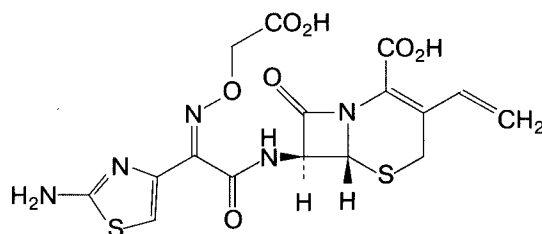
У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

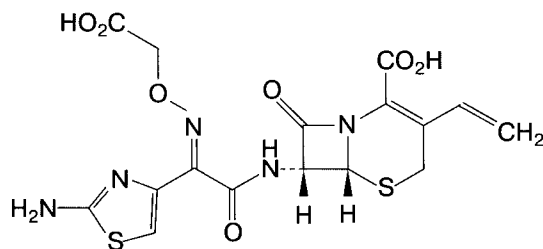


**A.** R = CO<sub>2</sub>H : 2-[[*(Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[(карбоксиметокси)іміно]ацетил]аміно]-2-[[*(2R)*-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагідро-4*H*-фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-2-іл]оцтова кислота,

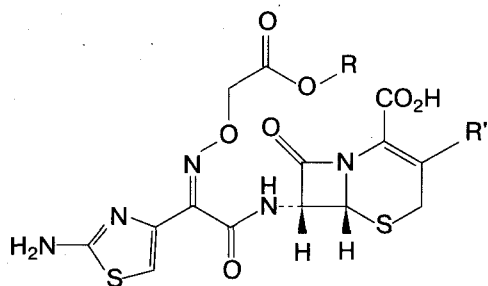
**B.** R = H : 2-[[[*(Z)*-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[[[*(2R)*, 5*RS*]-5-метил-7-оксо-1,2,5,7-тетрагідро-4*H*-фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-2-іл]метил]аміно]-2-оксоетиліден]аміно]окси]оцтова кислота,



**C.** (*6R*,*7S*)-7-[[*(Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[(карбоксиметокси)іміно]ацетил]аміно]-3-етеніл-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (7-епімер цефіксиму),



**D.** (*6R*,*7R*)-7-[[*(E)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[(карбоксиметокси)іміно]ацетил]аміно]-3-етеніл-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (*E*-ізомер цефіксиму),



**E.** R = H, R' = CH<sub>3</sub>: (6R,7R)-7-[[*(Z)*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-[(карбоксиметокси)іміно]ацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,

**F.** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH = CH<sub>2</sub>: (6R,7R)-7-[[*(Z)*]-2-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-[(2-етокси-2-оксоетокси)іміно]ацетил]аміно]-3-етеніл-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота.

*N*

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рекомендується внести такі зміни у проведення кількісного визначення:

**Випробовуваний розчин.** 100.0 мг субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

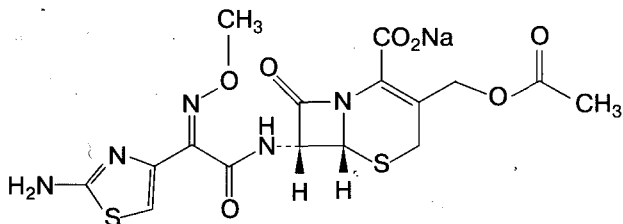
**Розчин порівняння (а).** 100.0 мг ФСЗ цефіксиму розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піка цефіксиму становить не більше 0.85 %.

## ЦЕФОТАКСИМУ НАТРІЄВА СІЛЬ

Cefotaximum natriicum

### CEFOTAXIME SODIUM



C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

М.м. 477.4

Цефотаксиму натрієва сіль містить не менше 96.0 % і не більше 101.0 % натрію (6R,7R)-3-[(ацетил)іміно]-

тил]-7-[[*(Z)*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або злегка жовтуватого кольору. Гіроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р, помірно розчинний у метанолі Р, практично не розчинний в ефірі Р.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.

**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ цефотаксиму натрієвої солі.

**B.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель HF<sub>254</sub> силанізований Р.

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу Р і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 Р.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ цефотаксиму натрієвої солі розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу Р і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 Р.

**Розчин порівняння (b).** 20 мг ФСЗ цефотаксиму натрієвої солі і 20 мг ФСЗ цефокситину натрієвої солі розчиняють у 5.0 мл суміші рівних об'ємів метанолу Р і 0.067 М фосфатного буферного розчину рН 7.0 Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (4 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (4 мкг) розчину порівняння (а), 1 мкл (4 мкг цефотаксиму натрієвої солі і 4 мкг цефокситину натрієвої солі) розчину порівняння (b). Пластинку поміщують у камеру із сумішшю розчинників ацетон Р - розчин 154 г/л амонію ацетату Р, рН якого попередньо доводять до 6.2 кислотою оцтовою Р, (15:85). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b) виявляються дві чітко розділені плями.

