

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державна служба лікарських засобів  
і виробів медичного призначення

# ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ

перше видання

## ДОПОВНЕННЯ 2

*Введено в дію з 1 лютого 2008 року  
наказом Міністерства охорони здоров'я України  
від 29 січня 2008 року № 33*

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



Харків  
2008

ББК 35.66  
УДК 615.45  
Д36

Д36 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — **Доповнення 2.** — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.  
ISBN 966-96478-1-9

ISBN 966-96478-1-9



© Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008

## Шановні колеги!

Вашій увазі пропонується Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України I видання (ДФУ 1.2), підготоване Державним підприємством «Науково-експертний фармакопейний центр» (далі — Фармакопейний центр), відповідно до *Наказу Міністра охорони здоров'я № 95 від 12.03.2001* і *Наказу Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення № 67 від 23.07. 2007*.

Згідно з *Постановою № 244 Кабінету Міністрів від 19.03.97* Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського Союзу. Тому 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 та ввести нові тексти, ДФУ має видавати Доповнення. Ці Доповнення мають також узагальнювати досвід, що ми набуваємо, використовуючи ДФУ у повсякденній роботі.

Щоб відповідати вимогам сучасного фармацевтичного виробництва в Україні, що динамічно розвивається, ДФУ постійно вдосконалюється і розширює сферу свого впровадження.

Основне завдання ДФУ — сприяння встановленню в Україні європейських стандартів якості ліків та інтеграція України до світового фармацевтичного ринку. Тому, поряд із введенням і актуалізацією текстів Європейської Фармакопеї, передбачено введення у ДФУ національних монографій на готові лікарські засоби, що відсутні в Європейській Фармакопеї. Введенням 8 монографій на готові лікарські засоби ДФУ 1.2 розпочинає публікацію таких статей.

ДФУ 1.2 запроваджує монографії на найбільш поширену лікарську рослинну сировину, в яких, поряд з європейськими вимогами, враховано реальний стан вітчизняного ринку цих лікарських засобів. Вводяться також монографії на найбільш поширені рослинні олії, що оптимізує їх стандартизацію. Одночасно вводиться блок необхідних підтримуючих аналітичних методів, що дозволить вивести ці рослинні об'єкти зі сфери дії Державної Фармакопеї СРСР XI видання та гармонізувати вимоги до них зі світовою фармацевтичною практикою.

Важливим напрямком розвитку ДФУ є запровадження вимог до екстемпоральних лікарських засобів. ДФУ 1.2 розпочинає цю проблематику введенням основних загальних статей (*5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби*).

Значну увагу ДФУ приділяє публікації інформаційних матеріалів, необхідних для запровадження високих стандартів виробництва та контролю якості. Прикладами таких матеріалів є рекомендації, що введено до загальних статей *2.2.N.2. Валідація аналітичних методик і випробувань*, *5.N.2. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності генеричних лікарських засобів*.

Працюючи над новими напрямками розвитку ДФУ, Фармакопейний центр відзначає, що Державна Фармакопея України є спільним дітищем науковців, передових виробників лікарських засобів та широкої фармацевтичної громадськості.

Державна Фармакопея України — відкрита трибуна для обговорення та запровадження важливих для суспільства вимог до якості ліків. До Фармакопейного центру надходить багато пропозицій щодо вдосконалення ДФУ. Фармакопейний центр уважно вивчає всі пропозиції та використовує їх, вдосконалюючи фармакопейні тексти. Найважливіші статті та інші матеріали ДФУ публікуються у журналі «Фармаком» для обговорення громадськістю.

Фармакопейний центр щиро дякує за співпрацю та запрошує усіх до подальшої роботи над вдосконаленням Державної Фармакопеї.

Державна Фармакопея України набуває міжнародного визнання. У 2004 році Державну Фармакопею України внесено до переліку Національних Фармакопей Всесвітньої організації охорони здоров'я. У 2007 році введені в дію Державна Фармакопея Республіки Білорусь і Державна Фармакопея Республіки Казахстан, у роботі над якими урахований досвід створення ДФУ. Ми вітаємо наших колег із Республіки Білорусь і Республіки Казахстан зі створенням Національних Фармакопей і бажаємо їм успіхів у подальшій роботі.

Дозвольте привітати усіх нас із виданням Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України.

Директор Державного підприємства  
«Науково-експертний фармакопейний центр»



О.І. Гризодуб

## ЗМІСТ

II.	СЕКРЕТАРІАТ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ .....	13
III.	ВІДПОВІДАЛЬНІ ОСОБИ .....	15
IV.	ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ, ЩО БРАЛИ УЧАСТЬ У РОЗРОБЦІ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ .....	17
V.	ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ, ЩО СПРИЯЛИ ВИДАННЮ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ .....	19
VI.	ВСТУП .....	21
VII.	ДОДАТКИ ДО ДІЮЧИХ ТЕКСТІВ ДФУ .....	23

### ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ

1.	<b>*ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ</b> .....	33
1.1.	ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ .....	33
1.2.	ІНШІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ НА ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ Й МОНОГРАФІІ .....	34
1.3.	ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ .....	35
1.4.	МОНОГРАФІІ .....	35
1.5.	СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ .....	39
1.6.	ОДИНИЦІ МІЖНАРОДНОЇ СИСТЕМИ (СІ), ВИКОРИСТОВУВАНІ У ФАРМАКОПЕЇ, І ЇХНЯ ВІДПОВІДНІСТЬ ІНШИМ ОДИНИЦЯМ .....	40
2.	<b>МЕТОДИ АНАЛІЗУ</b>	
2.1.	<b>ОБЛАДНАННЯ</b> .....	45
2.1.1.	Краплеміри .....	45
2.1.5.	Пробірки для порівняльних випробувань .....	45
2.2.	<b>ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ</b> .....	46
*2.2.3.	Потенціометричне визначення рН .....	46
*2.2.4.	Залежність між реакцією розчину, приблизним значенням рН і кольором індикаторів .....	47
*2.2.6.	Показник заломлення (індекс рефракції) .....	47
*2.2.7.	Оптичне обертання .....	49
*2.2.15.	Температура плавлення — відкритий капілярний метод .....	50
*2.2.25.	Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях .....	50
*2.2.27.	Тонкошарова хроматографія .....	56
*2.2.28.	Газова хроматографія .....	59
*2.2.29.	Рідинна хроматографія .....	60
*2.2.30.	Ексклюзивна хроматографія .....	62
*2.2.32.	Втрата в масі при висушуванні .....	63
*2.2.34.	Термічний аналіз .....	64
2.2.40.	Спектрометрія у ближній інфрачервоній області спектра .....	67
2.2.42.	Густина твердих речовин .....	72
2.2.43.	Мас-спектрометрія .....	73
2.2.45.	Надкритична хроматографія .....	77

2.2.46.	Методи хроматографічного розділення .....	78
*2.2.N.2.	Валідація аналітичних методик і випробувань .....	85
2.3.	<b>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</b> .....	101
*2.3.2.	Ідентифікація жирних олій методом тонкошарової хроматографії .....	101
2.4.	<b>ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК</b> .....	102
*2.4.27.	Важкі метали у препаратах рослинного походження і жирних оліях .....	102
2.5.	<b>МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ</b> .....	104
2.5.13.	Алюміній в адсорбованих вакцинах .....	104
2.5.14.	Кальцій в адсорбованих вакцинах .....	104
2.5.15.	Фенол у імуносироватках і вакцинах .....	104
2.5.16.	Протеїн у полісахаридних вакцинах .....	104
2.5.17.	Нуклеїнові кислоти в полісахаридних вакцинах .....	104
2.5.18.	Фосфор у полісахаридних вакцинах .....	105
2.5.19.	О-Ацетил у полісахаридних вакцинах .....	105
2.5.20.	Гексозаміни в полісахаридних вакцинах .....	105
2.5.21.	Метилпентози в полісахаридних вакцинах .....	106
2.5.22.	Уронові кислоти в полісахаридних вакцинах .....	106
2.5.23.	Сіалова кислота в полісахаридних вакцинах .....	107
2.5.32.	Визначення води мікрометодом .....	107
2.6.	<b>БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b> .....	109
*2.6.1.	Стерильність .....	109
*2.6.14.	Бактеріальні ендотоксини .....	115
2.8.	<b>МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ</b> .....	126
2.8.1.	Зола, не розчинна в хлористоводневій кислоті .....	126
2.8.3.	Продихи та продиховий індекс .....	126
2.8.4.	Показник набухання .....	126
2.8.5.	Вода в ефірних оліях .....	127
2.8.6.	Сторонні ефіри в ефірних оліях .....	127
2.8.7.	Жирні олії й осмолені ефірні олії в ефірних оліях .....	127
2.8.8.	Запах та смак ефірних олій .....	127
2.8.9.	Залишок після випарювання ефірних олій .....	127
2.8.10.	Розчинність ефірних олій у спирті .....	127
2.8.11.	Кількісне визначення 1,8-цинеолу в ефірних оліях .....	128
2.8.14.	Визначення танінів у лікарських засобах рослинного походження .....	128
2.8.15.	Показник гіркоти .....	129
2.9.	<b>ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b> .....	131
*2.9.1.	Розпадання таблеток і капсул .....	131
*2.9.3.	Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм .....	134
2.9.4.	Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів .....	143
*2.9.7.	Стираність таблеток без оболонки .....	146
2.9.14.	Визначення питомої площі поверхні методом проникності повітря .....	147
2.9.17.	Об'єм лікарських засобів парентерального застосування, що витягається .....	149
2.9.18.	Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток .....	150
*2.9.19.	Механічні включення: невидимі частки .....	164
2.9.23.	Пікнометричне визначення густини твердих речовин .....	167
2.9.25.	Тест «Розчинення» для гумок жувальних медичних .....	168
2.9.26.	Визначення питомої площі поверхні адсорбцією газу .....	170
2.9.29.	Власне розчинення .....	174
2.9.37.	Оптична мікроскопія .....	175
2.9.38.	Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням .....	177
2.9.40.	Однорідність дозованих одиниць .....	181

2.9.42.	Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм .....	184
2.9.43.	Спостережуване розчинення .....	185
<b>5.</b>	<b>ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ</b>	
5.1.	<i>ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ ПО СТЕРИЛЬНОСТІ</i> .....	189
5.1.7.	Вірусна безпека .....	189
5.2.	<i>ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ НА БІОЛОГІЧНІ ПРОДУКТИ</i> .....	190
5.2.1.	Термінологія, яку використовують в монографіях на біологічні продукти .....	190
5.7.	<i>ТАБЛИЦЯ ФІЗИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДІОНУКЛІДІВ, НАВЕДЕНИХ У ФАРМАКОПЕІ</i> .....	192
5.9.	<i>ПОЛІМОРФІЗМ</i> .....	199
5.10.	<i>КОНТРОЛЬ ДОМІШОК У СУБСТАНЦІЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ</i> .....	200
5.11.	<i>РОЗДІЛ «ВЛАСТИВОСТІ» У МОНОГРАФІЯХ</i> .....	205
5.N.1.	<i>ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ</i> .....	206
5.N.1.1.	Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби .....	206
5.N.1.1.1.	Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів .....	212
5.N.1.1.2.	Дані для розрахунків при приготуванні 1 л концентрованого розчину в масооб'ємній концентрації .....	215
5.N.1.1.3.	Коефіцієнти збільшення об'єму водного розчину при розчиненні лікарських речовин .....	216
5.N.1.2.	Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих .....	218
5.N.1.3.	Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей .....	228
5.N.2.	<i>ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ТА БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ</i> .....	231
<b>6.</b>	<b>ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ</b>	
	Алергенні продукти .....	257
	Вакцини для застосування людиною .....	259
	Ефірні олії .....	263
	Імуносироватка тварин для застосування людиною .....	265
	Лікарські рослинні засоби .....	268
	Лікарська рослинна сировина .....	269
	Лікарські рослинні чаї .....	270
	Продукти, одержувані за допомогою технології рекомбінантної ДНК .....	271
	Радіофармацевтичні лікарські засоби .....	274
	Рослинні жирні олії .....	282
<b>7.</b>	<b>ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ</b>	
	*Вушні лікарські засоби .....	287
	*Гранули .....	289
	Гумки жувальні медичні .....	291
	*Капсули .....	291
	*Лікарські засоби для вагінального застосування .....	294
	*Лікарські засоби для зрошення .....	297
	Лікарські засоби для інгаляцій .....	298
	*Лікарські засоби для парентерального застосування .....	303
	*Лікарські засоби для ректального застосування .....	308

*Лікарські засоби, що знаходяться під тиском .....	311
*М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування .....	312
*Назальні лікарські засоби .....	315
Оромукозні лікарські засоби .....	318
*Очні лікарські засоби .....	322
Палички .....	326
Пластири трансдермальні .....	327
*Порошки для зовнішнього застосування .....	328
*Порошки для орального застосування .....	329
*Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування .....	330
*Рідкі лікарські засоби для орального застосування .....	331
*Таблетки .....	335
Тампони медичні .....	340

## МОНОГРАФІЇ

Азитроміцин .....	343
Алтеї корені .....	346
Алтеї листя .....	347
Алтеї трава <sup>N</sup> .....	348
Амброксолу гідрохлорид .....	350
Амітриптиліну гідрохлорид .....	352
*Амоксицилін тригідрат .....	354
Ампіцилін тригідрат .....	357
Анісова олія .....	360
Арахісова олія гідрогенізована .....	362
Арахісова олія рафінована .....	363
Артикаїну гідрохлорид .....	364
*Ацетон .....	366
Бавовняна олія гідрогенізована .....	369
*Барію сульфат .....	370
*Бензилбензоат .....	371
Бензокаїн .....	372
Бобівника трилистого листя .....	373
*Бромгексину гідрохлорид .....	375
Бузини квітки .....	377
Бура .....	378
Вазелін .....	381
*Вазелінове масло .....	382
Валеріани корені .....	383
Вовчуга корені .....	385
*Вода високоочищена .....	386
*Вода для ін'єкцій .....	388
*Вода очищена .....	391
Вугілля активоване .....	394
Гвоздика .....	397
Гвоздична олія .....	398
*Гентаміцину сульфат .....	399
Генарин натрію .....	402
Гепарини низькомолекулярні .....	403
Гібіскус .....	407
Гінкго листя .....	408
*Гліцерин .....	409
*Гліцерин (85 %) .....	412
Глоду плоди .....	414
Глюкоза моногідрат .....	417
Деревій .....	421
Дилтіазему гідрохлорид .....	423
Диметилсульфоксид .....	425
*Динатрію едетат .....	426
Дипіридамол .....	428

*Дифенгідраміну гідрохлорид .....	429
Евкалипта листя .....	433
Евкалиптова олія .....	434
Еналаприлу малеат .....	435
Еноксапарин натрію .....	437
Етамбутолу гідрохлорид .....	438
Етамзилат .....	440
*Етилморфіну гідрохлорид .....	441
Звіробій .....	443
Ізоніазид .....	447
Ізопропілміристат .....	448
Індометацин .....	449
Кальцію гліцерофосфат .....	451
*Кальцію глюконат для ін'єкцій .....	452
Карбамазепін .....	454
Кетопрофен .....	456
Кетотифену гідрофумарат .....	458
*Кислота лимонна безводна .....	460
*Кислота лимонна моногідрат .....	462
Кислота олеїнова .....	463
Кислота саліцилова .....	464
Клопідогрелю гідросульфат <sup>N</sup> .....	465
*Кодеїн .....	468
Кокосова олія рафінована .....	470
Кориці китайської олія .....	471
Кориці цейлонської кори олія .....	472
Кориці цейлонської листя олія .....	473
*Кофеїн .....	474
*Кофеїн моногідрат .....	476
Кунжутна олія рафінована .....	477
Лавандова олія .....	481
Лактоза безводна .....	483
Лактоза моногідрат .....	485
Леводопа .....	487
Лимонна олія .....	489
Липи квітки .....	490
Лідокаїну гідрохлорид .....	492
Лопераміду гідрохлорид .....	493
Малтітол .....	497
Маніт .....	499
Маслинова олія нерафінована .....	501
Маслинова олія рафінована .....	502
Метилсаліцилат .....	504
Метоклопраміду гідрохлорид .....	505
Метронідазол .....	506
Мигдальна олія нерафінована .....	507
Мигдальна олія рафінована .....	508
Нагідок квітки .....	511
Ністатин .....	513
Ніфедипін .....	514
*Оксазепам .....	517
Окситетрацикліну гідрохлорид .....	519
*Папаверину гідрохлорид .....	523
Пасифлора .....	525
Пірацетам .....	526
Піроксикам .....	528
*Полісорбат 20 .....	529
Преднізолон .....	531
Преднізолон натрію фосфат .....	532
Пшениці зародків олія нерафінована .....	534
Пшениці зародків олія рафінована .....	535



*Ранітидину гідрохлорид .....	537
Розмаринова олія .....	539
*Сечовина .....	543
Собача кропива .....	544
Соева олія гідрогенізована .....	546
Соева олія рафінована .....	547
Солодки корені .....	548
Сульфаніламід .....	550
Сульфацетамід натрію .....	551
Тальк .....	553
Теобромін .....	555
Теофілін-егілендіамін .....	556
Теофілін моногідрат .....	557
Тестостерону пропіонат .....	559
Тетрацикліну гідрохлорид .....	561
Трометамол .....	563
Феназон .....	565
Фенілефрину гідрохлорид .....	566
Феніраміну малеат .....	568
Фенобарбітал .....	569
Фталілсульфатіазол .....	571
Хлорамфенікол .....	573
Цефазолін натрію .....	575
*Цефалексин моногідрат .....	578
*Цефотаксим натрію .....	580
*Цефтриаксон натрію .....	583
Цинаризин .....	585
*Ципрофлоксацину гідрохлорид .....	587
Ціанокобаламін .....	589
Чайного дерева олія .....	591
Чистотіл .....	592

## **N    МОНОГРАФІЇ НА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Борної кислоти розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	597
Йоду розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	597
Камфорний спирт <sup>N</sup> .....	598
Клопідогрелю таблетки <sup>N</sup> .....	599
Саліцилової кислоти розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	601
Цефазолін натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	602
Цефотаксим натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	602
Цефтриаксон натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	603

## II. СЕКРЕТАРІАТ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

**Терно Ірина Станіславівна**

керівник наукового напрямку «Загальні статті на методи аналізу та реактиви», кандидат хімічних наук

**Тихоненко Тетяна Михайлівна**

старший науковий співробітник відділу Державної Фармакопеї України (ДФУ) з наукового напрямку «Монографії на лікарські субстанції»

**Товмасян Єрануї Карапетівна**

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

**Зволінська Наталія Миколаївна**

старший науковий співробітник відділу ДФУ з наукового напрямку «Стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія», кандидат фармацевтичних наук

**Котова Еліна Едуардівна**

старший науковий співробітник відділу ДФУ з наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина», кандидат фармацевтичних наук

**Боярська Валентина Олександрівна**

науковий співробітник відділу ДФУ з наукового напрямку «Стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія»

**Денисенко Наталія Василівна**

науковий співробітник відділу ДФУ з наукового напрямку «Стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія»

**Чікалова Світлана Олегівна**

науковий співробітник відділу ДФУ з наукового напрямку «Стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія»

**Крупа Наталія Олександрівна**

завідувачка відділу науково-технічної експертизи і науково-технічної документації (ВНТЕНТД) Фармакопейного центру

**Матвієнко Тетяна Микитівна**

завідувачка сектору ВНТЕНТД Фармакопейного центру

**Юдіна Ірина Іванівна**

завідувачка сектору ВНТЕНТД Фармакопейного центру

**Коваленко Алла Іванівна**

головний фахівець ВНТЕНТД Фармакопейного центру

**Комарова Юлія Анатоліївна**

молодший науковий співробітник відділу ДФУ Фармакопейного центру

**Тихоненко Наталія Ігорівна**

молодший науковий співробітник відділу ДФУ Фармакопейного центру

**Шунько Марина Борисівна**

завідувачка сектору наукової інформації та комп'ютеризації Фармакопейного центру

### III. ВІДПОВІДАЛЬНІ ОСОБИ

Гризодуб Олександр Іванович	загальне та наукове керівництво директор Фармакопейного центру, доктор хімічних наук, професор
Леонт'єв Дмитро Анатолійович	стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія – заступник директора Фармакопейного центру з наукової роботи, кандидат фармацевтичних наук
Піотровська Алла Григорівна	наукове редагування учений секретар Фармакопейного центру
Зухра Саламовна Рудик	економічне обґрунтування заступник директора Фармакопейного центру з еконо- мічних питань
Георгієвський Віктор Петрович	загальне керівництво у 1992-2005 рр., головний науковий консультант член-кореспондент НАН України, професор

**Оперативну координацію робіт по створенню Державної Фармакопеї здійснює відділ  
Державної Фармакопеї України Фармакопейного центру**

Гризодуб Олександр Іванович	завідувач відділу, доктор хімічних наук, професор
Товмасян Єрануї Карапетівна	керівник наукового напрямку «Загальні статті на лікарські форми та фармако-технологічні тести», кандидат біоло- гічних наук
Терно Ірина Станіславівна	керівник наукового напрямку «Загальні статті на методи аналізу та реактиви», кандидат хімічних наук
Леонт'єв Дмитро Анатолійович	керівник наукового напрямку «Стандартні зразки, валі- дація, верифікація, метрологія», кандидат фармацевтич- них наук
Зволінська Наталія Миколаївна	старший науковий співробітник із наукового напрямку «Стандартні зразки, валідація, верифікація, метрологія», кандидат фармацевтичних наук
Георгієвський Геннадій Вікторович	керівник наукового напрямку «Монографії на лікарські субстанції», кандидат фармацевтичних наук
Тихоненко Тетяна Михайлівна	старший науковий співробітник із наукового напрямку «Монографії на лікарські субстанції»
Котов Андрій Георгійович	керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина», провідний науковий співробітник, кандидат фар- мацевтичних наук
Котова Еліна Едуардівна	старший науковий співробітник із наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина», кандидат фармацевтич- них наук
Вовк Олександра Григорівна	старший науковий співробітник із наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина», кандидат біологічних наук, доцент
Бикова Лідія Георгіївна	старший науковий співробітник відділу з наукового на- прямку «Лінгвістична підтримка створення Державної Фармакопеї України» (українська мова), кандидат філо- логічних наук, доцент
Саматов Рустам Саламович	розробка та підтримка комп'ютерної версії Державної Фармакопеї України, завідувач відділом - провідний інже- нер-програміст
Кірсєв Євген Вікторович	юридичне супроводження, провідний юрисконсульт

**Експериментальна підтримка:**

**Лабораторія фармакопейного аналізу Фармакопейного центру**  
завідувач — Зінченко Олександр Анатолійович, кандидат фармацевтичних наук

## IV. ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ УКРАЇНИ, ЩО БРАЛИ УЧАСТЬ У РОЗРОБЦІ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ

«Артеріум», корпорація, Київ  
Асоціація фармацевтичних виробників України, Київ  
«Біолік», ЗАТ, Харківське підприємство з виробництва імунобіологічних та лікарських препаратів  
«Галичфарм», АТВТ, Львів  
Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення, Київ  
Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, Київ  
Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», Харків  
Державне підприємство «Центр імунобіологічних препаратів», Київ  
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів» МОЗ і НАН України, Харків  
Державний підприємство «Державний фармакологічний центр МОЗ України», Київ  
Київ «ДіаПроф Мед», АТЗТ НВК, Київ  
Дослідна станція лікарських рослин Української Академії аграрних наук, Березоточа  
Дослідний завод ДНЦЛЗ, дочірнє підприємство Державної акціонерної компанії «Укрмедпром», Харків  
«ЕЙМ», НВФК, Харків  
Запорізький державний медичний університет  
«Здоров'я», ТОВ, Фармацевтична компанія, Харків  
Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ  
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, Харків  
Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ  
«ІнтерХім», ВАТ СП, Одеса  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
«Ліктрави», ЗАТ, Житомир  
«Лубнифарм», ВАТ, Лубни  
Львівський Державний медичний університет ім. Данила Галицького  
Міністерство охорони здоров'я України, Київ  
Науково-виробничий центр «Борщагівський ХФЗ», ЗАТ, Київ  
Національний фармацевтичний університет, Харків  
Нікітський ботанічний сад Національного наукового центру, Ялта  
«Фармак», ВАТ, Київ  
«Фарма Старт», ТОВ, Київ  
Фармацевтична асоціація України, Київ  
Фармацевтична фабрика КП «Луганська обласна «Фармація»»  
Фармацевтична фірма «Дарниця», ЗАТ, Київ  
Науково-виробнична компанія «ФармБіотек», ТОВ, Київ  
Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса  
Харківське державне фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу» Державної акціонерної компанії «Укрмедпром»  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

## **V. ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ, ЩО СПРИЯЛИ ВИДАННЮ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ**

- Державне підприємство «Державний фармакологічний центр МОЗ України», Київ (директор Чумак В.Т.)  
«Біолік», ЗАТ, Харківське підприємство з виробництва імунобіологічних та лікарських препаратів  
(голова правління Карамавров В.С.)  
«Здоров'я», ТОВ, Фармацевтична компанія, Харків (директор Доровський О.В.)  
«Здоров'я народу», Харківське державне фармацевтичне підприємство (директор Новіков В.В.)  
«ІнтерХім», ВАТ СП, Одеса (генеральний директор Редер А.С.)  
«Сперко Україна», СП, Вінниця (директор Борисова Л.З.)

## VI. ВСТУП

Доповнення 2 (ДФУ 1.2) до Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1.0) підготоване Державним підприємством «Науково-експертний фармакопейний центр» на основі поточних видань Європейської Фармакопеї. У роботі над ДФУ 1.2 урахований досвід запровадження ДФУ 1.0 і Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1.1).

Загальні статті та монографії ДФУ 1.2, так само як ДФУ 1.0 і ДФУ 1.1, побудовано у вигляді двох взаємопов'язаних частин – європейської частини, ідентичної до відповідної 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 в Європейському Союзі. У національній частині наведено також додаткові інформаційні матеріали, альтернативні методики та 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. Національні вимоги у цьому разі можуть використовуватися за бажанням підприємств, якщо вони більш жорсткі, ніж вимоги європейської частини, або доповнюють їх.

В ДФУ 1.2, так само як і в ДФУ 1.0 і ДФУ 1.1, максимально враховано стиль і будову Європейської Фармакопеї. Усі формули, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці виміру, нумерація розділів тощо подано в редакції Європейської Фармакопеї. Хімічні назви дані в редакції, максимально наближеній до європейської. Максимально наближені до Європейської Фармакопеї і назви монографій і реактивів. При цьому наводяться також відповідні вітчизняні синоніми. У вступній частині монографій на субстанції для фармацевтичного застосування у квадратних дужках як інформаційний матеріал звичайно наведено номер реєстрації в *Chemical Abstract Service (CAS)*.

У Доповненні представлено такі типи статей:

- *нові статті*. Вони вводяться в дію разом із введенням у дію ДФУ 1.2. До таких статей належать, зокрема, монографії на лікарську рослинну сировину, що звичайно використовують для вхідного контролю якості.
- *переглянуті статті*. Вони вводяться в дію разом із введенням у дію ДФУ 1.2 замість відповідних статей ДФУ 1.0 і ДФУ 1.1. У Змісті такі статті позначені \*.

Текст переглянутих статей містить певні позначення:

- *трикутники* зазначають місце, де введена нова частина 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 1.0 і ДФУ 1.1, не змінюючи їх. Самі вихідні тексти при цьому не друкуються. Додатки вводяться в дію разом із введенням у дію ДФУ 1.2, при цьому вони чинні лише разом із вихідними текстами, надрукованими у ДФУ 1.0 і ДФУ 1.1.

Усі тексти ДФУ 1.0 і ДФУ 1.1, що не надруковані у ДФУ 1.2, є чинними.

Перелік чинних текстів ДФУ надано у *Загальному змісті Державної Фармакопеї України 1-го видання*.



## VII. ДОДАТКИ ДО ДІЮЧИХ ТЕКСТІВ ДФУ

## 2.8. МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ

## 2.8.13. ЗАЛИШКОВІ КІЛЬКОСТІ ПЕСТИЦИДІВ

**Межі.** Межі вмісту пестицидів, що не наведені в Табл. 2.8.13.-1, а також у Директивах ЄС, обчислюють за наведеними у статті формулами. При розрахунку допускається використання значень ДДД (допустимих добових доз, мг/кг) пестицидів, зареєстрованих в Україні<sup>1</sup>, які відповідають ПДС (припустиме добове споживання, мг/кг).

## 4.1. РЕАКТИВИ, ЕТАЛОННІ РОЗЧИНИ, БУФЕРНІ РОЗЧИНИ

## 4.1.1. РЕАКТИВИ

**Акація.** 1000100. Див. статтю Акація.

**Аміаку розчин, вільний від свинцю.** 1004705

Має задовольняти вимоги для аміаку розчину розведеного РІ та витримувати таке додаткове випробування.

До 20 мл розчину аміаку, вільного від свинцю, додають 1 мл розчину калію ціаніду, вільного від свинцю, Р, доводять об'єм розчину водою Р до 50 мл і додають 0.10 мл розчину натрію сульфідру Р; забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння, що приготовлений без додавання натрію сульфідру.

**3-Амінобензойна кислота.** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м.137.1). 1147400. [99-05-8].

Кристали білого або майже білого кольору. Водні розчини набувають коричневого забарвлення при стоянні на повітрі.

Температура плавлення: близько 174 °С.

Зберігають у повітронепроникному контейнері у захищеному від світла місці.

**4-Амінофолієва кислота.** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 440.4). 1163700. [54-62-6]. (2S)-2-[[4-[[2,4-Діаміноптеридин-

6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота. N-[4-[[2,4-Діаміноптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]-L-глутамінова кислота. Аміноптерин.

Порошок жовтавого кольору.

Температура плавлення: близько 230 °С.

**Амонію молібдату реактив Р2.** 1005708.

50 г амонію молібдату Р розчиняють у 600 мл води Р.

До 250 мл холодної води Р додають 150 мл кислоти сірчаної Р і охолоджують. Змішують два одержаних розчини.

Використовують протягом однієї доби.

**Амонію молібдату розчин Р6.** 1005709.

До близько 40 мл води Р повільно додають 10 мл кислоти сірчаної Р, перемішують, витримують до охолодження, доводять об'єм розчину водою Р до 100 мл і перемішують. Додають 2.5 г амонію молібдату Р і 1 г церію сульфату Р, струшують протягом 15 хв до розчинення.

**Амонію сульфідру розчин.** 1123300.

120 мл розчину аміаку розведеного РІ насичують водню сульфідом Р і додають 80 мл розчину аміаку розведеного РІ.

Готують безпосередньо перед використанням.

**Аніонобінна смола Р1.** 1123400.

Смола, яка містить четвертинні амонієві групи [CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], приєднані до полімерної решітки, що складається з метакрилату.

**Аніонобінна смола Р2.** 1141900.

Кон'югат гомогенних гідрофільних частинок полієфіру розміром 10 мкм і четвертинних амонієвих солей, що утворюють полімерну решітку, придатну для аніонобінної хроматографії білків (сильний аніонобінник).

**Антитромбін ІІІ розчин Р3.** 1007803.

Антитромбін ІІІ Р обробляють, як зазначено виробником, і розводять фосфатним буферним розчином рН 6.5 Р до активності 0.3 МО/мл.

**Антитромбін ІІІ розчин Р4.** 1007804.

Антитромбін ІІІ Р обробляють, як зазначено виробником, і розводять буферним розчином трис(гідроксиметил)амінометану-ЕДТА рН 8.4 Р до активності 0.1 МО/мл.

<sup>1</sup> Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті // Державні санітарні правила та норми. – ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001. – Видання офіційне, Київ – 2001. – 224 с.

**Аромандрен.**  $C_{15}H_{24}$ . (М.м. 204.4). 1139100. [489-39-4]. (1R,2S,4R,8R,11R)-3,3,11-Триметил-7-метилентрицикло-[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]ундекан.

Прозора, майже безбарвна рідина.

$d_4^{20}$ : близько 0.911.

$n_D^{20}$ : близько 1.497.

$[\alpha]_D^{20}$ : близько +12°.

Температура кипіння: близько 263 °С.

Аромандрен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Чайного дерева олія*.

Вміст: не менше 92 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Ацетилевгенол.**  $C_{12}H_{14}O_3$ . (М.м. 206.2). 1100700. [93-28-7]. 2-Метокси-4-(2-пропеніл)фенілацетат.

Масляниста рідина жовтого кольору. Легко розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний у воді.

$n_D^{20}$ : близько 1.521.

Температура кипіння: від 281 °С до 282 °С.

Ацетилевгенол, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Гвоздична олія*, використовуючи ацетилевгенол як випробовуваний розчин.

Площа основного піка має бути не менше 98.0 % суми площ усіх піків.

**(-)- $\alpha$ -Бисаболол.**  $C_{15}H_{26}O$ . (М.м. 222.4). 1128800. [23089-26-1]. (2S)-6-Метил-2-[(1S)-4-метилциклогекс-3-еніл]гепт-5-ен-2-ол. Левоменол.

Безбарвна, в'язка рідина зі слабким характерним запахом. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у 96 % спирті, метанолі, толуолі, жирних та ефірних оліях.

$d_{20}^{20}$ : від 0.925 до 0.935.

$n_D^{20}$ : від 1.492 до 1.500.

$[\alpha]_D^{20}$ : від -54.5° до -58.0°. Використовують розчин 50 мг/мл у 96 % спирті Р.