**C.** Близько 2 мг субстанції поміщують у пробірку заввишки близько 150 мм і діаметром 15 мм і змочують 0.05 мл води Р. Потім додають 2 мл розчину формальдегіду в кислоті сірчаній Р і перемішують обертальними рухами; одержаний розчин має бути яскраво-жов-

тим. Пробірку нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; поступово з'являється коричневе забарвлення.

**D.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим. До 10 мл розчину S додають 1 мл кислоти оцтової льодяної Р; одержаний розчин відразу після приготування має бути прозорим.

**Кольоровість розчину.** Оптична густина (2.2.25) розчину S, виміряна за довжини хвилі 430 нм, не має перевищувати 0.20.

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.5. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +58° до +64°, у перерахунку на суху речовину. 0.100 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** 20.0 мг субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 100.0 мл. Питомий показник поглинання одержаного розчину в максимумі за довжини хвилі 235 нм має бути від 360 до 390, у перерахунку на суху речовину.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29) в умовах, описаних у розділі "Кількісне визначення".

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (b). Час хроматографування має бути у 8 разів більше часу утримування основного піка. На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати три площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3 %).

**N,N-Диметиланілін (2.4.26, метод B).** Не більше 0.002 % (20 ppm).

**2-Етилгексанова кислота (2.4.28).** Не більше 0.5 % (м/м).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 3.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.05 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарсь-

ких засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (a).** 25.0 мг ФСЗ цефотаксиму натрієвої солі розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл розчину порівняння (a) доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** До 1.0 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р додають 4.0 мл випробовуваного розчину. Одержаний розчин нагрівають при температурі 40 °С протягом 2 год, додають 5.0 мл буферного розчину pH 6.6 Р і 1.0 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: 3.5 г калію дигідрофосфату Р і 11.6 г динатрію гідрофосфату Р розчиняють у 1000 мл води Р, доводять pH розчину до 7.0 і додають 180 мл метанолу Р;
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 235 нм.

Поперемінно хроматографують 10 мкл розчину порівняння (a) і 10 мкл розчину порівняння (c). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основних піків на хроматограмі розчину порівняння (c) становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- із двох основних піків пік цефотаксиму елюється другим;
- коефіцієнт розділення двох основних піків становить не менше 3.5. Якщо необхідно, використовують колонку з іншою нерухомою фазою або коригують вміст метанолу в рухомій фазі;
- коефіцієнт симетрії піка цефотаксиму становить не більше 2.0.

Хроматографують по 10 мкл розчин порівняння (a) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піка цефотаксиму становить не більше 1.0 %.

Поперемінно хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння (a).

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не більше 30 °С. Якщо

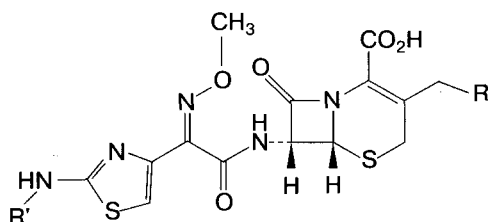
субстанція стерильна, її зберігають у стерильному, повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

## МАРКУВАННЯ

У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

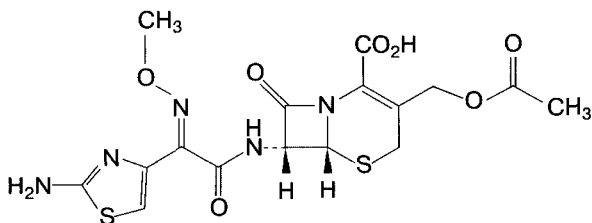
## ДОМІШКИ



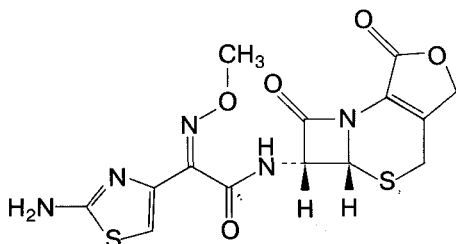
A. R = R' = H : (6*R*,7*R*)-7-[[*Z*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміно)ацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (дезацетоксицефотаксим),

B. R = OH, R' = H : (6*R*,7*R*)-7-[[*Z*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміно)ацетил]аміно]-3-(гідроксиметил)-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (дезацетилцефотаксим),

C. R = O-CO-CH<sub>3</sub>, R' = CHO : (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилоксиметил)-7-[[*Z*]-2-[2-(форміламіно)тіазол-4-іл]-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (*N*-формілцефотаксим),



D. (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилоксиметил)-7-[[*E*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (*E*-цефотаксим),



E. (5*aR*,6*R*)-6-[[*Z*]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-5*a*,6-дигідро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-1,7(4*H*)-діон (діацетилцефотаксиму лактон).

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на аномальну токсичність.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Рекомендується внести такі зміни у проведення кількісного визначення:*

*Випробовуваний розчин.* 100.0 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 100.0 мг ФСЗ цефотаксиму натрієвої солі розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносно стандартне відхилення для площі піка цефотаксиму становить не більше 0.85 %.

## ЦИНКУ ОКСИД

### Zinci oxidum

#### ZINC OXIDE

ZnO

М.м. 81.4

Цинку оксид містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % ZnO, у перерахунку на прожарену речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** М'який аморфний порошок білого або злегка жовтуватого-білого кольору, вільний від піщаних часток.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P* і 96 % спирті *P*.

(Розчиняється в розведених мінеральних кислотах).

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. Субстанція жовтіє при сильному нагріванні; жовте забарвлення зникає при охолодженні.

B. 0.1 г субстанції розчиняють в 1.5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 5 мл. Одержаний розчин дає реакцію на цинк (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Лужність.** 1.0 г субстанції струшують із 10 мл киплячої води *P*, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P* і фільтрують; якщо фільтрат забарвлений у червоний колір, забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Карбонати та нерозчинні в кислоті речовини.** 1.0 г субстанції розчиняють у 15 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*; при розчиненні не мають виділятися бульбашки газу. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II (2.2.1) і має бути безбарвним (2.2.2, метод II).

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 0.2 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Кадмій.** Не більше 0.001 % (10 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод II).

**Випробовуваний розчин.** 2.0 г субстанції розчиняють у 14 мл суміші рівних об'ємів води *P* і кислоти азотної, вільної від кадмію й свинцю, *P*, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину кадмію (0.1 % Cd) *P* розчином 3.5 % (об/об) кислоти азотної, вільної від кадмію й свинцю, *P*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 228.8 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим кадмієвим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.02 % (200 ppm). 50 мг субстанції розчиняють в 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо. У випробуванні використовують 0.5 мл кислоти тіогліколевої *P*.

**Свинець.** Не більше 0.005 % (50 ppm). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод II).

**Випробовуваний розчин.** 5.0 г субстанції розчиняють у 24 мл суміші рівних об'ємів води *P* і кислоти азотної, вільної від кадмію й свинцю, *P*, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину свинцю (0.1 % Pb) *P* розчином 3.5 % (об/об) кислоти азотної, вільної від кадмію й свинцю, *P*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 283.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим свинцевим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я. У залежності від приладу, що використовується, як базова лінія може бути використана довжина хвилі 217.0 нм.

**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції при температурі 500 °С.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.150 г субстанції розчиняють у 10 мл кислоти оцтової розведеної *P*. Визначення цинку проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 *M* розчину натрію едетату відповідає 8.14 мг ZnO.

**ЦИНКУ СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ****Zinci sulfas heptahydricus****ZINC SULPHATE HEPTAHYDRATE****ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O****М.м. 287.5**

Цинку сульфат містить не менше 99.0 % і не більше 104.0 % ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Вивітряється на повітрі.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** Розчин *S*, приготований, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Розчин *S* дає реакцію на цинк (2.3.1).

**С.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі "Кількісне визначення".

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**pH** (2.2.3). Від 4.4 до 5.6. Вимірюють pH розчину S.

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.03 % (300 ppm). 3.3 мл розчину S доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.01 % (100 ppm). 2 мл розчину S доводять водою P до об'єму 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо. У випробуванні використовують 0.5 мл кислоти тіогліколевої P.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти оцтової розведеної P. Визначення цинку проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 M розчину натрію едетату відповідає 28.75 мг  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому повітронепроникному контейнері.

**N**

**Алюміній і мідь**. 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води P, додають 10 мл розчину аміаку концентрованого P і витримують протягом 30 хв; одержаний розчин має залишатися прозорим і безбарвним.

**Арсен** (2.4.2, метод A). Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Важкі метали**. До 10 мл розчину, одержаного при випробуванні "Алюміній і мідь", додають розчин натрію сульфідру P; має утворюватися білий осад.

**Магній і кальцій**. До 10 мл розчину, одержаного при випробуванні "Алюміній і мідь", додають розчин 50 г/л динатрію гідрофосфату P; розчин має залишатися прозорим і безбарвним.

**Нітрати**. 0.25 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти сірчаної розведеної P. До розчину обережно, по стінці пробірки, додають розчин 5 г/л дифеніламіну P у суміші вода P - кислота сірчана концентрована P (1:5); на межі шарів не має з'являтися блакитне кільце.

## ЦИНКУ ХЛОРИД

### Zinci chloridum

#### ZINC CHLORIDE

$ZnCl_2$

М.м. 136.3

Цинку хлорид містить не менше 95.0 % і не більше 100.5 %  $ZnCl_2$ .

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Кристалічний порошок білого кольору або литі білі палички. Розпливається на повітрі.