(-)- $\alpha$ -Бисаболол, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Ромашкова олія*, використовуючи розчин 4 г/л у циклогексані Р.

Вміст: не менше 95.0 %. Визначення проводять методом внутрішньої нормалізації.

**Вербенон.**  $C_{10}H_{14}O$ . (М.м. 150.2). 1140500. [1196-01-6]. (1S,5S)-4,6,6-Триметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-ен-2-он.

Олія із характерним запахом. Практично не розчинний у воді, змішується з органічними розчинниками.

$d_{20}^{20}$ : близько 0.978.

$n_D^{18}$ : близько 1.49.

$[\alpha]_D^{18}$ : близько +249.6°.

Температура кипіння: від 227 °С до 228 °С.

Температура плавлення: близько 6.5 °С.

Вербенон, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Розмаринова олія*.

Вміст: не менше 99 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Водню сульфід.**  $H_2S$ . (М.м. 34.08). 1044000. [7783-06-4].

Газ. Мало розчинний у воді.

**Водню сульфиду розчин.** 1136400.

Свіжоприготований розчин водню сульфиду Р у воді Р. Насичений розчин містить близько від 0.4 % до 0.5 %  $H_2S$  при температурі 20 °С.

**Водню сульфід Р1.**  $H_2S$ . (М.м. 34.08). 1106600.

Містить не менше 99.7 % (об/об)  $H_2S$ .

**Вугілля графітізоване для хроматографії Р1 .** 1153500.

Пористі сферичні частинки вугілля, що містять плоскі шари гексагонально розташованих атомів вуглецю.

Розмір частинок: від 5 мкм до 7 мкм.

Об'єм пор: 0.7 см<sup>3</sup>/г.

**Демеклоцикліну гідрохлорид.** 1145600. Див. статтю *Демеклоцикліну гідрохлорид*.

**N,N-Диметил-L-фенілаланін.**  $C_{11}H_{15}NO_2$ . (М.м. 193.2). 1164000. [17469-89-5]. (2S)-2-(Диметиламіно)-3-фенілпропанова кислота.

Температура плавлення: близько 226 °С.

**D-Допа.**  $C_9H_{11}NO_4$ . (М.м. 197.2). 1164100. [5796-17-8]. (2R)-2-Аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропанова кислота. 3-Гідрокси-D-тирозин. 3-Дигідрокси-D-фенілаланін.

$[\alpha]_D^{20}$ : від +9.5° до +11.5°. Визначення проводять, використовуючи розчин 10 г/л в 1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Температура плавлення: близько 277 °С.



**Електроліту реактив для визначення води мікрометодом.** 1113700.

Наявний у продажу безводний реактив або комбінація безводного реактиву для титрування води методом кулонометрії, що містить підходящі органічні основи, сірки діоксид і йодид, розчинені у підходящому розчиннику.

**Заліза(III) сульфат пентагідрат.**  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 489.9). 1153700. [142906-29-4].

Порошок білого або жовтавого кольору.

**Ізомалт.**  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ . (М.м. 344.3). 1164300. [64519-82-0]. Суміш 6-*O*- $\alpha$ -*D*-глюкопіранозил-*D*-глюцитолу та 1-*O*- $\alpha$ -*D*-глюкопіранозил-*D*-манітолу.

Порошок білого або майже білого кольору або гранули. Легко розчинний у воді.

**Калію ціаніду розчин, вільний від свінцю.** 1069402.

10 г калію ціаніду *P* розчиняють у 90 мл води *P*, додають 2 мл суміші: розчин водню пероксиду концентрований *P* - вода *P* (1:5).

Розчин залишають на 24 год, доводять об'єм водою *P* до 100 мл і фільтрують.

Одержаний розчин має витримувати таке випробування.

До 10 мл розчину додають 10 мл води *P* і 10 мл розчину водню сульфиду *P*; не має з'являтися забарвлення навіть після додавання 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*.

**Камфен.**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ . (М.м. 136.2). 1139200. [79-92-5]. 2,2-Диметил-3-метиленбіцикло[2.2.1]гептан.

Камфен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Розмаринова олія*.

Вміст: не менше 90 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**$\beta$ -Каріофілен.**  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ . (М.м. 204.4). 1101000. [87-44-5]. (*E*)-(1*R*,9*S*)-4,11,11-Триметил-8-метиленбіцикло[7.2.0]ундец-4-ен.

Масляниста рідина. Практично не розчинний у воді, змішується з 96 % спиртом.

$d_4^{17}$ : близько 0.905.

$n_D^{20}$ : близько 1.492.

$[\alpha]_D^{20}$ : близько  $-5.2^\circ$ .

Температура кипіння (за остаточного тиску 14 мм рт.ст.): від 129 °С до 130 °С.

$\beta$ -Каріофілен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Гвоздична олія*, використовуючи  $\beta$ -каріофілен як випробовуваний розчин.

Площа основного піка має бути не менше 98.5 % суми площ усіх піків.

**Каталпол.**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ . (М.м. 362.3). 1142300. [2415-24-9]. (1*aS*,1*bS*,2*S*,5*aR*,6*S*,6*aS*)-6-Гідрокси-1*a*-(гідроксиметил)-1*a*,1*b*,2,5*a*,6,6*a*-гексагідрооксирено[4,5]-циклопента[1,2-*c*]піран-2-іл- $\beta$ -*D*-глюкопіранозид.

Температура плавлення: від 203 °С до 205 °С.

**Кверцетин дигідрат.**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 338.2). 1138100. 2-(3,4-Дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4*H*-1-бензопіран-4-он.

Кристали жовтого кольору або порошок жовтавого кольору. Практично не розчинний у воді, розчинний в ацетоні та метанолі.

*Вода* (2.5.12). Не більше 12.0 %. Визначення проводять із 0.100 г.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом рідинної хроматографії в умовах, зазначених у статті *Гінґо листя*.

Вміст: не менше 90 %  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$ . Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

Зберігають у захищеному від світла місці.

**Кверцитрин.**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ . (М.м. 448.4). 1138200. [522-12-3]. Кверцетину 3-*L*-рамнопіранозид. 3-[(6-Деокси- $\alpha$ -*L*-манопіранозил)окси]-2-(3,4-дигідроксифеніл)-5,7-дигідрокси-4*H*-1-бензопіран-4-он. Кверцитрозид.

Кристали жовтого кольору. Практично не розчинний у холодній воді, розчинний у 96 % спирті.

Температура плавлення: від 176 °С до 179 °С.

*Хроматографія.* Визначення проводять, як зазначено у статті *Золотушник*, наносять 20 мкл розчину. Після обприскування на хроматограмі виявляється жовтаво-коричнева флуоресціююча зона з  $R_f$  близько 0.6.

Зберігають при температурі від 2 °С до 8 °С.

**транс-Коричний альдегід.**  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ . (М.м. 132.2). 1124600. [14371-10-9]. (*E*)-3-Фенілпроп-2-енал.

транс-Коричний альдегід, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Кориці китайської олія*.

Вміст: не менше 99.0 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Логанін.**  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ . (М.м. 390.4). 1136700. [18524-94-2]. Метил-(1*S*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aS*)-1-( $\beta$ -*D*-глюкопіранозилок-

си)-6-гідрокси-7-метил-1,4а,5,6,7,7а-гексагідроциклопента[с]піран-4-карбоксилат.

Температура плавлення: від 220 °С до 221 °С.

**Малтітол.** 1136800. [585-88-6].

Див. статтю *Малтітол*.

**Метил-4-ацетилбензоат.**  $C_{10}H_{10}O_3$ . (М.м. 178.2). 1154100. [3609-53-8].

Температура плавлення: близько 94 °С.

**Метил-4-ацетилбензоату реактив.** 1154101.

0,25 г метил-4-ацетилбензоату Р розчиняють у суміші 5 мл кислоти сірчаної Р і 85 мл охолодженого метанолу Р.

**Метилерукат.**  $C_{23}H_{44}O_2$ . (М.м. 352.6). 1146100. [1120-34-9]. Метил-цис-13-докозеноат.

$d_{20}^{20}$ : близько 0.871.

$n_D^{20}$ : близько 1.456.

**транс-2-Метоксикоричний альдегід.**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162.2). 1129500. [60125-24-8].

Температура плавлення: від 44 °С до 46 °С.

*транс-2-Метоксикоричний альдегід, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.*

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Кориці китайської олія*.

Вміст: не менше 96.0 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**3-Метокси-L-тирозин.**  $C_{10}H_{13}NO_4H_2O$ . (М.м. 229.2). 1164400. [200630-46-2].

Порошок майже білого або жовтого кольору.

**Нафтоловий жовтий S.**  $C_{10}H_4N_2Na_2O_8S$ . (М.м. 358.2). 1143800. [846-70-8]. Кольоровий індекс № 10316. 8-Гідрокси-5,7-динітро-2-нафталенсульфонової кислоти динатрієва сіль. Динатрію 5,7-динітро-8-оксидонафтален-2-сульфонат.

Порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору. Легко розчинний у воді.

**Нітрилтриоцтова кислота.**  $C_6H_9NO_6$ . (М.м. 191.1). 1137400 [139-13-19].

Кристалічний порошок білого кольору. Не розчинна у воді Р і більшості органічних розчинників.

Температура плавлення: близько 240 °С із розкладанням.

**Окситетрацикліну гідрохлорид.** 1146500. Див. статтю *Окситетрацикліну гідрохлорид*.

**α-Пінен.**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136.2). 1130800. [7785-70-8]. (1R,5R)-2,6,6-Триметилбіцикло[3.1.1]гепт-2-ен.

Рідина не змішується з водою.

$d_{20}^{20}$ : близько 0.859.

$n_D^{20}$ : близько 1.466.

Температура кипіння: від 154 °С до 156 °С.

α-Пінен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Померанцю гіркокого квіток олія*, використовуючи α-пінен як випробовуваний розчин.

Площа основного піка має бути не менше 99.0 % суми площ усіх піків.

**2-Піролідон.**  $C_4H_7NO$ . (М.м. 85.1). 1138000. [616-45-5]. Піролідин-2-он.

Рідина при температурі вище 25 °С. Змішується з водою, етанолом і етилацетатом.

$d_4^{25}$ : 1.116.

**Полі(диметил(85)(дифеніл)(15)силоксан.** 1154700.

Нерухома фаза для хроматографії.

Містить 85 % метильних груп і 15 % фенільних груп. PS086.

**Полімер кремнієорганічний аморфний октадецилсилільний ендкепований для мас-спектрометрії.** 1164900.

Полімер синтетичний, який складається із сферичних частинок, що містять неорганічні (кремнію діоксид) і органічні (органосилоксани) компоненти.

Для зведення до мінімуму взаємодії з основними сполуками проводять ендкепіювання для усунення більшості силанольних груп, що залишилися. Розмір частинок зазначають після назви сорбенту у випробуваннях, в яких він використовується.

**Полімер кремнієорганічний аморфний октадецилсилільний ендкепований з полярною вставкою.** 1150600.

Полімер синтетичний, який складається із сферичних частинок, що містять неорганічні (кремнію діоксид) і органічні (органосилоксани) компоненти, з поверхнею, хімічно модифікованою полярно усталеними октадецилсилільними групами.

Для зведення до мінімуму взаємодії з основними сполуками проводять ретельне ендкепіювання для усунення більшості силанольних груп, що залишилися. Розмір частинок зазначають після назви сорбенту у випробуваннях, в яких він використовується.

**Сафрол.**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162.2). 1131200. [94-59-7]. 5-(Проп-2-еніл)-1,3-бензодіоксол. 4-Аліл-1,2-(метилendioкси)бензол.

Масляниста безбарвна або світло-жовтого кольору рідина із запахом сасафраса. Не розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 % спирті, змішується з гексаном.

$d_{20}^{20}$ : від 1.095 до 1.096.

$n_D^{20}$ : від 1.537 до 1.538.

Температура кипіння: від 232 °С до 234 °С.

Температура тверднення: близько 11 °С.

Сафрол, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Кориці цейлонської кори олія*.

Вміст: не менше 96.0 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Силікагель діізобутилоктадецилсилільний для хроматографії.** 1140000.

Силікагель дуже тонко здрібнений, з поверхнею, хімічно модифікованою діізобутилоктадецилсилільними групами. Розмір частинок зазначають після назви сорбенту у випробуваннях, в яких він використовується.

**Силікагель октилсилільний, деактивований відносно основ, для хроматографії.** 1131600.

Силікагель дуже тонко здрібнений із розміром частинок від 3 мкм до 10 мкм; перед уведенням октилсилільних груп його попередньо обробляють шляхом ретельного промивання та гідролізу більшості поверхневих силосанових містків для зведення до мінімуму взаємодії з основними компонентами. Розмір частинок зазначають після назви сорбенту у випробуваннях, в яких він використовується.

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

**Сірчана кислота, вільна від азоту, Р1.** 1086808.

*Сірчана кислота, вільна від азоту, Р*, що містить від 95.0 % (м/м) до 95.5 % (м/м)  $H_2SO_4$ .

**Стандартний розчин для визначення води мікрометодом.** 1147300.

Наявний у продажу стандартний розчин для титрування води методом кулонометрії із сертифікованим вмістом води у підходячому розчиннику.

**Сульфанілової кислоти діазотований розчин.** 1086202.

0.9 г *кислоти сульфанілової Р* розчиняють при нагріванні у 9 мл *кислоти хлористоводневої Р* і доводять одержаний розчин *водою Р* до об'єму 100 мл. 10 мл одержаного розчину охолоджують у льодяній бані та додають 10 мл розчину 4.5 % (м/об) *натрію нітриту Р*, попередньо охолодженого у льодяній бані. Одержаний розчин витримують при температурі 0 °С протягом

15 хв (термін придатності розчину при зазначеній температурі — 3 доби), і відразу додають 20 мл розчину 10 % (м/об) *натрію карбонату Р*.

**Теобромін.** 1138800. [83-67-0]. Див. статтю *Теобромін*.

**$\alpha$ -Терпінен.**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136.2). 1140300. [99-86-5]. 1-Ізопропіл-4-метилциклогекса-1,3-дієн.

Прозора, майже безбарвна рідина.

$d_4^{20}$ : близько 0.837.

$n_D^{20}$ : близько 1.478.

Температура кипіння: близько 174 °С.

$\alpha$ -Терпінен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Чайного дерева олія*.

Вміст: не менше 95 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Терпінолен.**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136.2). 1140400. [586-62-9]. *p*-Мента-1,4(8)-дієн. 4-Ізопропіліден-1-метилциклогексен.

Прозора, майже безбарвна рідина.

$d_4^{20}$ : близько 0.863.

$n_D^{20}$ : близько 1.488.

Температура кипіння: близько 184 °С.

Терпінолен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Чайного дерева олія*.

Вміст: не менше 90 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**Триолеїн.**  $C_{17}H_{104}O_6$ . (М.м. 885.4). 1168200. [122-32-7]. Пропан-1,2,3-триїл-трис[(9*Z*)-октадек-9-еноат]. *sn*-Гліцерилтриолеат. Олеїлтригліцерид.

Вміст: не менше 99.0 %.

**ТШХ пластинка із шаром силікагелю октадецилсилільного  $F_{254}$ .** 1146600.

Підкладка зі скла, металу або пластика, покрита шаром силікагелю октадецилсилільного. Містить флуоресцентний індикатор із максимальною інтенсивністю поглинання в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

***o*-Фенілгліцин.**  $C_8H_9NO_2$ . (М.м. 151.2). 1144500. [875-74-1]. (2*R*)-2-Аміно-2-фенілоцтова кислота.

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

Містить не менше 99 %  $C_8H_9NO_2$ .

**$\alpha$ -Феландрен.**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136.2). 1130400. [4221-98-1]. (R)-Ізопопіл-2-метил-циклогекса-1,3-дієн. (-)-p-Мента-1,5-дієн.

$d_{20}^{20}$ : близько 0.839.

$n_D^{20}$ : близько 1.471.

$[\alpha]_D^{20}$ : близько  $-217^\circ$ .

Температура кипіння: від  $171^\circ\text{C}$  до  $174^\circ\text{C}$ .

$\alpha$ -Феландрен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Евкалиптова олія*, використовуючи  $\alpha$ -феландрен як випробовуваний розчин.

Площа основного піка має бути не менше 98.0 % суми площ усіх піків.

**Фумарова кислота.**  $C_4H_4O_4$ . (М.м. 116.1). 1153200. [110-17-8]. (E)-Бутендіонова кислота.

Кристали білого кольору. Мало розчинна у воді, розчинна в 96 % спирті, мало розчинна в ацетоні.

Температура плавлення: близько  $300^\circ\text{C}$ .

**Хамазулен.**  $C_{14}H_{16}$ . (М.м. 184.3). 1148000. [529-05-5]. 7-Етил-1,4-диметилазулен.

Рідина синього кольору. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті, змішується із жирними оліями, ефірними оліями та вазеліновим маслом, розчинний зі знебарвленням у кислоті фосфорній (85 % м/м) і кислоті сірчаній (50 % об/об).