**Розчинність**. Дуже легко розчинний у воді P, легко розчинний у 96 % спирті і гліцерині P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A**. 0.5 г субстанції розчиняють у кислоті азотній розведеної P і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 10 мл. Одержаний розчин дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**B**. 5 мл розчину S, приготованого, як зазначено в розділі "Випробування на чистоту", дають реакцію на цинк (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S**. До 2.0 г субстанції додають 38 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P, приготованої із води дистильованої P, і краплями кислоти хлористоводневої розведеної P до повного знебарвлення розчину. Одержаний розчин доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, P, приготованою із води дистильованої P, до об'єму 40 мл.

**pH** (2.2.3). Від 4.6 до 5.5. 1.0 г субстанції розчиняють у 9 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P. Не звертають увагу на слабке помутніння розчину.

**Оксихлориди**. 1.5 г субстанції розчиняють в 1.5 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II (2.2.1). До одержаного розчину додають 7.5 мл 96 % спирту P; розчин може помутніти протягом 10 хв. Будь-яке помутніння розчину має зникати при додаванні 0.2 мл кислоти хлористоводневої розведеної P.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.02 % (200 ppm). 5 мл розчину S доводять водою дистильованою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати. Еталон готують із використанням суміші 5 мл еталонного розчину сульфату (10 ppm  $SO_4$ ) P і 10 мл води дистильованої P.



## Ципрофлоксацину гідрохлорид

Алюміній, кальцій, важкі метали, залізо, магній. До 8 мл розчину S додають 2 мл розчину аміаку концентровано-го P і струшують; розчин має бути прозорим (2.2.1) і безбарвним (2.2.2, метод II). До одержаного розчину додають 1 мл розчину динатрію гідрофосфату P; розчин має залишатися прозорим протягом не менше 5 хв. При додаванні 0.2 мл розчину натрію сульфідру P утворюється білий осад, а надосадова рідина має залишатися безбарвною.

Амонію солі (2.4.1). Не більше 0.04 % (400 ppm). 0.5 мл розчину S доводять водою P до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на амонію солі.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.250 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти оцтової розведеної P. Визначення цинку проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 M розчину натрію едетату відповідає 13.63 мг  $ZnCl_2$ .

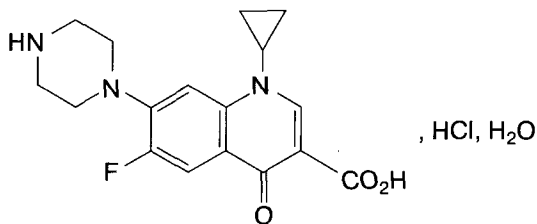
### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому контейнері.

## ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Ciprofloxacin hydrochloridum

#### CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3 \cdot H_2O$

М.м. 385.8

Ципрофлоксацину гідрохлорид містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 % 1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлориду, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у воді P, мало розчинний у метанолі P, дуже мало розчинний в етанолі P, практично не розчинний в ацетоні P, етилацетаті P і метиленхлориді P.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ ципрофлоксацину гідрохлориду.

**B.** 0.1 г субстанції дає реакцію (b) на хлориди (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 10 мл розчину S доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, P до об'єму 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування "Прозорість розчину", має бути не інтенсивнішим за еталон GY<sub>4</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 3.0 до 4.5. Вимірюють pH розчину S.

**Фторхінолонова кислота (домішка A).** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель з флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мг ФСЗ кислоти фторхінолонової розчиняють у суміші 0.1 мл розчину аміаку розведеного P1 і 90 мл води P, доводять об'єм розчину водою P до 100 мл. 2 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (0.1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщують у камеру, на дні якої знаходиться випарювальна чашка, що містить 50 мл розчину аміаку концентровано-го P, камеру закривають і витримують протягом 15 хв. Пластинку виймають і поміщують у камеру із сумішшю розчинників ацетонітрил P - розчин аміаку концентрований P - метанол P - метиленхлорид P (10:20:40:40). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна кислоті фторхінолоновій, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.2 %).

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29) в умовах, описаних у розділі "Кількісне визначення".

Хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину і 50 мкл розчину порівняння (е). Час хроматографування має бути в 2 рази більше часу утримування ципрофлоксацину.

На хроматограмі випробовуваного розчину площі піків домішки С ципрофлоксацину та домішки Д ципрофлоксацину не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.2 %); площі будь-яких інших піків не мають перевищувати площу піка домішки С ципрофлоксацину на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.2 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 2.5 площі піка домішки С ципрофлоксацину на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.5 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.25 площі домішки С ципрофлоксацину на хроматограмі розчину порівняння (е).

**Важкі метали (2.4.8, метод Е).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 0.25 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину водою Р до 30 мл. Розчин фільтрують. Одержаний фільтрат має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 5 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Від 4.7 % до 6.7 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 25.0 мг ФСЗ ципрофлоксацину гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 2.5 мг ФСЗ домішки В ципрофлоксацину розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2.5 мг ФСЗ домішки С ципрофлоксацину розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (д).** 2.5 мг ФСЗ домішки Д ципрофлоксацину розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (е).** 0.1 мл випробовуваного розчину, 1.0 мл розчину порівняння (б), 1.0 мл розчину порівняння (с) і 1.0 мл розчину порівняння (д) доводять рухомою фазою до 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі із УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.25 м x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: *ацетонітрил Р* - розчин 2.45 г/л *кислоти фосфорної Р*, рН якого попередньо доводять до 3.0 *триетиламіном Р*, (13:87);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 278 нм;
- температура колонки 40 °С.

Урівноважують колонку рухомою фазою зі швидкістю 1.5 мл/хв протягом 30 хв.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (е). Порядок виходу піків має бути таким: домішка В ципрофлоксацину, домішка С ципрофлоксацину, ципрофлоксацин, домішка Д ципрофлоксацину. Час утримування піка ципрофлоксацину має становити близько 9 хв. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піка домішки С ципрофлоксацину становила не менше 40 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

- коефіцієнт розділення піків домішки В ципрофлоксацину та домішки С ципрофлоксацину становить не менше 1.3;
- коефіцієнт розділення піків ципрофлоксацину та домішки Д ципрофлоксацину становить не менше 3.0.

Якщо необхідно, регулюють склад рухомої фази.

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння (а) шість разів. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення для площі піка ципрофлоксацину становить не більше 1.0 %.

Попередньо хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння (а).

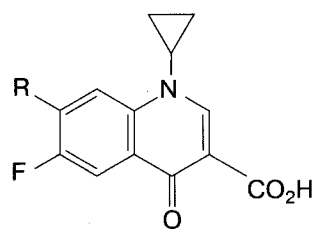
Розраховують вміст ципрофлоксацину гідрохлориду у відсотках.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

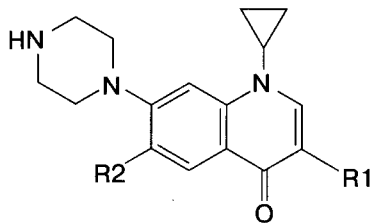
## ДОМІШКИ

Домішки, що кваліфікуються: **А, В, С, Д, Е.**  
Інші домішки, що визначаються: **Ф.**



**А.** R = Cl : 7-хлор-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (фторхінолонова кислота),

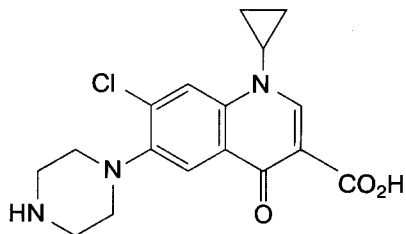
**С.** R = NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> : 7-[(2-аміноетил)аміно]-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (етилендіамінова сполука),



**В.** R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = H : 1-циклопропіл-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (сполука, що не містить фтор),

**Е.** R1 = H, R2 = F : 1-циклопропіл-6-фтор-7-(піперазин-1-іл)хінолін-4(1H)-он (декарбоксільована сполука),

**Ф.** R1 = CO<sub>2</sub>H, R2 = OH : 1-циклопропіл-6-гідрокси-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,



**Д.** 7-хлор-1-циклопропіл-4-оксо-6-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота.

# **ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

## ВСТУП

Для характеристики гомеопатичних лікарських засобів можуть використовуватися всі загальні тексти та інші статті Державної Фармакопеї України, застосовні до гомеопатії.

Розділ "Гомеопатичні лікарські засоби" містить загальні статті та монографії, які описують вихідні матеріали та лікарські засоби, що використовуються практично виключно для гомеопатичної медицини. Посилання на ці монографії для інших цілей мають бути підтвержені компетентним уповноваженим органом.

## ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Præparaciones homoeopathicas

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Гомеопатичні лікарські засоби готують із речовин, продуктів або препаратів, названих базисними препаратами, відповідно до гомеопатичної виробничої практики. Гомеопатичні лікарські засоби звичайно позначаються латинською назвою базисного препарату з подальшим зазначенням ступеня розведення.

#### СИРОВИНА

Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути природного або синтетичного походження.

Для сировини тваринного або людського походження мають бути вжиті відповідні заходи для зведення до мінімуму ризику інфікування гомеопатичних лікарських засобів. Для цього слід показати, що:

- методи виробництва включають стадію або стадії, які видаляють або інактивують фактори інфікування;
- у відповідних випадках сировина тваринного походження має відповідати вимогам статті "Продукти з ризиком присутності агентів, що переносять тваринні спонгіформові енцефалопатії";
- у відповідних випадках тварини або їх тканини, що використовуються для одержання сировини, мають витримувати вимоги компетентного уповноваженого органу до здоров'я тварин, використовуваних для споживання людиною;
- у разі матеріалів людського походження, донор має відповідати рекомендаціям щодо донорів людської крові та донорської крові (як зазначено в статті "Людська плазма для фракціонування"), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Сировина рослинного, тваринного або людського походження може використовуватися у свіжому або висушеному вигляді. У відповідних випадках допу-

скається зберігання свіжого матеріалу в замороженому вигляді.