*Прозорість розчину.* 50 мг розчиняють у 2.5 мл гексану Р. Синій розчин має бути прозорим у тонкому шарі, що утворюється при нахиленні пробірки.

*Хамазулен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.*

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Ромашкова олія*, використовуючи розчин 4 г/л циклогексану Р.

Вміст: не менше 95.0 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

**$\beta$ -Циклодекстрин модифікований для хіральної хроматографії.** 1154600.

30 % 2,3 ді-О-етил-6-О-трет-бутилдиметилсиліл- $\beta$ -циклодекстрин, що розчинений у полі(диметил)(85) (дифеніл)(15)силоксані Р.

**p-Цимен.**  $C_{10}H_{14}$ . (М.м. 134.2). 1113400. [99-87-6]. 1-Ізопропіл-4-метилбензол.

Безбарвна рідина. Практично не розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

$d_{20}^{20}$ : близько 0.858.

$n_D^{20}$ : близько 1.4895.

Температура кипіння: від  $175^\circ\text{C}$  до  $178^\circ\text{C}$ .

*p-Цимен, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.*

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *М'яти перцевої олія*.

*Випробовуваний розчин.* Випробовувана субстанція.

Площа основного піка має бути не менше 96.0 % суми площ усіх піків.

**Цинамілацетат.**  $C_{11}H_{12}O_2$ . (М.м. 176.2). 1124700. [103-54-8]. 3-Фенілпроп-2-ен-1-іл ацетат.

$n_D^{20}$ : близько 1.542.

Температура кипіння: близько  $262^\circ\text{C}$ .

Цинамілацетат, використовуваний у газовій хроматографії, має витримувати таке додаткове випробування.

*Кількісне визначення.* Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), як зазначено у статті *Кориці китайської олія*.

Вміст: не менше 99.0 %. Для розрахунку використовують метод внутрішньої нормалізації.

### 4.1.3. БУФЕРНІ РОЗЧИНИ

#### 0.1 М фосфатний буферний розчин рН 3.0. 4011500.

12.0 г натрію дигідрофосфату безводного Р розчиняють у воді Р. Встановлюють рН (2.2.3) за допомогою кислоти фосфорної розведеної Р1 і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл.

#### Фосфатний буферний розчин рН 6.5. 4012800

2.75 г натрію дигідрофосфату Р і 4.5 г натрію хлориду Р розчиняють у 500 мл води Р. Встановлюють рН (2.2.3) за допомогою фосфатного буферного розчину рН 8.5 Р.

#### Фосфатний буферний розчин рН 8.5. 4013300

3.5 г дикалію гідрофосфату Р і 4.5 г натрію хлориду Р розчиняють у 500 мл води Р. Встановлюють рН (2.2.3) за допомогою суміші рівних об'ємів фосфорної кислоти розведеної Р і води Р.

## 4.2. РЕАКТИВИ, ТИТРОВАНІ РОЗЧИНИ ДЛЯ ОБ'ЄМНОГО АНАЛІЗУ

### 4.2.2. ТИТРОВАНІ РОЗЧИНИ

#### 2 М розчин калію гідроксиду спиртовий. 1070301.

12 г калію гідроксиду Р розчиняють у 10 мл води Р і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до 100 мл.

## 4.1. РЕАКТИВИ, ЕТАЛОННІ РОЗЧИНИ, БУФЕРНІ РОЗЧИНИ

### 4.1.1. РЕАКТИВИ

**Еозин Н.** Еозин натрію водорозчинний.  $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$  (*М.м.* 691.9) і  $C_{20}H_8Br_2Na_2O_5$ . (*М.м.* 534.1). Суміш динатрієвих солей тетрабромфлуоресцеїну та дибромфлуоресцеїну.

Порошок червоного або червоно-коричневого кольору. Легко розчинний у воді.

# **ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ**

# 1. ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

## 1.1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Положення статті «Загальні зауваження» поширюються на всі загальні статті, монографії та інші матеріали Державної Фармакопеї України.

У матеріалах Державної Фармакопеї України слово «Фармакопея» без уточнень означає Державну Фармакопею України. Поряд із цим може також використовуватися офіційне скорочення ДФУ.

Посилання в матеріалах Фармакопеї на якусь статтю і/або її розділ означає, що продукт відповідає вимогам цієї статті. Назва статті, на яку дається посилання, і/або її номер звичайно виділені курсивом.

Готовий лікарський засіб має відповідати вимогам Фармакопеї протягом його терміну придатності. ▽ Для відкритих або проколотих контейнерів компетентним уповноваженим органом може встановлюватися особливий термін придатності і/або вказівки із використання. ▲ Будь-який інший продукт (субстанція, допоміжна речовина тощо) має відповідати вимогам Фармакопеї протягом всього періоду його використання. Термін придатності та дата, з якої він має відраховуватись, погоджується компетентним уповноваженим органом на підставі експериментальних досліджень зі стабільності даного готового лікарського засобу.

Вимоги монографії є обов'язковими, якщо немає спеціальних застережень у статті «Загальні зауваження» або в даній монографії. Загальні статті стають обов'язковими, коли на них наводиться посилання в тій або іншій монографії або загальній статті, якщо тільки не зроблено спеціального застереження, що посилання наводиться винятково як інформація або рекомендація.

Діючі речовини (субстанції), допоміжні речовини, готові лікарські засоби та інші продукти, що описуються в монографіях Фармакопеї, призначені для використання людиною та у ветеринарії (якщо немає інших зазначень).

Якщо продукт не відповідає усім без винятку вимогам монографії Фармакопеї, він не є виробом фармакопейної якості. Це не означає, що для підтвердження відповідності виробу вимогам Фармакопеї виробник має перед випуском продукту провести всі випробування, згадані в монографії. Деякі дані можуть бути взяті виробником, наприклад, із валідаційних випробувань у поєднанні з результатами контролю процесу виробництва даного продукту. Такий підхід, якщо компетентні уповноважені органи вважають його обґрунтованим, не суперечить вимогам відповідності вимогам Фармакопеї.

Випробування та методи кількісного визначення, наведені у Фармакопеї, офіційними методиками,

проте за узгодженням із компетентними уповноваженими органами можуть використовуватися й інші методики, за умови того, що ці методики дають результати, які відповідають фармакопейним методикам. У разі сумнівів або розбіжностей вирішальною є фармакопейна методика.

Субстанції, допоміжні речовини та інші продукти, на які поширюються вимоги Фармакопеї, можуть використовуватися в різних цілях (наприклад, для одержання парентеральних лікарських засобів або таблетованих лікарських форм тощо). Коли щодо цього немає зазначень у відповідній окремій монографії, її вимоги поширюються на продукт незалежно від цілей його застосування. У деяких випадках, зокрема у випадку допоміжних речовин, монографія може бути доповнена переліком характеристик, важливих для використання даної речовини; цей перелік додається як інформація та рекомендації. Для інформації можуть також бути наведені методики контролю однієї або декількох таких характеристик.

▽ Системи якості. Стандарти якості, представлені у монографіях, є дійсними, тільки за умови, що об'єкти даних монографій виробляються на основі відповідної системи якості.

**Загальні монографії та загальні статті на лікарські форми.** Субстанції та лікарські засоби, описані в окремих монографіях, мають також відповідати відповідним загальним монографіям та загальним статтям на лікарські форми. Перехресні посилання на відповідні загальні статті та загальні монографії звичайно не надаються в окремих статтях.

Розділ «Визначення» у загальних монографіях та загальних статтях на лікарські форми поширюється на всі субстанції і лікарські засоби, за винятком визначених у вступній частині обмежень, наприклад, для субстанцій та лікарських засобів, які є предметом фармакопейної монографії. ▲

Загальна стаття на ту чи іншу лікарську форму поширюється на всі лікарські засоби, виготовлені у вигляді цієї лікарської форми. Для конкретного лікарського засобу вимоги відповідної загальної статті не обов'язково є вичерпними і можуть бути доповнені компетентним уповноваженим органом.

▽ Загальні монографії й окремі монографії є взаємодоповнюючими. Якщо положення загальної монографії не застосовне до конкретного продукту, це має бути однозначно зазначено в окремій монографії.

**Валідація фармакопейних методик.** Методики випробувань, представлені у монографіях і загальних статтях, валідовані відповідно до прийнятої наукової практики і наявних рекомендацій з аналітичної валідації. Якщо немає інших зазначень у монографії або загальній статті Фармакопеї, методики випробувань, представлені у даних статтях, не потребують валідації. ▲

**Прийнята термінологія.** Термін «компетентний уповноважений орган» означає національний, надна-

іональний або міжнародний орган (організацію), уповноважений приймати рішення з відповідних питань. Це може бути, наприклад, національний фармакопейний орган, інстанція, що ліцензує, або офіційна контрольна лабораторія.

Словосполучення «якщо немає інших зазначень в окремій статті»<sup>1</sup> означає, що вимоги загальної статті мають бути виконані, якщо тільки компетентний уповноважений орган не вніс у ці вимоги зміни, що вказується в окремій статті.

У деяких загальних статтях і монографіях Фармакопеї при описанні реактиву, мікроорганізму, методики тощо використовується термін «підхожий». Якщо при цьому критерії їхньої придатності не сформульовані, то придатність конкретних реактивів, методик тощо, використовуваних в АНД, має бути обґрунтована для компетентного уповноваженого органу.

▼ **Взаємозамінні методи.** У деяких загальних розділах зазначається, що текст, який розглядається, є гармонізованим з відповідним текстом Фармакопеї Японії та/або Фармакопеї США і що ці тексти є взаємозамінними. Це означає: якщо субстанція або лікарський засіб відповідають вимогам взаємозамінного методу однієї з цих фармакопей, то вони відповідають вимогам ДФУ. У разі сумнівів або розбіжностей вирішальною є методика ДФУ.

**Посилання на регуляторні документи.** Монографії та загальні статті можуть містити посилання на документи, видані уповноваженими органами, наприклад на Примітки до Настанов і Директиви Європейського Союзу. Ці посилання призначені для інформування користувачів Фармакопеї. Наявність такого посилання не змінює статус документів, на які дається посилання; ці документи можуть бути обов'язковими або можуть носити рекомендаційний характер. ▲

## 1.2. ІНШІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ НА ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ Й МОНОГРАФІЇ<sup>1</sup>

**Кількість речовини.** При описанні кількісного визначення або випробування з чисельно заданими межами кількість речовини, необхідна для проведення випробування, зазначена приблизно. Насправді вона може відхилитися в межах  $\pm 10\%$  від зазначеної кількості. Необхідно взяти точну наважку аналізованої речовини (або відміряти її будь-яким іншим способом) і всі обчислення робити для цієї точної кількості речовини. Якщо межі випробування задані не чисельно, а визначаються шляхом порівняння зі стандартом за тих самих умов, для випробування беруть точно зазначе-

ну кількість речовини. Реактиви завжди беруть у точно зазначених кількостях.

Якщо значення маси наважок або об'ємів не використовують для подальших розрахунків, то точність їхнього взяття (відмірювання, відважування) має погоджуватися із зазначеною в статті точністю. Точність зважування має бути  $\pm 5$  одиниць після останньої зазначеної цифри; наприклад, наважку 0.25 г слід розуміти як таку, що лежить в інтервалі від 0.245 г до 0.255 г. Об'єми відміряють у такий спосіб. Якщо після десяткової точки стоїть 0 або число, що закінчується 0 (наприклад, 10.0 мл або 0.50 мл), необхідний об'єм відміряють за допомогою піпетки, мірної колби або бюретки. В інших випадках можна використовувати градуйований мірний циліндр або градуйовану піпетку. Мікролітри відміряють за допомогою мікропіпетки або мікрошприца. Необхідно, проте, відзначити, що в деяких випадках точність, із якою зазначають кількість речовини, не відповідає числу значущих цифр при зазначенні конкретної чисельної межі. Зважування і вимірювання здійснюють у цьому разі з більш високою точністю.

**Обладнання й аналітичні операції.** Скляний мірний посуд має відповідати вимогам Класу А Міжнародних стандартів, випущених Міжнародною організацією із стандартизації (ISO).

Аналітичні операції, якщо немає інших зазначень, здійснюють при температурі від 15 °С до 25 °С.

Порівняльні випробування, якщо немає інших зазначень, проводять із використанням однакових пробірок із безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном і внутрішнім діаметром 16 мм. ▼ Однак, у випробуванні можуть бути використані пробірки більшого внутрішнього діаметру (2.1.5). ▲

Порівнюють однакові об'єми рідин на білому (або, якщо необхідно, на чорному) фоні. Випробування проводять у розсіяному світлі.

Якщо для проведення випробування або кількісного визначення необхідно використовувати розчинник із розчиненим у ньому індикатором і при цьому не передбачено контрольного досліду, то цей розчинник попередньо нейтралізують за цим індикатором.

**Водяна баня.** Якщо немає інших зазначень, то мається на увазі баня з киплячою водою. Можна використовувати й інші способи, якщо вони гарантовано забезпечують температуру, близьку, але не переважаючи 100 °С (або іншу зазначену температуру).

**Висушування і прожарювання до постійної маси.** Результати двох послідовних зважувань мають відрізнитися не більш як на 0.5 мг; інтервал часу між двома зважуваннями визначається властивостями й кількістю висушеного/прожарюваного залишку.

<sup>1</sup> Під окремою статтею мають на увазі монографію на субстанцію Фармакопеї або аналітичний нормативний документ (АНД), затверджений компетентним уповноваженим органом.



У тих випадках, коли потрібне висушування «в ексикаторі» або «у вакуумі», воно здійснюється відповідно до умов, описаних у 2.2.32. «Втрата в масі при висушуванні».

## РЕАКТИВИ

Надійність результатів, одержуваних за допомогою описаних у Фармакопеї аналітичних операцій, залежить, зокрема, від якості використовуваних реактивів. Реактиви описані в загальній статті 4. «Реактиви». Передбачуваний ступінь чистоти — не нижче ч.д.а (analytical grade). Для деяких реактивів опис включає випробування для визначення придатності.

## РОЗЧИННИКИ

Якщо для розчинів не зазначений розчинник, то маються на увазі водні розчини.

Для проведення описаних у Фармакопеї аналітичних операцій і для приготування реактивів використовують воду, яка відповідає вимогам окремої статті «Вода очищена». ▽ При цьому, для багатьох цілей випробування на бактеріальні ендотоксини (Вода очищена «in bulk») та мікробіологічну чистоту (Вода очищена в контейнерах) є недоречними. ▲ Термін «вода дистильована» означає «вода очищена», отримана шляхом дистиляції.

Термін «етанол» без уточнень означає абсолютний спирт. Термін «96 % спирт» без уточнень означає етиловий спирт, який містить приблизно 96 об'ємних відсотків етанолу. Інші ступені розведення позначаються терміном «спирт» із вказівкою вмісту етанолу в об'ємних відсотках.

## СПОСОБИ ВИРАЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ

Залежно від контексту вираз «%» може мати одне з двох значень:

- масовий відсоток (м/м) — число грамів речовини у 100 грамах кінцевого продукту;
- об'ємний відсоток (об/об) — число мілілітрів речовини у 100 мілілітрах кінцевого продукту.

Позначення «ppm» (частин на мільйон) передбачає масове співвідношення.

## ТЕМПЕРАТУРА

Крім конкретної вказівки температури, використовуються також такі терміни.

Глибоке охолодження	нижче	—15 °C
У холодильнику	від 2 °C	до 8 °C
У холодному чи прохолодному місці	від 8 °C	до 15 °C
При кімнатній температурі	від 15 °C	до 25 °C

## 1.3. ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ

### КОНТЕЙНЕРИ

Матеріали, використовувані для контейнерів, описані в загальній статті 3.1. Для матеріалів, використовуваних для виробництва контейнерів, особливо для полімерних матеріалів, наводять загальні назви, кожна з яких охоплює ряд матеріалів, що відрізняються як властивостями основного компонента, так і використовуваними добавками. Випробування та межі нормування залежать від конкретного складу матеріалу й таким чином застосовні тільки за умови, що матеріал відповідає вступній частині до його специфікації. За узгодженням із компетентним уповноваженим органом можуть використовуватися матеріали інших складів, а також випробування для них.

Специфікації на контейнери, включені в статтю 3.2, розроблялися для всіх контейнерів зазначеної категорії. Проте, з огляду на велику різноманітність існуючих контейнерів і можливість появи нових контейнерів, публікація специфікації не виключає можливості використання контейнерів, що відповідають іншій специфікації, якщо це обгрунтовано та узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

У статтях Фармакопеї можуть даватися посилання на визначення і специфікації контейнерів, що наведені в статті 3.2. «Контейнери». У розділах «Визначення», «Виробництво» загальних статей на лікарські форми може міститися вимога щодо використання певного типу контейнера. У розділі «Зберігання» деяких статей може вказуватися тип рекомендованого контейнера.

## 1.4. МОНОГРАФІЇ

### НАЗВИ

Крім назв українською мовою, наводиться також латинська назва.

■

### ВІДНОСНІ АТОМНІ Й МОЛЕКУЛЯРНІ МАСИ

Відносна атомна маса (А.м.) або відносна молекулярна маса (М.м.) зазначаються, коли це необхідно, на початку монографії. Відносну атомну та молекулярну масу й графічну формулу наводять як інформаційний матеріал.

### РЕЕСТРАЦІЙНИЙ НОМЕР CAS (CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE)

Реєстраційний номер CAS, якщо це можливо, включають до монографії для інформації. CAS Registry

## 1. Загальні зауваження

Numberg - зареєстрований торговий знак Американського хімічного товариства. ▲

### ВСТУПНА ЧАСТИНА МОНОГРАФІЙ

У вступній частині, що йде після назви монографії, наводиться офіційне визначення субстанції, готового лікарського засобу або іншого продукту, що є предметом монографії.

**Межі вмісту.** Якщо зазначені границі вмісту, то це межі, одержані з використанням методу, зазначеного в розділі «Кількісне визначення».

**Лікарські засоби рослинного походження.** У монографіях на лікарські засоби рослинного походження вступна частина включає зазначення предмета монографії. Це може бути, наприклад, рослинна сировина у вихідному вигляді або рослинна сировина, подрібнена на порошок. Якщо монографія поширюється на декілька варіантів, наприклад, на обидва з зазначених, то про це попереджують у вступній частині.

### ВИРОБНИЦТВО

Інформація в розділі «Виробництво» має привертати увагу до деяких важливих аспектів процесу виробництва і не обов'язково є вичерпною. ▼ Вони є обов'язковими для виробників, якщо немає інших зазначень. ▲ Вони можуть стосуватися, наприклад, джерела матеріалів, процесу виробництва, його валідації й контролю в процесі виробництва, до постадійного контролю, а також випробувань, які виробник має проводити перед випуском для кожної серії продукту або для окремих серій. Ці положення не обов'язково можуть бути підтверджені незалежним аналітиком за допомогою аналізу кінцевого продукту. Компетентним уповноваженим органом може бути встановлено, що наведені в даному розділі інструкції були виконані. Такий висновок може бути зроблений на підставі перевірки одержаних від виробника даних, або при інспектуванні виробництва чи при випробуванні відповідних зразків.

Відсутність розділу «Виробництво» не означає, що аспекти процесу виробництва, відзначені вище, не потребують уваги.

■

▼ **Вибір штаму вакцини. Вибір складу вакцини.** Розділ «Виробництво» монографії може визначати характеристики штаму вакцини або складу вакцини. Якщо немає інших зазначень, методи випробувань, надані для підтвердження цих характеристик, наводять для інформації, як приклади підходящих методів. Незважаючи на метод, зазначений у монографії, можуть бути використані інші методи випробувань без валідації, за умови їх затвердження компетентним уповноваженим органом. ▲

### ВЛАСТИВОСТІ

Інформація, наведена в цьому розділі, має рекомендаційний характер.

**Розчинність.** Для зазначення розчинності в даному підрозділі використовуються описові терміни, які в температурному інтервалі від 15 °С до 25 °С мають зміст, зазначений у Табл. 1.4.-1.

Таблиця 1.4.-1

Термін	Приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини		
Дуже легко розчинний	до	1	
Легко розчинний	більше	1	до 10
Розчинний	«	10	до 30
Помірно розчинний	«	30	до 100
Мало розчинний	«	100	до 1000
Дуже мало розчинний	«	1000	до 10 000
Практично не розчинний	«	10 000	
Частково розчинний	Термін використовується для характеристики сумішей, які містять розчинні та не розчинні компоненти		
Зміщується з...	Термін використовується для характеристики рідин, що змішуються із зазначеним розчинником у будь-яких співвідношеннях		

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

▼ **Область застосування.** ▲ Наведені в цьому розділі випробування не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем достовірності того, що продукт відповідає інформації, поданій на етикетці.

▼ **Перша та друга ідентифікації.** ▲ У деяких монографіях є підрозділи «Перша ідентифікація» та «Друга ідентифікація». ▼ Випробування підрозділу «Перша ідентифікація» можуть використовуватися для ідентифікації в усіх випадках. Випробування підрозділу «Друга ідентифікація» можуть використовуватися для ідентифікації ▲, якщо є гарантія того, що дана серія субстанції ▼ або готового лікарського засобу ▲ була раніше сертифікована на відповідність усім вимогам монографії.

▼ **Лікарська рослинна сировина, здрібнена на порошок.** Монографії на лікарську рослинну сировину можуть містити схематичне зображення здрібненої сировини. Ці рисунки доповнюють опис, наведений у відповідному випробуванні розділу «Ідентифікація». ▲

### ВИПРОБУВАННЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Область застосування.** Ці вимоги не розраховані на охоплення всіх можливих домішок. Зокрема, із того,

що домішка не визначається за допомогою описаних випробувань, не слід робити висновок, що вона допустима, якщо здоровий глузд і належна фармацевтична практика не допускають її наявності. Див. також нижче в розділі «Домішки».

**Розрахунки.** Якщо при проведенні обчислень потрібний перерахунок на суху або безводну речовину чи домовлена якась інша умова, то втрату в масі при висушуванні, вміст води або інший показник визначають за допомогою методу, описаного в монографії. ▽ В дужках після результату вказують «висушена речовина» або «безводна речовина» тощо. ▲

**Межі.** Зазначувані межі ґрунтуються на результатах, одержаних у рамках звичайної аналітичної практики; у них вже враховано звичайні аналітичні похибки, допустимі відхилення при виробництві і приготуванні, а також погіршення якості в процесі зберігання в межах, які вважаються прийнятними. При визначенні відповідності продукту вимогам монографії до зазначених меж не мають додаватися будь-які додаткові допуски.

Результат, одержаний у випробуванні, округляють до зазначеної у межі кількості значущих цифр (якщо немає інших зазначень). При цьому останню цифру збільшують на одиницю, якщо цифра, яку відкидають при округленні, більша або дорівнює п'яти. Якщо цифра, яку відкидають при округленні, менша п'яти, останню цифру лишають незмінною.

**Зазначення і допустима межа домішок.** ▽ У порівняльних випробуваннях ▲ приблизний допустимий вміст домішки або суми домішок може бути зазначений у дужках тільки для інформації. Якщо для даної домішки не передбачене використання стандартного зразка, її вміст може бути виражений виходячи з номінальної концентрації речовини, використовуваної для приготування зазначеного в монографії розчину порівняння (якщо немає інших зазначень).

**Лікарські засоби рослинного походження.** Для лікарського засобу рослинного походження сульфатна зола, загальна зола, розчинні у воді сторонні речовини, розчинні в спирті сторонні речовини, вміст води, вміст ефірних олій та вміст діючих речовин обчислюють у розрахунку на лікарський засіб, який не було спеціально висушено (якщо немає інших зазначень у монографії).

**Еквіваленти.** У тих випадках, коли наводиться еквівалент, він дається з такою кількістю значущих цифр, яка потрібна в даній монографії.

▽ **Живильні середовища.** Живильні середовища, описані в монографіях та загальних статтях, є достатніми для призначеної мети. Однак, компоненти середовищ, особливо біологічного походження, мають змінну якість, і для одержання живильних середовищ з оптимальними характеристиками може бути необхідним коректування концентрації деяких компонентів, особливо:

- пептонів і м'ясних або дріжджових екстрактів, враховуючи їх живильні властивості;
- буферних речовин;
- жовчних солей, жовчних екстрактів, дезоксихолатів та барвників, у залежності від їх селективних властивостей;
- антибіотиків, враховуючи їх активність. ▲

## ЗБЕРІГАННЯ

Інформація і рекомендації, наведені в розділі «Зберігання», не є вичерпними фармакопейними вимогами, і компетентні уповноважені органи можуть зазначити конкретні умови зберігання, обов'язкові для виконання.

Описані у Фармакопеї продукти слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладу. Якщо рекомендуються особливі умови зберігання, включаючи тип контейнера ▽ (див. розділ 1.3. *Загальні статті*) ▲ і температурні межі, ці рекомендації наводяться в монографії.

Нижче роз'яснюються вирази, використовувані в монографіях у розділі «Зберігання».

▽ *«У повітронепроникному контейнері».* Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері (3.2). ▲ При розкриванні контейнера у вологій атмосфері необхідно виявляти обережність. Якщо необхідно низький вміст вологи в контейнері можна підтримувати за допомогою осушувальних речовин, за умови, що їхній прямий контакт із продуктом буде виключений.

▽ *«У захищеному від світла місці».* Одне з трьох: або контейнер має бути виготовлений із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічні перетворення; або контейнер має бути вміщений у зовнішній контейнер, що забезпечує такий захист; або лікарська речовина має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

## МАРКУВАННЯ

Маркування є предметом національних і наднаціональних законодавств, а також міжнародних угод. Таким чином, інформація в підрозділі «Маркування» не претендує на повноту. Вона орієнтована насамперед на фармакопейні цілі, і обов'язковими є лише положення, необхідні для підтвердження відповідності продукту статті. Вся 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.

## ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

Описувані в статтях Фармакопеї продукти і реактиви можуть виявитися небезпечними для здоров'я, якщо

не вживати необхідних заходів. В усіх випадках слід дотримуватися принципів належної практики для лабораторій з контролю якості, а також відповідних положень техніки безпеки. У деякі статті включені спеціальні зазначення про необхідні запобіжні заходи. Але відсутність таких зазначень не слід трактувати як відсутність будь-якого ризику.

### ДОМІШКИ

У монографії може бути наведений перелік усіх відомих і потенційних домішок, для яких показано, що вони контролюються випробуваннями. ▼ Див. також 5.10. «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування». Домішки помічають літерою або літерами в алфавітному порядку. Якщо літера відсутня, домішка, позначена цією літерою, була вилучена зі списку у процесі розробки або перегляду монографії, що передувало публікації. ▲

### ▼ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Монографії на допоміжні речовини можуть мати розділ «Характеристики, що пов'язані з функціональним призначенням». Наведені характеристики, методи випробувань і допуски не є офіційними вимогами; але вони важливі при використанні допоміжної речовини та наведені для інформації. (див. 1.1. «Загальні положення»). ▲

### СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ, СТАНДАРТНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЕТАЛОННІ СПЕКТРИ

Деякі монографії передбачають використання стандартних зразків, стандартних препаратів або еталонних спектрів. Вони розроблені з урахуванням їхнього призначення, і їх слід використовувати так, як встановлює Фармакопея. За інших обставин вони можуть виявитися непридатними.

Стандартні зразки, стандартні препарати та еталонні спектри уводяться в дію уповноваженим фармакопейним органом. Повний перелік може бути одержаний у зазначеній організації. Ці стандартні матеріали є офіційними у разі арбітражу.

Робочі стандартні зразки можуть використовуватися для проведення поточних аналізів за умови, що вони відкалібровані за Фармакопейними стандартними зразками (ФСЗ).

Уся інформація, необхідна для правильного використання стандартного зразка або стандартного препарату, наводиться на упаковці або у вкладиші, або в супровідній документації. Якщо не зазначено жодних умов висушування, стандарт треба використовувати в такому вигляді, у якому він одержаний. Ні сертифікат

аналізу, ні будь-яка інша додаткова інформація не надається. Не вказується також дата «Придатний до...»: гарантується стабільність препарату в момент відправлення. ■ Стабільність вмісту розкритого контейнера не гарантується.

**Хімічні стандартні зразки.** Абревіатура ФСЗ означає хімічні стандартні зразки, установлені Фармакопеєю. Деякі хімічні стандартні речовини використовуються для мікробіологічного кількісного визначення антибіотиків. У цьому разі їхня активність виражається в Міжнародних Одиницях (МО), та встановлюється таким же чином, як для біологічних стандартних препаратів, і зазначається на упаковці або в супровідному документі.

**Біологічні стандартні препарати.** Більшість згадуваних у Фармакопеї біологічних стандартних препаратів — це відповідні Міжнародні стандарти і стандартні препарати, установлені Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ). Оскільки вони, як правило, доступні в обмежених кількостях, Фармакопея встановила в тих випадках, коли це доцільно, свої біологічні стандартні препарати (БСП). Їхня активність виражена, коли це можливо, у МО.

**Еталонні спектри.** Еталонний спектр супроводжується інформацією про умови приготування випробовуваного зразка і запису спектра.

## 1.5. СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ

<i>A</i>	Оптична густина	Ig/100 доз	Найменша кількість токсину, що в умовах випробовування при змішуванні з 0.01 МО антитоксину, при внутрішньошкірному введенні викликає в місці введення реакцію у експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження
$A_{1\%}^{1\%}$	Питомий показник поглинання	Lp/10 доз	Найменша кількість токсину, що в умовах випробовування при змішуванні з 0.1 МО антитоксину та застосуванні певним способом, викликає параліч у експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження
А.м.	Відносна атомна маса	Lo/10 доз	Найбільша кількість токсину, що в умовах випробовування при змішуванні з 0.1 МО антитоксину та застосуванні певним способом, не викликає симптомів токсичності у експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження
$[\alpha]_D^{20}$	Питоме оптичне обертання	Lf доза	Кількість токсину або анатоксину, що випадає в осад за найменшу кількість часу при взаємодії з 1 МО антитоксину
БСП	Біологічний стандартний препарат	CCID <sub>50</sub>	Статистично визначена кількість вірусу, що може інфікувати 50 % клітинної культури, до якої її додали
ФСЗ	Фармакопейний стандартний зразок	EID <sub>50</sub>	Статистично визначена кількість вірусу, що може інфікувати 50 % фертильних яєць, які ним інокульовані
$d_{20}^{20}$	Відносна густина	ID <sub>50</sub>	Статистично визначена кількість вірусу, що може інфікувати 50 % тварин, які ним інокульовані
МО	Міжнародні одиниці	PD <sub>50</sub>	Статистично визначена доза вакцини, що в умовах випробовування може захистити 50 % тварин від впливу провокуючої дози мікроорганізмів або токсинів, до яких вона активна
$\lambda$	Довжина хвилі	ED <sub>50</sub>	Статистично визначена доза вакцини, що в умовах випробовування може викликати утворення специфічних антитіл у 50 % тварин для релевантних вакцинних антигенів
М	Молярність	PFU	Пустулоутворююче число або бляшкоутворююче число
М.м.	Відносна молекулярна маса	SPF	Вільні від специфічних патогенних агентів▲
$n_D^{20}$	Показник заломлення		
ЄФО	Європейська фармакопейна одиниця		
ppm	Одна частина на мільйон частин		
<i>P</i>	Речовина або розчин, зазначені в статті 4. «Реактиви»		
<i>R<sub>f</sub></i>	Використовується в хроматографії для позначення відношення відстані, пройденої речовиною, до відстані, пройденої фронтом розчинника		
<i>R<sub>st</sub></i>	Використовується в хроматографії для позначення відношення відстані, пройденої речовиною, до відстані, пройденої стандартним зразком		
<i>PO</i>	Вихідні стандартні речовини для установки титру титрованих розчинів в об'ємному аналізі (4.2.1)		
<b>▼ Скорочення, що використовуються в окремих статтях на імуноглобуліни, імуносироватки та вакцини</b>			
LD <sub>50</sub>	Застосована певним способом статистично розрахована кількість речовини, що може викликати загибель 50 % експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження.		
MLD	Мінімальна летальна доза		
L+/10 доз	Найменша кількість токсину, що в умовах випробовування при змішуванні з 0.1 МО антитоксину та застосуванні певним способом, викликає загибель експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження		
L+доза	Найменша кількість токсину, що в умовах випробовування при змішуванні з 1 МО антитоксину та застосуванні певним способом, викликає загибель експериментальних тварин протягом певного терміну спостереження		
		<b>Колекції мікроорганізмів</b>	
		ATCC	Американська колекція типових культур American Type Culture Collection 10801 University Boulevard Manassas, Virginia 20110-2209, USA
		C.I.P.	Колекція бактерій Пастерівського інституту ■ Collection de Bacteries l'Institute Pasteur ■ ▼ B.P.52, 25 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, France▲

## 1. Загальні зауваження

▼IMI▲    ▼ Міжнародний мікологічний інститут  
International Mycological Institute  
Bakeham Lane  
Surrey TW20 9TY, Great Britain▲

S.S.I.    Державний інститут сироваток  
Statens Serum Institut  
80 Artager Boulevard, Copenhagen,  
Denmark

I.P.    ▼ Національна колекція культур мікроорганізмів Пастеровського інституту▲  
Collection Nationale de Culture de  
Microorganismes (C.N.C.M)  
Institut Pasteur  
25, rue du Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15, France

NCIMB    Національна колекція промислових і морських бактерій  
National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd  
23 St Machar Drive  
Aberdeen AB2 1RY, Great Britain

NCPF    Національна колекція патогенних грибів  
National Collection of Pathogenic Fungi  
London School of Hygiene and Tropical Medicine  
Keppel Street  
London WC1E 7HT, Great Britain

NCTC    Національна колекція типових культур  
National Collection of Type Cultures  
Central Public Health Laboratory  
Colindale Avenue London NW9 5HT,  
Great Britain

NCYC    Національна колекція дріжджових культур  
National Collection of Yeast Cultures  
AFRC Food Research Institute  
Colney Lane  
Norwich NR4 7UA, Great Britain

## 1.6. ОДИНИЦІ МІЖНАРОДНОЇ СИСТЕМИ (СІ), ВИКОРИСТОВУВАНІ У ФАРМАКОПЕЇ, І ЇХНЯ ВІДПОВІДНІСТЬ ІНШИМ ОДИНИЦЯМ

### МІЖНАРОДНА СИСТЕМА ОДИНИЦЬ (СІ)

Міжнародна система одиниць складається з трьох класів одиниць величин, а саме: основні одиниці, похідні одиниці і допоміжні одиниці. Основні одиниці і їхні визначення наведені в Табл. 1.6.-1.