Сировина рослинного походження має відповідати вимогам статті "Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів".

Якщо немає інших зазначень, для транспортування або зберігання свіжий рослинний матеріал може зберігатися в етанолі (96 % об/об) або в спирті підходящої концентрації за умови використання всього цього матеріалу разом із середовищем, в якому він зберігався, для подальшої переробки.

Сировина має витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

#### РОЗРІДЖУВАЧІ

Розріджувачі — допоміжні речовини, що використовуються для приготування певних базисних препаратів або для процесу потенціювання. Розріджувачами можуть бути, наприклад: вода очищена, спирт підходящої концентрації, гліцерин або лактоза.

Розріджувачі мають витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

#### БАЗИСНІ ПРЕПАРАТИ

Базисні препарати (stocks) — речовини, продукти або препарати, що використовуються як вихідні матеріали для виробництва гомеопатичних лікарських засобів. Базисні препарати звичайно являють собою: для сировини рослинного, тваринного або людського походження — матричну настойку або гліцериновий мацерат; для сировини хімічного або мінерального походження — безпосередньо саму речовину.

Матричні настойки мають відповідати вимогам статті "Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів".

Гліцеринові мацерати — рідкі лікарські засоби, одержані із сировини рослинного, тваринного або людського походження із використанням гліцерину або суміші гліцерину зі спиртом підходящої концентрації або розчином натрію хлориду підходящої концентрації.

#### ПОТЕНЦЮВАННЯ

Розведення та тритурації одержують із базисного препарату за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики: це означає послідовне розведення та струшування або послідовні відповідні тритурації, або поєднання цих двох процесів.

Звичайно використовують такі ступені потенціювання:

- 1 частина базисного препарату плюс 9 частин розріджувача; позначають як "D", "DH" або "X" (десятькратне розведення);
- 1 частина базисного препарату плюс 99 частин розріджувача; позначають як "C" або "CH" (сотенне розведення).

Число ступенів потенціювання визначає міру розведення, наприклад, "D3", "3DH" або "3X" означає три десяткових ступеня потенціювання, а "C3", "3CH" або "3C" — три сотенних ступені потенціювання.

"LM-" (або "Q-") потенціювання виготовляють відповідно до специфічних процедур.

## ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Лікарська форма гомеопатичного лікарського засобу має витримувати вимоги статті Фармакопеї на відповідну лікарську форму з такими особливостями:

- "активною субстанцією" лікарських форм для гомеопатичного застосування є розведення або трипурації вихідних гомеопатичних базисних препаратів;
- ці лікарські форми готують із використанням відповідних допоміжних речовин;
- випробування на однорідність вмісту звичайно не проводять, однак у певних випадках це випробування необхідне.

### Гомеопатична лікарська форма "Пілюля"

Пілюлі для гомеопатичного застосування — тверді лікарські засоби, одержані з використанням сахарози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин. Вони можуть бути одержані просоченням попередньо сформованих пілюль розведенням або розведеннями гомеопатичних базисних препаратів, а також послідовним додаванням допоміжних речовин і розведення або розведення гомеопатичних базисних препаратів. Вони призначаються для орального або сублінгвального застосування.

### Гомеопатична лікарська форма "Таблетки"

Таблетки для гомеопатичного застосування — тверді лікарські засоби, одержані з використанням сахарози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин відповідно до статті "Таблетки". Вони можуть бути одержані пресуванням однієї або декількох твердих активних субстанцій із допоміжними речовинами або просоченням попередньо сформованих таблеток розведенням або розведенням гомеопатичних базисних препаратів. Попередньо сформовані для просочення таблетки одержують із сахарози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин відповідно до статті "Таблетки". Вони призначаються для орального або сублінгвального застосування.

N

## ВИЗНАЧЕННЯ

Як допоміжні для приготування гомеопатичних лікарських засобів можуть використовуватися такі речовини: кальцієвий бентоніт, спирт різної концентрації, ефір, гліцерин, твердий жир, мед, лактоза, магнію стеарат, сахароза, натрію хлорид, крохмаль, рослинні олії, вода, дріжджі, цинк та ін. Усі виробничі процеси слід проводити, використовуючи хімічно

інертні прилади та посуд, уникаючи втрат, викликаних випарюванням, дією нагрівання або прямих сонячних променів, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Звичайно не використовують консерванти, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Усі допоміжні речовини, що використовуються, мають відповідати вимогам відповідних статей Фармакопеї.