Величини, що входять у систему, але визначаються через основні розміри цієї системи, називаються похідними величинами системи. Деякі з таких похідних величин мають свої назви й символи. Одиниці таких величин, використовуваних Фармакопеею, наведені в Табл. 1.6.-2.

Деякі важливі і широко використовувані одиниці, що не входять у СІ, наведені в Табл. 1.6.-3.

Множні префікси для утворення десяткових часткових і кратних одиниць наведені в Табл. 1.6.-4.

Таблиця 1.6.-1.

Основні одиниці СІ

Величина		Одиниця		Визначення
Найменування	Символ	Найменування	Символ	
Довжина	<i>l</i>	метр	м	Один метр являє собою довжину шляху, який проходить світло у вакуумі за 1/299 792 458 частину секунди.
Маса	<i>m</i>	кілограм	кг	Один кілограм дорівнює масі міжнародного еталона - кілограм.
Час	<i>t</i>	секунда	с	Одна секунда являє собою сумарну тривалість 9 192 631 770 періодів випромінювання, які відповідають переходу між двома надтонкими рівнями основного стану атома цезію-133.
Сила електричного струму	<i>I</i>	ампер	А	Один ампер являє собою такий постійний струм, який, проходячи по двох точно паралельних провідниках нескінченної довжини та нехтовно малого кругового перерізу, розташованих на відстані одного метра у вакуумі, спричиняє між цими провідниками силу взаємодії, яка дорівнює $2 \cdot 10^{-7}$ ньютон на 1 метр довжини.
Абсолютна температура	<i>T</i>	кельвін	К	Один кельвін являє собою 1/273.16 частину від абсолютної температури потрійної точки води.
Кількість речовини	<i>n</i>	моль	М	Один моль являє собою кількість речовини, яка містить таку саму кількість найпростіших частинок, яка міститься у 0.012 кілограма вуглецю-12 <sup>(*)</sup> .
Сила світла	<i>I<sub>v</sub></i>	кандела	кд	Кандела являє собою інтенсивність світіння в даному напрямку від джерела, яке випромінює монохроматичне випромінювання з частотою $540 \cdot 10^{12}$ герц і такого джерела, інтенсивність якого в цьому напрямку становить 1/683 ватта на один стереорадіан.

(\*) Якщо використано молі, то треба вказувати, до чого вони відносяться, приміром, атоми, молекули, іони, електрони або інші частинки або певні групи таких об'єктів.

## Одиниці СІ Фармакопеї та їх відповідність іншим одиницям

Величина		Одиниця				Перетворення інших одиниць у одиниці СІ
Найменування	Символ	Найменування	Символ	Вираження в основних одиницях СІ	Вираження в інших одиницях СІ	
Хвильове число	$\nu$	одиниця на один метр	1/м	$\text{м}^{-1}$		
Довжина хвилі	$\lambda$	мікрометр нанометр	мкм нм	$10^{-6}\text{ м}$ $10^{-9}\text{ м}$		
Площа	$A, S$	квадратний метр	$\text{м}^2$	$\text{м}^2$		
Об'єм	$V$	кубічний метр	$\text{м}^3$	$\text{м}^3$		1 мл = 1 $\text{см}^3 = 10^{-6}\text{ м}^3$
Частота	$\nu$	герц	Гц	$\text{с}^{-1}$		
Густина	$\rho$	кілограм на кубічний метр	$\text{кг}/\text{м}^3$	$\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$		1 г/мл = 1 $\text{г}/\text{см}^3 = 10^3\cdot\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$
Швидкість	$v$	метр за секунду	м/с	$\text{м}\cdot\text{с}^{-1}$		
Сила	$F$	ньютон	Н	$\text{м}\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-2}$		1 дин = 1 $\text{г}\cdot\text{см}\cdot\text{с}^{-2} = 10^{-5}\text{ Н}$ 1 кр = 9.806 65 Н
Тиск	$p$	паскаль	Па	$\text{м}^{-1}\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-2}$	$\text{Н}\cdot\text{м}^{-2}$	1 дин/см <sup>2</sup> = 10 <sup>-1</sup> Па = 10 <sup>-1</sup> Н·м <sup>-2</sup> 1 атм = 101 325 Па = 101.325 кПа 1 бар = 10 <sup>5</sup> Па = 0.1 Мпа 1 мм рт.ст. = 133.322 387 Па 1 Торр = 133.322 368 Па 1 psi = 6 894 757 кПа
Динамічна в'язкість	$\eta$	паскаль-секунда	Па·с	$\text{м}^{-1}\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-1}$	$\text{Н}\cdot\text{с}\cdot\text{м}^{-2}$	1 П = 10 <sup>-1</sup> Па·с = 10 <sup>-1</sup> Н·с·м <sup>-2</sup> 1 сП = 1 мПа·с
Кінематична в'язкість	$\nu$	квадратний метр на секунду	$\text{м}^2/\text{с}$	$\text{м}^2\cdot\text{с}^{-1}$	$\text{Па}\cdot\text{с}\cdot\text{м}^3\cdot\text{кг}^{-1}$ $\text{Н}\cdot\text{м}\cdot\text{с}\cdot\text{кг}^{-1}$	1 Ст = 1 $\text{см}^2\cdot\text{с}^{-1} = 10^{-4}\cdot\text{м}^2\cdot\text{с}^{-1}$
Енергія	$W$	джоуль	Дж	$\text{м}^2\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-2}$	$\text{Н}\cdot\text{м}$	1 ерг = 1 $\text{см}^2\cdot\text{г}\cdot\text{с}^{-2} = 1\text{ дин}\cdot\text{см} = 10^{-1}\text{ Дж}$ 1 кал = 4.1868 Дж
Потік електромагнітного випромінювання	$P$	ватт	Вт	$\text{м}^2\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-3}$	$\text{Н}\cdot\text{м}\cdot\text{с}^{-1}$ $\text{Дж}\cdot\text{с}^{-1}$	1 ерг/с = 1 $\text{дин}\cdot\text{см}\cdot\text{с}^{-1} = 10^{-7}\text{ Вт} = 10^{-7}\text{ Н}\cdot\text{м}\cdot\text{с}^{-1} = 10^{-7}\text{ Дж}\cdot\text{с}^{-1}$
Поглинута доза іонізуючого випромінювання	$D$	грей	Гр	$\text{м}^2\cdot\text{с}^{-2}$	$\text{Дж}\cdot\text{кг}^{-1}$	1 рад = 10 <sup>-2</sup> Гр
Хвильове число	$\nu$	одиниця на метр	1/м	$\text{м}^{-1}$		
Електричний потенціал, електрорушійна сила	$U$	вольт	В	$\text{м}^2\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-3}\cdot\text{А}^{-1}$	$\text{Вт}\cdot\text{А}^{-1}$	
Електричний опір	$R$	ом	Ом	$\text{м}^2\cdot\text{кг}\cdot\text{с}^{-3}\cdot\text{А}^{-2}$	$\text{В}\cdot\text{А}^{-1}$	
Кількість електрики	$Q$	кулон	Кл	$\text{А}\cdot\text{с}$		
Радіоактивність речовини	$A$	бекерель	Бк	$\text{с}^{-1}$		1 Ки = 37·10 <sup>9</sup> Бк = 37·10 <sup>9</sup> с <sup>-1</sup>
Молярна концентрація	$c$	моль на кубічний метр	моль/м <sup>3</sup>	$\text{моль}\cdot\text{м}^{-3}$		1 моль/л = 1 М = 1 моль/дм <sup>3</sup> = 10 <sup>3</sup> моль·м <sup>-3</sup>
Масова концентрація	$\rho$	кілограм на кубічний метр	кг/м <sup>3</sup>	$\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$		1 г/л = 1 г/дм <sup>3</sup> = 1 кг·м <sup>-3</sup>

Одиниці, використовувані поряд із Міжнародною системою одиниць

Величина	Одиниця		Значення в одиницях СІ
Час	хвилина	хв	1 хв = 60 с
	година	год	1 год = 60 хв = 3600 с
	доба	доба	1 доба = 24 год = 86 400 с
Кут на площині	градус	°	1° = (π/180) рад
Об'єм	літр	л	1 л = 1 дм <sup>3</sup> = 10 <sup>-3</sup> м <sup>3</sup>
Маса	тонна	т	1 т = 10 <sup>3</sup> кг
Частота обертання	обертів за хвилину	об/хв	1 об/хв = (1/60) с <sup>-1</sup>

Множники та префікси для утворення десяткових кратних і часткових одиниць

Множник	Префікс	Позначення	Множник	Префікс	Позначення
10 <sup>18</sup>	екза	Е	10 <sup>-1</sup>	деци	д
10 <sup>15</sup>	пета	Р	10 <sup>-2</sup>	санти	с
10 <sup>12</sup>	тера	Т	10 <sup>-3</sup>	мілі	м
10 <sup>9</sup>	гіга	Г	10 <sup>-6</sup>	мікро	мк
10 <sup>6</sup>	мега	М	10 <sup>-9</sup>	нано	н
10 <sup>3</sup>	кіло	к	10 <sup>-12</sup>	піко	п
10 <sup>2</sup>	гекто	г	10 <sup>-15</sup>	фемто	ф
10 <sup>1</sup>	дека	да	10 <sup>-18</sup>	атто	а

## ПРИМІТКИ

1. У Фармакопеї для позначення температури за Цельсієм використовується символ  $t$ . Температура за Цельсієм визначається згідно з рівнянням:

$$t = T - T_0,$$

де  $T_0 = 273.15$  К. Температура за Цельсієм виражається в градусах Цельсія (символ °С). Одиниця «градус Цельсія» дорівнює одиниці кельвіну.

2. Способи вираження концентрацій, використовувані у Фармакопеї, визначені у Загальних зауваженнях.
3. Радіан являє собою плоский кут, що вирізає на колі дугу, довжина якої дорівнює радіусу кола.
4. У Фармакопеї умови центрифугування визначаються відцентровим прискоренням стосовно прискорення вільного падіння (g), яке береться рівним  $g = 9.806 65 \text{ м} \cdot \text{с}^{-2}$ .
5. У Фармакопеї деякі величини використовуються без розмірності, як, наприклад, відносна густина (2.2.5), оптична густина (2.2.25), питомий показник поглинання (2.2.25) та показник заломлення (2.2.6). ■

6. Мікрокатал визначається як ензиматична активність, яка за зазначених умов призводить до перетворення (наприклад, до гідролізу) 1 мікромоля субстрату за одну секунду.

## N

## 1.1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Усі загальні статті на методи аналізу, лікарські форми і фармако-технологічні випробування (далі просто загальні статті), а також окремі статті на лікарські субстанції, що входять у ДФУ, діляться на дві категорії: гармонізовані з Європейською Фармакопеєю (ЄФ) і національні.

Усі загальні й окремі статті ДФУ, гармонізовані з ЄФ, побудовані в такому форматі.

## НАЗВА

Адаптований переклад відповідного матеріалу  
Європейської Фармакопеї

Національна частина: додаткові випробування,  
інформаційні та інші матеріали

У деяких випадках національна частина може бути відсутньою.

У тому випадку, коли виробництво лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП, GMP), встановлених в Європейському Співтоваристві, до даного лікарського засобу ставляться ▼ додаткові або ▲ альтернативні вимоги, зазначені в національній частині статті, на що подається зазначення відразу після риси.



Нумерація загальних статей ДФУ, там де вона наявна, збігається з нумерацією відповідних загальних статей ЄФ. Загальні статті, не описані в ЄФ, винесено в кінець відповідного розділу. Загальні статті на субстанції і лікарські форми розташовані за алфавітом.

▼ Вимоги монографії ДФУ на субстанцію конкретного виробника є достатніми для контролю її якості при наявності сертифіката відповідності монографії ЄФ або ДФУ. Такий сертифікат видає Європейська Фармакопея або відповідний Фармакопейний орган України. При відсутності такого сертифіката компетентні уповноважені органи можуть встановлювати додаткові вимоги до якості субстанції конкретного виробника.

Вимоги загальних статей та монографій ДФУ (при наявності сертифікату відповідності ЄФ або ДФУ) є достатніми. Конкретні виробники можуть встановлювати у своїх реєстраційних документах додаткові або більш жорсткі вимоги до якості своїх субстанцій або готових лікарських засобів. ▲

## 1.2. ІНШІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ НА ЗАГАЛЬНІ ТА ОКРЕМІ СТАТТІ

### ТЕМПЕРАТУРА

Крім термінів, наведених вище, використовують також такі терміни:

Теплий	від 40 °С	до 50 °С
Гарячий	від 80 °С	до 90 °С
Температура «водяної бані»	від 98 °С	до 100 °С
Температура «льодяної бані»		0 °С

### СПОСОБИ ВИРАЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ

Якщо зазначено, що при приготуванні суміші розчинників їх беруть у співвідношенні (a:b), то мається на увазі співвідношення об'ємів. Наприклад, співвідношення гексан - бензол (1:3) означає, що змішують один об'єм гексану з трьома об'ємами бензолу.

▼ Позначення «ppb» (частин на мільярд) передбачає масове співвідношення. ▲

## 1.4. МОНОГРАФІЇ

Вимоги національної частини монографії не є обов'язковими для продуктів, що мають сертифікат відповідності ЄФ ▼ або ДФУ. ▲

### ВИРОБНИЦТВО

Описані у Фармакопеї продукти можуть вироблятися відповідно до вимог, прийнятих в Україні.

### ВЛАСТИВОСТІ

Якщо на продукт, описаний у монографії, немає Сертифіката відповідності ЄФ або ДФУ, то інформація, наведена в цьому розділі, за відсутності інших зазначень, являє собою вимоги, за винятком інформації, наведеної в дужках.

**Розчинність.** Для визначення розчинності наважку субстанції вносять у відміряну кількість розчинника і безупинно струшують протягом 10 хв при  $(20 \pm 2)$  °С. Попередньо зразок може бути розтертий. Для повільно розчинних зразків, які потребують для свого розчинення більше 10 хв, допускається також нагрівання на водяній бані до 30 °С; спостереження роблять після охолодження розчину до  $(20 \pm 2)$  °С і енергійного струшування протягом 1-2 хв.

Якщо зазначено, що субстанція розчинна в жирних оліях, то мається на увазі, що вона розчинна в будь-якій олії, яка належить до класу жирних олій.

### ВИПРОБУВАННЯ ТА КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо у випробуваннях із використанням хроматографічних методів після наведеного об'єму розчину, який уводять або наносять, у мікролітрах, у дужках вказано кількість речовини в мікрограмах, то мається на увазі приблизна кількість.

Коли зазначено, що випробування проводять «у захищеному від світла місці», це означає, що слід вжити заходів для запобігання прямому сонячному світлу, будь-якому іншому яскравому світлу, а також виключити попадання ультрафіолетового світла, наприклад, шляхом використання посуду зі спеціального скла, роботи в затемненій кімнаті тощо.

### СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ, СТАНДАРТНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЕТАЛОННІ СПЕКТРИ

Фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ) — це стандартні зразки, впроваджені Європейською Фармакопеєю (EP CRS) або Фармакопеєю України (ФСЗ ДФУ).

▼ 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. ▲

### КОЛЕКЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

Українська колекція мікроорганізмів

Інститут мікробіології ім Д.К. Заболотного  
НАН України  
01000, Київ, вул. Заболотного, 154

---

▼ *Колекція Музею патогенних для людини мікроорганізмів*

Інститут епідеміології інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України  
03038, Київ, вул. М. Амосова, 54 ▲

*Колекція штамів Російського музею патогенних бактерій*

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

## 2. МЕТОДИ АНАЛІЗУ

### 2.1. ОБЛАДНАННЯ

#### 2.1.1. КРАПЛЕМІРИ

Під терміном «крапля» мається на увазі стандартна крапля, відмірювана за допомогою стандартного краплеміра (стандартної піпетки), описаного (ої) нижче.

Стандартні краплеміри (Рис. 2.1.1-1) виготовляються з практично безбарвного скла. Нижній кінець краплеміра представляє собою розташовану під прямим кутом к вертикальній осі плоску поверхню, у якій є круглий отвір.

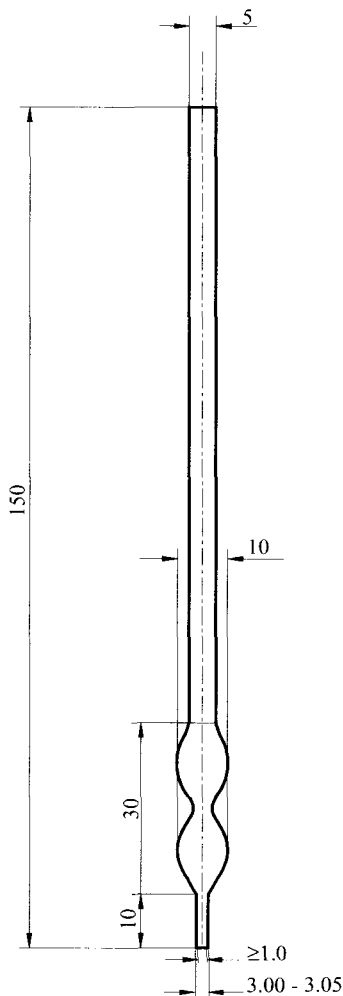


Рисунок 2.1.1.-1. Стандартний краплемір  
Розміри зазначені у міліметрах

Допускається також використання інших краплемірів, якщо вони витримують наступне випробування.

20 крапель води  $P$ , що вільно випливають з розташованої вертикально піпетки з постійною швидкістю 1 крапля/сек, мають мати масу  $(1000 \pm 50)$  мг.

Перед проведенням випробування краплемір має бути ретельно вимитий. Для кожного краплеміру здійснюються три випробування. Ні один з результатів не має відхилятися від середнього значення для трьох випробувань більш, як на 5 %.

#### 2.1.5. ПРОБІРКИ ДЛЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Пробірки для порівняльних випробувань являють собою відповідні пробірки з безбарвного скла з однаковим внутрішнім діаметром. Дно кожної пробірки має бути прозорим і плоским.

Шар рідини досліджують уздовж вертикальної осі пробірки (зверху вниз) на білому або, якщо необхідно, чорному фоні. Випробування проводять у розсіяному світлі.

Прийнято використовувати пробірки з внутрішнім діаметром 16 мм. Можуть бути використані пробірки з більшим внутрішнім діаметром. При цьому об'єм випробовуваної рідини має бути збільшений настільки, щоб висота шару рідини у таких пробірках була не нижчою, ніж при проведенні випробування зазначеного об'єму рідини у пробірках з внутрішнім діаметром 16 мм.

## 2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ

### 2.2.3. ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ pH

pH — число, яке умовно характеризує концентрацію іонів водню у водних розчинах. На практиці pH визначають експериментально. pH випробовуваного розчину пов'язане з pH стандартного розчину ( $pH_s$ ) таким рівнянням:

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

де:

$E$  — потенціал електрода у випробовуваному розчині, у вольтах;

$E_s$  — потенціал того ж електрода в розчині з відомим pH ( $pH_s$ ), у вольтах.

▼  $k$  — температурний коефіцієнт, що дорівнює зміні потенціалу при зміні значення pH на одиницю, виражений у вольтах, який розраховують за рівнянням Нернста. ▲

Таблиця 2.2.3. — 1

Значення  $k$  при різних температурах

Температура (°C)	$k$ (V)
15	0.0572
20	0.0582
25	0.0592
30	0.0601
35	0.0611

Потенціометричне визначення pH проводять шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (звичайно скляний електрод), другий — електрод порівняння (наприклад, насичений каломельний електрод).

**Прилад.** Вимірювальним приладом є вольтметр з входним опором принаймні у 100 разів більшим за опір використовуваних електродів. Прилад звичайно градується в одиницях pH і повинен мати таку чутливість, щоб можна було виявити відмінність принаймні 0.05 одиниць pH або 0.003 В.

**Методика.** Усі виміри проводять при тій самій температурі в інтервалі від 20 °C до 25 °C, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Табл. 2.2.3.-2 показує залежність значень pH від температури для різних стандартних буферних розчинів, використовуваних для калібрування. Якщо необхідно, враховують температурні поправки відповідно до інструкції підприємства-виробника. Прилад калібрують за допомогою буферного розчину калію гідрофталату (первинний стандарт) і одного з буферних розчинів з іншим значенням pH (краще одного з наведених у Табл. 2.2.3.-2).

Показання приладу для третього буферного розчину з проміжним значенням pH не мають відрізнятися більше як на 0.05 одиниць pH від табличного значення pH цього розчину. Електроди занурюють у випробовуваний розчин і вимірюють pH у тих самих умовах, що і для буферних розчинів.

Якщо прилад використовують часто, його калібрування проводять регулярно. У протилежному разі калібрування приладу має проводитися перед кожним виміром.

Усі випробовувані розчини і стандартні буферні розчини мають бути приготовані на воді, вільній від діоксиду вуглецю, P.

### ПРИГОТУВАННЯ СТАНДАРТНИХ БУФЕРНИХ РОЗЧИНІВ

*0.05 M розчин калію тетраоксалату.* 12.61 г  $KC_4H_3O_8 \cdot 2H_2O$  розчиняють у ▼ воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

*Насичений при 25 °C розчин калію гідротартрату.* Надлишок  $KC_4H_5O_6$  енергійно струшують з ▼ водою, вільною від діоксиду вуглецю, P ▲ при 25 °C. Фільтрують або декантують. Розчин використовують свіжоприготованим.

*0.05 M розчин калію дигідроцитрату.* 11.41 г  $KC_6H_7O_7$  розчиняють у ▼ воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл. Розчин використовують свіжоприготованим.

*0.05 M розчин калію гідрофталату.* 10.13 г  $KC_8H_5O_4$ , попередньо висушеного протягом 1 год при температурі ▼  $(110 \pm 2)$  °C, розчиняють у воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

*0.025 M розчин калію дигідрофосфату і 0.025 M розчин натрію гідрофосфату.* 3.39 г  $KH_2PO_4$  і 3.53 г  $Na_2HPO_4$ , попередньо висушених протягом 2 год при температурі ▼  $(120 \pm 2)$  °C, розчиняють у воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

*0.0087 M розчин калію дигідрофосфату і 0.0303 M розчин натрію гідрофосфату.* 1.18 г  $KH_2PO_4$  і 4.30 г  $Na_2HPO_4$ , попередньо висушених протягом 2 год при температурі ▼  $(120 \pm 2)$  °C, розчиняють у воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

*0.01 M розчин натрію тетраборату.* 3.80 г  $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$  розчиняють у ▼ воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл. Зберігають, захищаючи від діоксиду вуглецю.

*0.025 M розчин натрію карбонату і 0.025 M розчин натрію гідрокарбонату.* 2.64 г  $Na_2CO_3$  і 2.09 г  $NaHCO_3$  розчиняють у ▼ воді, вільній від діоксиду вуглецю, P ▲ і до-

рН стандартних буферних розчинів при різних температурах

Температура (°C)	0.05 М розчин калію тетраоксалау	Насичений при 25 °C розчин калію гідротартрату	0.05 М розчин калію дигідроцитрату	0.05 М розчин калію гідрофталату	0.025 М розчин калію дигідрофосфату і 0.025 М розчин натрію гідрофосфату	0.0087 М розчин калію дигідрофосфату і 0.0303 М розчин натрію гідрофосфату	0.01 М розчин натрію тетраборату	0.025 М розчин натрію карбонату і 0.025 М розчин натрію гідрокарбонату	Насичений при 25 °C розчин калцію гідроксиду
	KC <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>8</sub> ·H <sub>2</sub> O	KC <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	KC <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>7</sub>	KC <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> + Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·10 H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + NaHCO <sub>3</sub>	Ca(OH) <sub>2</sub>
15	1.67		3.80	4.00	6.90	7.45	9.28	10.12	12.81
20	1.68		3.79	4.00	6.88	7.43	9.23	10.06	12.63
25	1.68	3.56	3.78	4.01	6.87	7.41	9.18	10.01	12.45
30	1.68	3.55	3.77	4.02	6.85	7.40	9.14	9.97	12.29
35	1.69	3.55	3.76	4.02	6.84	7.39	9.10	9.93	12.13
$\frac{\Delta pH^{(1)}}{\Delta t}$	+0.001	-0.0014	-0.0022	+0.0012	-0.0028	-0.0028	-0.0082	-0.0096	-0.034

<sup>(1)</sup> — змінювання рН при зміні температури на градус за Цельсієм.

водять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл. Зберігають, захищаючи від діоксиду вуглецю.

▼ Насичений при 25 °C розчин калцію гідроксиду. Надлишок калцію гідроксиду Р струшують при 25 °C з водою, вільною від діоксиду вуглецю, Р і декантують. Зберігають, захищаючи від діоксиду вуглецю.

## ЗБЕРІГАННЯ

Буферні розчини зберігають у підхожих хімічно стійких контейнерах, зокрема флаконах зі скла класу І або пластикових контейнерах, що придатні для водних розчинів. ▲

N

Водневим показником (рН) називається від'ємний десятковий логарифм активності іонів водню.

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

Прилад. Підготовку приладу, електродної системи, а також калібрування приладу проводять відповідно до інструкції підприємства-виробника.

Допускається використання як електрода порівняння хлорсрібного електрода, а також застосування електродлітичного містка.

## ПРИГОТУВАННЯ СТАНДАРТНИХ БУФЕРНИХ РОЗЧИНІВ

Для приготування стандартних буферних розчинів можуть бути використані реактиви кваліфікації «Для рН-метрії», х.ч., ч.д.а. або реактиви імпортного виробництва відповідної чистоти.

Допускається вимірювання рН у змішаних водно-органічних розчинниках. У цьому випадку, а також для деяких колоїдних систем одержані значення рН є умовними.

## 2.2.4. ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ РЕАКЦІЄЮ РОЗЧИНУ, ПРИБЛИЗНИМ ЗНАЧЕННЯМ рН І КОЛЬОРОМ ІНДИКАТОРІВ

До 10 мл випробовуваного розчину додають 0.1 мл розчину індикатора, якщо немає інших зазначень у Табл. 2.2.4.-1.

■

N

Додаткова інформація зазначена у Табл. 2.2.4.-2.

## 2.2.6. ПОКАЗНИК ЗАЛОМЛЕННЯ (ІНДЕКС РЕФРАКЦІЇ)

Показник заломлення  $n_{\lambda}^t$  середовища відносно повітря дорівнює відношенню синуса кута падіння променя світла в повітрі до синуса кута заломлення променя світла у даному середовищі.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, визначення показника заломлення проводять при температурі (20±0.5) °C за довжини хвилі лінії D спектра натрію ( $\lambda=589.3$  нм); показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом  $n_D^{20}$ .

Рефрактометри звичайно визначають критичний кут. У таких приладах основною частиною є призма з відомим показником заломлення, що перебуває у контакті з аналізованою рідиною.

Таблиця 2.2.4.-1

Реакція розчину	pH	Індикатор	Колір
Лужна	> 8	Лакмусовий папір червоний P Тимолового синього розчин P (0.05 мл)	Синій Сірий або фіолетово-синій
Слабколужна	8.0 - 10.0	Фенолфталеїну розчин P (0.05 мл) Тимолового синього розчин P (0.05 мл)	Від безбарвного до рожевого Сірий
Сильнолужна	> 10	Фенолфталеїновий папір P Тимолового синього розчин P (0.05 мл)	Червоний Фіолетово-синій
Нейтральна	6.0 - 8.0	Метилового червоного розчин P Фенолового червоного розчин P (0.05 мл)	Жовтий
Нейтральна за метиловим червоним	4.5 - 6.0	Метилового червоного розчин P	Оранжево - червоний
Нейтральна за фенолфталеїном	< 8.0	Фенолфталеїну розчин P (0.05 мл)	Безбарвний; рожевий або червоний після додавання 0.05 мл 0.1 М розчину основи
Кисла	< 6	Метилового червоного розчин P Бромтимолового синього розчин P1	Оранжевий або червоний Жовтий
Слабокисла	4.0 - 6.0	Метилового червоного розчин P Бромкрезолового зеленого розчин P	Оранжевий Зелений або синій
Сильнокисла	< 4	Конго червоного папір P	Зелений або синій

Таблиця 2.2.4.-2

## Інтервали pH і зміни кольору індикаторів

Назва індикатора	Інтервал pH переходу кольору	Зміна кольору
Метиловий фіолетовий	0.1-1.5	Жовтий – зелений
Малахітовий зелений	0.1-2.0	Жовтий – зеленувато-блакитний
Крезоловий червоний	0.2-1.8	Червоний – жовтий
Крезоловий пурпуровий	1.8-2.8	Рожево-червоний – жовтий
Тимоловий синій	1.2-2.8	Червоний – жовтий
Метиловий фіолетовий	1.5-3.2	Зелений – фіолетовий
Диметиловий жовтий	3.0-4.0	Червоний – жовтий
Метиловий оранжевий	3.0-4.4	Червоний – жовтий
Бромфеноловий синій	3.0-4.6	Жовтий – синій
Конго червоний	3.0-5.2	Синьо-фіолетовий – червоний
Бромкрезоловий зелений (синій)	3.8-5.4	Жовтий – синій
Алізариновий червоний С	4.6-6.0	Жовтий – пурпурово-червоний
Метиловий червоний	4.2-6.2	Червоний – жовтий
Лакмоїд	4.4-6.2	Червоний – синій
Бромкрезоловий пурпуровий	5.2-6.8	Жовтий – пурпуровий
Бромтимоловий синій	6.0-7.6	Жовтий – синій
Нейтральний червоний	6.8-8.0	Червоний – жовтий
Феноловий червоний	6.8-8.4	Жовтий – червоний
Крезоловий червоний	7.2-8.8	Жовтий – пурпурово-червоний
α-Нафтолфталеїн	7.4-8.6	Жовтувато-рожевий – зеленувато-синій
Крезоловий пурпуровий	7.4-9.0	Жовтий – фіолетовий
Тимоловий синій	8.0-9.6	Жовтий – синій
Тимолфталеїн	9.4-10.6	Безбарвний – синій
Алізариновий жовтий Р	10.0-12.0	Світло-жовтий – червоно-оранжевий
Малахітовий зелений	11.4-13.0	Зеленувато-блакитний – безбарвний
Індигокармін	11.6-14.0	Синій – жовтий

Для калібрування приладів використовують сертифіковані еталонні матеріали. ▲

проведення операцій при заданій температурі. Ціна поділки термометра не має перевищувати 0.5 °С.

При використанні білого світла рефрактометри мають бути обладнані компенсаційною системою. Прилад має давати показання з точністю як мінімум до третього десяткового знака і забезпечувати можливість

Показник заломлення залежить від температури і довжини хвилі світла, за якої здійснюють визначення. У

розчинах показник заломлення залежить також від концентрації речовини і природи розчинника.

Визначення показника заломлення застосовується для установлення справжності і чистоти речовини. Метод застосовують також для визначення концентрації речовини у розчині, яку знаходять за графіком залежності показника заломлення від концентрації. У цьому випадку точність виміру показника заломлення має бути не нижче  $\pm 2 \cdot 10^{-4}$ . На графіку вибирають інтервал концентрацій, у якому дотримана лінійна залежність між показником заломлення і концентрацією. У цьому інтервалі концентрацію можна обчислити за формулою:

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

де:

$X$  — концентрація розчину;

$n$  — показник заломлення розчину;

$n_0$  — показник заломлення розчинника при тій самій температурі;

$F$  — фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 % (встановлюється експериментально).

■ Допускається калібрування за однією з еталонних рідин, що додаються до приладів, або за дистильованою водою, для якої  $n_D^{20} = 1.3330$  ( $\Delta n / \Delta t = -0.000085$ ).

### 2.2.7. ОПТИЧНЕ ОБЕРТАННЯ

Оптичне обертання — це властивість речовини обертати площину поляризації поляризованого світла.