Гомеопатичні лікарські засоби випускають також у вигляді розчинів (краплі та ін.), емульсій (масла та ін.), гранул (пілюлі, крупка), м'яких лікарських засобів (мазі, креми, гелі, лініменти (оподельдоки), супозиторії), трипурації (порошки) та ін. Усі вони виготовляються відповідно до гомеопатичної виробничої практики із використанням відповідних базисних препаратів.

Гомеопатичні лікарські засоби також відрізняються від відповідних лікарських форм, описаних у Фармакопеї, вимогами, що пред'являються до контролю якості лікарських засобів залежно від вмісту в них активних речовин. Рекомендується:

- до лікарських засобів, що містять активні речовини нижче за розведення C2, пред'являти ті самі вимоги, що і до лікарських засобів, описаних у Фармакопеї;
- лікарські засоби, що містять активні речовини розведенні від C2 до C3, контролювати після проведення спеціальних прийомів концентрування (випарювання, спалення, сплавлення речовин, переведення їх в нелеткий стан) одним із підхожих методів, виходячи з його придатності;
- лікарські засоби, що містять активні речовини розведенні від C4 до C6, контролювати у пробі, що відповідає прописаній добовій дозі, в окремих випадках — у пробі, що відповідає дозі, прописаній на курс лікування;
- для лікарських засобів, що містять активні речовини вище за розведення C6, якість забезпечується дотриманням технологічного процесу.

## ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА СИРОВИНА ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Plantae medicinales ad praeparationes  
homoepathicae

## ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів — головним чином, цілі, здрібнені або нарізані рослини або частини рослин, у тому числі водорості, гриби або лишайники в необробленому вигляді — звичайно у свіжому, іноді — у висушеному вигляді. Соки рослин, які не були піддані спеціальній обробці, також є рослинною сировиною для гомеопатичних лікарських засобів. Назва рослинної сировини

для гомеопатичних лікарських засобів точно визначається ботанічною науковою назвою вихідної рослинної сировини згідно з біноміальною системою (рід, вид, тип і автор).

## **ВИРОБНИЦТВО**

Рослинну сировину для гомеопатичних лікарських засобів одержують культивуванням або збиранням дикорослих рослин. Для гарантії якості рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів суттєвими є умови культивування, збирання, сортування, сушіння, здрібнення та зберігання.

Рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має бути, по можливості, вільною від забруднень, таких як ґрунт, пил, сміття, а також грибів, комах та інших забруднень тваринного походження. У сировині не мають виявлятися ознаки гниття.

Якщо проводилася деконтамінація, слід показати, що компоненти рослинної сировини не пошкоджені і що в сировині не залишилося шкідливих домішок. При проведенні деконтамінації лікарської рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів забороняється застосування етиленоксиду.

Слід вжити відповідні заходи, які забезпечують відповідність мікробіологічної чистоти гомеопатичних лікарських засобів, що містять один або більше видів лікарської рослинної сировини, рекомендаціям статті "*Мікробіологічна чистота лікарських засобів*" (5.1.4).

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

Рослинну сировину для гомеопатичних лікарських засобів ідентифікують, використовуючи її макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні описи, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

## **ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

Якщо для виробництва гомеопатичних лікарських засобів використовують як вихідний матеріал свіжу рослину, вміст сторонніх домішок у ній має бути якнайменшим. Якщо необхідно, граничний вміст цих домішок зазначають в окремій статті. При використанні висушеної рослини як вихідної сировини для виробництва гомеопатичних лікарських засобів необхідне проведення випробувань на вміст сторонніх домішок (2.8.2), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Рослинна сировина для гомеопатичного застосування, яка може бути фальсифікована, має піддаватися відповідним специфічним випробуванням.

Якщо необхідно, рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має витримувати інші випробування, наприклад, визначення загальної золи (2.4.16) і показника гіркоти (2.8.15).

Випробування на втрату в масі при висушуванні (2.2.32) проводять для сухої рослинної сировини для

гомеопатичних лікарських засобів. Визначення води (2.2.13) проводять для рослинної сировини з високим вмістом ефірної олії. Визначення вмісту води у свіжій рослинній сировині для гомеопатичних лікарських засобів проводять підходящим методом.

Рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів має відповідати вимогам щодо вмісту залишкових кількостей пестицидів (2.8.13). При цьому враховують індивідуальні особливості рослини, в якому лікарському засобі вона буде використовуватися і, за наявністю, вичерпні відомості щодо обробки даної серії рослинної сировини. Визначення залишкових кількостей пестицидів може бути проведене методом, описаним у доповненні до загального методу визначення.

Слід враховувати ризик забруднення рослинної сировини для гомеопатичних лікарських засобів важкими металами. Якщо в окремій статті не зазначені межі вмісту важких металів або окремих елементів, зазначення таких меж може вимагатися в обґрунтованих випадках.

Може вимагатися регламентація вмісту афлатоксинів.

У деяких специфічних випадках має бути врахований ризик радіоактивного забруднення.

## **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Якщо необхідно, проводять кількісне визначення рослинної сировини підходящим методом.

## **ЗБЕРІГАННЯ**

Свіжа рослинна сировина має бути оброблена якнайшвидше після збирання; вона може також зберігатися у замороженому вигляді, в етанолі (96 % об/об) або у спирті підходящої концентрації.

Сушу рослинну сировину зберігають у захищеному від світла місці.

# **МАТРИЧНІ НАСТОЙКИ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

## **Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas**

## **ВИЗНАЧЕННЯ**

Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів (матричні настойки) — рідкі лікарські засоби, одержані екстракцією сировини відповідним розчинником. Звичайно використовують свіжу сировину, але можливе використання й висушеної сировини. Матричні настойки можуть бути також одержані з рослин-

них соків із додаванням або без додавання розріджувача. У деяких випадках вихідний матеріал попередньо обробляють.

## ВИРОБНИЦТВО

Матричні настойки одержують мацерацією, настоюванням, перколяцією, ферментацією або іншим способом, описаним в окремій статті, звичайно із використанням спирту підходящої концентрації.

Матричні настойки виготовляють, використовуючи зазначене співвідношення сировини та розчинника, із урахуванням вологості сировини, якщо немає інших зазначень.

При використанні свіжої рослини вживають відповідні заходи, що забезпечують її свіжість. Компетентний уповноважений орган може вимагати проведення підходяжих випробувань, що підтверджують свіжість сировини.

Матричні настойки звичайно прозорі. При зберіганні можливе утворення невеликого осаду, що допускається за умови відсутності суттєвої зміни складу.

Виробничий процес має бути відтворюваним.

**Метод мацерації.** Якщо немає інших зазначень, лікарську рослину сировину, що екстрагується, здрибнюють до часток певного розміру, ретельно перемішують, екстрагують зазначеним способом зазначеним розчинником і витримують у закритому контейнері зазначений час. Залишок відділяють від екстрагенту і, якщо необхідно, віджимають. В останньому випадку обидві одержані рідини об'єднують.

**Регулювання складу.** Регулювання вмісту діючих речовин, якщо необхідно, проводять додаванням екстрагенту підходящої концентрації або додаванням іншої матричної настойки для гомеопатичних лікарських засобів рослинного або тваринного походження підходящої концентрації.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Де можливо, слід провести хоча б одне випробування ідентичності хроматографічним методом.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

В окремих статтях межі вмісту встановлені для офіційних методів виробництва. Кожному певному методу виробництва будуть відповідати свої певні межі вмісту.

*Якщо проводять визначення відносної густини, визначення вмісту етанолу не потрібне, і навпаки.*

**Відносна густина (2.2.5).** Значення відносної густини матричної настойки має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Вміст етанолу (2.9.10).** Вміст етанолу має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Метанол і 2-пропанол (2.9.11).** Не більше 0.05 % (об/об) метанолу і не більше 0.05 % (об/об) 2-пропанолу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Сухий залишок (2.8.16).** Вміст сухого залишку матричної настойки має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

**Залишкові кількості пестицидів (2.8.13).** Якщо необхідно, матричні настойки мають витримувати випробування на пестициди. Вимоги вважаються виконаними, якщо лікарська рослина сировина витримує випробування.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Де можливо, проводять кількісне визначення із встановленням меж вмісту.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці. Може бути зазначена максимальна температура зберігання.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- продукт являє собою матричну настойку для гомеопатичних лікарських засобів (позначають "ТМ" або "Ø");
- назву сировини латиною відповідно до монографії Фармакопеї, якщо монографія існує;
- метод приготування;
- вміст етанолу або іншого розчинника в матричній настойці, у відсотках (об/об);
- співвідношення сировини та матричної настойки, якщо необхідно, умови зберігання.



# Державна Фармакопея України

1-е видання

## Доповнення 1

Розроблено  
Державним підприємством "Науково-експертний фармакопейний центр"

Підписано до друку 27.07.2004 року. Формат 60×84/8.  
Папір офсетний. Гарн. Ньютон. Друк офсетний.  
Ум. друк. арк. 60.06.  
Тираж 3000 (1-1500) прим.

Видавнича група "РІРЕГ"  
(свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців серія ДК № 532 від 16.07.2001)  
61003, м. Харків, пр. Московський, 10/12

Дизайн та верстання Медіа-центр "РІРЕГ"  
61003, м. Харків, пр. Московський, 10/12

Віддруковано поліграфічним центром "РІРЕГ"  
61003, м. Харків, пр. Московський, 10/12

The logo for RIREG features the word "RIREG" in a bold, serif font. The letter "I" is replaced by a vertical line with a small circle at the top. A small "TM" trademark symbol is positioned to the upper right of the "G".