► Оптичне обертання вважають позитивним (+) для правообертальних речовин (що обертають площину поляризації за годинниковою стрілкою) і негативним (-) для лівообертальних речовин. ▲

Питоме оптичне обертання  $[\alpha_m]_\lambda^t$ , виражене в радіанах (рад), являє собою обертання, викликане шаром рідини або розчину завтовшки 1 м, що містить 1 кг/м<sup>3</sup> оптично активної речовини, при проходженні через нього поляризованого світла з довжиною хвилі  $\lambda$  при температурі  $t$ . Для практичних цілей питоме оптичне обертання  $[\alpha_m]_\lambda^t$  звичайно виражають у мілірадіан-метрах квадратних на кілограм ( $\text{мрад} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

У Фармакопеї використовують такі визначення.

*Кут оптичного обертання* рідких речовин являє собою кут обертання  $\alpha$ , виражений у градусах (°), площини поляризації за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ( $\lambda = 589.3$  нм), виміряний при температурі 20 °С у товщині шару 1 дм. Для розчинів спосіб приготування зазначають в окремій статті.

*Питоме оптичне обертання*  $[\alpha_m]_D^{20}$  рідини являє собою кут обертання  $\alpha$ , виражений у градусах (°), площини поляризації за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ( $\lambda = 589.3$  нм), виміряний при температурі 20 °С, роз-

рахований для товщини шару 1 дециметр випробовуваної речовини і поділений на густину, виражену в грамах на кубічний сантиметр.

*Питоме оптичне обертання*  $[\alpha_m]_D^{20}$  речовини в розчині являє собою кут обертання  $\alpha$ , виражений у градусах (°), площини поляризації за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ( $\lambda = 589.3$  нм), виміряний при температурі 20 °С у розчині випробовуваної речовини, і розрахований для шару 1 дм у перерахунку на вміст 1 г речовини в 1 мл розчину. Для питомого обертання речовини у розчині завжди зазначають використовуваний розчинник і концентрацію розчину.

У Фармакопеї питоме оптичне обертання виражають у градус-мілілітрах на дециметр-грам  $[(^\circ) \cdot \text{мл} \cdot \text{дм}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}]$ .

Перерахунок питомого обертання за Міжнародною Системою в одиниці, використовуваний Фармакопеєю, проводять за формулою:

$$[\alpha_m]_\lambda^t = [\alpha]_\lambda^t \times 0.1745$$

В окремих випадках, зазначених в окремій статті, кут обертання може бути виміряний при температурах, відмінних від 20 °С і за інших довжин хвиль.

Використовуваний поляриметр має забезпечувати вимірювання з точністю до 0.01 °. Шкалу звичайно перевіряють за допомогою сертифікованих кварцових пластинок. Лінійність шкали може бути перевірена за допомогою розчинів сахарози.

**Методика.** Визначають нуль поляриметра і кут обертання площини поляризації за довжини хвилі D-лінії спектра натрію ( $\lambda = 589.3$  нм) при температурі  $(20 \pm 0.5)$  °С, ► якщо немає інших зазначень в окремій статті. ▲ Вимірювання оптичного обертання можуть проводитися при інших температурах лише у тих випадках, якщо в окремій статті зазначений спосіб врахування температури. Визначають нуль приладу з закритою трубкою; для рідин — з порожньою трубкою; для розчинів твердих речовин — з трубкою, заповненою зазначеним розчинником. ■

Питоме оптичне обертання обчислюють за формулами. ■

Для ►нерозведених▲ рідин:

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

Для речовин у розчині:

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

де:

$c$  — концентрація розчину, у г/л.

Вміст  $c$  або  $c'$  розчиненої речовини, у г/л або у відсотках (м/м) відповідно, розраховують за формулами:

$$c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}} \quad c' = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20} \cdot \rho_{20}},$$

де:

$a$  — кут обертання, виміряний при температурі  $(20 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ , у градусах;

$l$  — довжина поляриметричної трубки, у дециметрах;

$r_{20}$  — густина при температурі  $20^\circ\text{C}$ , у грамах на кубічний сантиметр. У фармакопейному аналізі густину заміняють відносною густиною (2.2.5).

### 2.2.15. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕННЯ — ВІДКРИТИЙ КАПІЛЯРНИЙ МЕТОД

Для деяких речовин визначають температуру розрідження, яку звичайно називають температурою плавлення. Визначення проводять таким методом.

Використовують скляну капілярну трубку, відкриту з обох кінців, завдовжки близько 80 мм, зовнішнім діаметром від 1.4 мм до 1.5 мм і внутрішнім діаметром від 1.0 мм до 1.2 мм.

Речовину, попередньо оброблену, як зазначено в окремій статті, поміщають у кожну з п'яти капілярних трубок у кількості, достатній для формування у кожній трубці стовпчика заввишки близько 10 мм. Трубки залишають на певний час при температурі, зазначеній в окремій статті.

▼ Якщо немає інших зазначень в окремій статті, речовину воскоподібної консистенції обережно цілком розплавляють на водяній бані, а потім поміщають у капілярні трубки. Трубки залишають при температурі від  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$  протягом 2 год. ▲

Прикріплюють одну з капілярних трубок до термометра з ціною поділки  $0.5^\circ\text{C}$  таким чином, щоб речовина знаходилась у безпосередній близькості до кульки термометра.

Термометр з прикріпленою капілярною трубкою поміщають у склянку так, щоб відстань між дном склянки і нижньою частиною кульки термометра складала 1 см. Склянку наповнюють водою так, щоб висота шару становила 5 см. Підвищують температуру із швидкістю  $1^\circ\text{C}$  за хвилину.

За температуру плавлення беруть температуру, за якої речовина починає підніматись капілярною трубкою.

Повторюють цю операцію з чотирма іншими капілярними трубками і розраховують результат як середнє з п'яти показань.

N

Відкритий капілярний метод застосовують для речовин, які мають аморфну структуру, не розтираються на порошок і плавляться нижче температури кипіння води, таких як жири, віск, парафін, вазелін, смоли. У тих випадках, коли стовпчик речовини не піднімається в капілярі, за температуру плавлення беруть температуру, за якої стовпчик речовини в капілярі стає прозорим.

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

**Визначення оптичної густини.** Оптична густина ( $A$ ) розчину являє собою десятковий логарифм оберненої величини пропускання ( $T$ ) для монохроматичного випромінювання і виражається співвідношенням:

$$A = \log_{10}(1/T) = \log_{10}(I_o/I),$$

$$T = I/I_o,$$

де:

$I_o$  — інтенсивність падаючого монохроматичного випромінювання;

$I$  — інтенсивність монохроматичного випромінювання, яке пройшло.

За відсутністю інших фізико-хімічних факторів виміряна оптична густина ( $A$ ) пропорційна довжині шляху ( $b$ ), крізь який проходить випромінювання, і концентрації ( $c$ ) речовини у розчині відповідно з рівнянням:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot b,$$

де:

$\epsilon$  — молярний показник поглинання;

$b$  — довжина оптичного шляху, у сантиметрах;

$c$  — концентрація речовини в розчині, у молях на літр.

Величина  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  являє собою питомий показник поглинання, тобто оптичну густина розчину речовини з концентрацією 10 г/л у кюветі с товщиною шару 1 см, тобто:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot \epsilon}{M \cdot m}$$

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, вимірювання оптичної густини проводять за зазначеної довжини хвилі з використанням кювети завдовжки 1 см. ■ Якщо немає інших зазначень в окремій статті, вимірювання проводять у порівнянні з тим самим розчинником або тією самою сумішшю розчинників, у якій розчинено речовину. Оптична густина розчинника, виміряна проти повітря за зазначеної довжини хвилі, не має перевищувати 0.4 і бажано, щоб вона була менше за 0.2. Спектр поглинання представляють у такий спосіб, щоб оптична густина або її деяка функція були наведені по осі ординат, а довжина хвилі або деяка функція від довжини хвилі - по осі абсцис.

Якщо в окремій статті наводять лише одне значення для положення максимуму поглинання, то це означає, що одержане значення максимуму не має відрізнятись від зазначеного більше як на  $\pm 2$  нм.

**Прилад.** Спектрофотометр, призначений для вимірювань в ультрафіолетовій і видимій областях спектра, складається з оптичної системи, яка виділяє монохроматичне випромінювання в області від 200 нм до 800 нм, і пристрою для вимірювання оптичної густини.



**Перевірка шкали довжин хвиль.** Для перевірки шкали довжин хвиль використовують лінії водневої або дейтерієвої розрядної лампи або лінії пари ртуті, а також максимуми поглинання розчину гольмію перхлорату *P*, які подані у Табл. 2.2.25.-1. Допустиме відхилення складає  $\pm 1$  нм для ультрафіолетового і  $\pm 3$  нм для видимого діапазонів.  $\blacktriangleright$  Також можуть використовуватися підхожі еталонні матеріали.  $\blacktriangleleft$

Таблиця 2.2.25.-1  
Максимуми поглинання для перевірки шкал  
у довжин хвиль

241.15 нм (H $\alpha$ )	404.66 нм (Hg)
253.7 нм (Hg)	435.83 нм (Hg)
287.15 нм (H $\alpha$ )	486.0 нм (D $\beta$ )
302.25 нм (Hg)	486.1 нм (H $\beta$ )
313.16 нм (Hg)	536.3 нм (H $\alpha$ )
334.15 нм (Hg)	546.07 нм (Hg)
361.5 нм (H $\alpha$ )	576.96 нм (Hg)
365.48 нм (Hg)	579.07 нм (Hg)

**Перевірка шкали оптичної густини.** Перевіряють значення оптичних густин, використовуючи  $\blacktriangleright$  підхожі світлофільтри  $\blacktriangleleft$  або розчин калію діхромату *P* за довжин хвиль, зазначених у Табл. 2.2.25.-2. У Табл. 2.2.25.-2 наведені точні значення питомого показника поглинання і його допустимі межі для кожної довжини хвилі.  $\blacktriangleright$  Табличні дані основані на допусках оптичної густини  $\pm 0.01$ .  $\blacktriangleleft$  Для перевірки шкали оптичних густин використовують  $\blacktriangleright$  розчини калію діхромату *P*, попередньо висушеного до постійної маси при температурі 130 °С. Для перевірки оптичної густини за довжинами хвиль 235 нм, 257 нм, 313 нм і 350 нм від 57.0 мг до 63.0 мг (точну наважку) калію діхромату *P* розчиняють у 0.005 *M* розчині кислоти сірчаної і доводять до 1000.0 мл цим самим розчинником. Для перевірки оптичної густини за 430 нм від 57.0 мг до 63.0 мг калію діхромату *P* розчиняють у 0.005 *M* розчині кислоти сірчаної і доводять до 100.0 цим самим розчинником. Також можуть використовуватися підхожі еталонні матеріали.  $\blacktriangleleft$

Таблиця 2.2.25.-2

Довжина хвилі, у нанометрах	Питомий показник поглинання $A_{1\text{cm}}^{1\%}$	Допустимі межі $A_{1\text{cm}}^{1\%}$
235	124.5	від 122.9 до 126.2
257	144.5	від 142.8 до 146.2
313	48.6	від 47.0 до 50.3
350	107.3	від 105.6 до 109.0
◀ 430 ▶	◀ 15.9 ▶	◀ від 15.7 до 16.1 ▶

**Граничний рівень розсіяного світла.** Розсіяне світло може бути визначене за даної довжини хвилі з використанням відповідних фільтрів або розчинів: наприклад, оптична густина розчину 12 г/л калію хлориду *P* у кюветі з товщиною шару 1 см  $\blacktriangleright$  різко збільшується за довжиною хвилі між 220 нм і 200 нм і має бути більше 2 за довжиною хвилі 198 нм, при використанні води *P* як компенсаційного розчину. Також можуть використовуватися підхожі еталонні матеріали.  $\blacktriangleleft$

**Розрізнявальна здатність (для якісного аналізу).** Якщо зазначено в окремих статтях, то визначають розрізня-

вальну здатність спектрофотометра таким чином. Записують спектр 0.02 % (об/об) розчину толуолу *P* у гексані *P*. Мінімумально допустиме значення відношення оптичної густини у максимумі поглинання за 269 нм до оптичної густини в мінімумі поглинання за 266 нм зазначають в окремій статті.  $\blacktriangleright$  Також можуть використовуватися підхожі еталонні матеріали.  $\blacktriangleleft$

**Ширина спектральної щілини (для кількісного аналізу).** У випадку використання спектрофотометра із змінною шириною спектральної щілини за вибраної довжини хвилі можливі похибки, пов'язані з шириною цієї щілини. Для їхнього виключення ширина спектральної щілини має бути малою у порівнянні з напівшириною смуги поглинання й у той самий час має бути максимально велика для одержання високого рівня  $I_0$ . Отже, ширина щілини має бути такою, щоб подальше її зменшення не змінювало величину вимірюваної оптичної густини.

**Кювети.** Допустимі варіації у товщині шару використуваних кювет мають бути не більше  $\pm 0.005$  см. Кювети, призначені для випробовуваного і компенсаційного розчинів, повинні мати однакове пропускання (або оптичну густина) при заповненні тим самим розчинником. У протилежному випадку цю відмінність треба враховувати.

$\blacktriangleright$  Використовувані кювети мають бути чистими, маніпуляції з ними повинні проводитися з обережністю.  $\blacktriangleleft$

## ПОХІДНА СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ

У похідній спектрофотометрії використовується перетворення вихідного спектра поглинання (нульовий порядок) у похідні спектри першого, другого і більш високих порядків.

*Похідний спектр першого порядку* являє собою графік залежності градієнта кривої поглинання (швидкість зміни оптичної густини з довжиною хвилі,  $dA/d\lambda$ ) від довжини хвилі.

*Похідний спектр другого порядку* являє собою графік залежності кривизни спектра поглинання від довжини хвилі ( $d^2A/d\lambda^2$ ). Друга похідна за будь-якої довжини хвилі  $\lambda$  пов'язана з концентрацією таким співвідношенням:

$$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = \frac{d^2A_{1\text{cm}}^{1\%}}{d\lambda^2} \cdot \frac{c'b}{10} = \frac{d^2\varepsilon}{d\lambda^2} \cdot c'b$$

де:

$c'$  — концентрація поглинаючого розчину, у грамах на літр.

**Приклад.** Використовують спектрофотометр, який відповідає зазначеним вище вимогам і оснащений аналоговим резистентно-ємнісним диференціюючим модулем або цифровим диференціатором, або іншими засобами одержання похідних спектрів. Деякі методи одержання похідних спектрів другого порядку зрушують їх відносно спектра нульового порядку, що треба враховувати там, де це необхідно.

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

**Розрізнявальна здатність.** Якщо зазначено в окремій статті, записують похідний спектр другого порядку для розчину  $\nabla 0.02\%$  (об/об)  $\blacktriangle$  толуолу  $P$  в метанолі  $P$ , використовуючи метанол  $P$  як компенсаційний розчин. На спектрі має бути присутнім невеликий негативний екстремум, розташований між двома великими негативними екстремумами за 261 нм і 268 нм, відповідно, як показано на Рис. 2.2.25.-1. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, відношення  $A/B$  (див. Рис. 2.2.25.-1) має бути не менше 0.2.

**Методика.** Готують розчин випробовуваної речовини, установлюють різні інструментальні характеристики відповідно до інструкції до приладу і розраховують кількість визначуваної речовини, як зазначено в окремій статті.

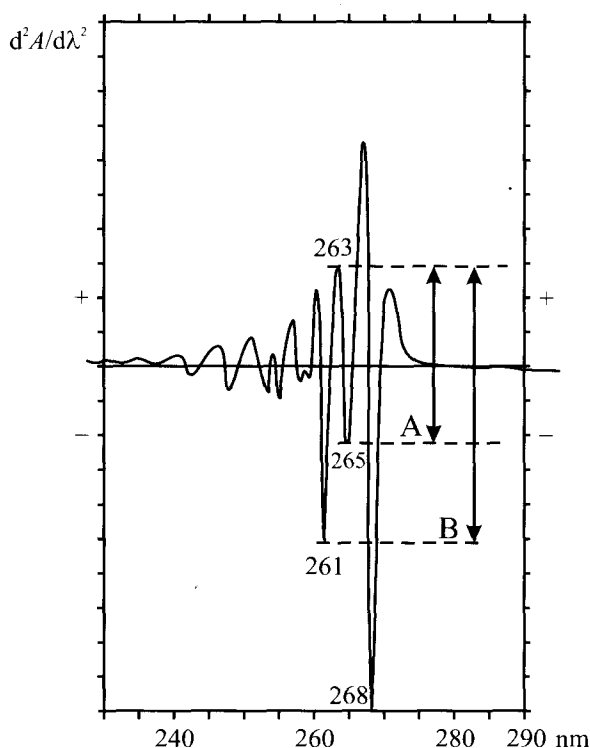


Рисунок 2.2.25.-1

**▼ Визначення оптичної густини.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, вимірювання проводять у по-

рівнянні з тим самим розчинником або тією самою сумішшю розчинників, у якій розчинено речовину. Оптична густина розчинника, у якому розчинено речовину, виміряна проти повітря за зазначеної довжини хвилі, не має перевищувати 0.4 і бажано, щоб вона була менше за 0.2. У Табл. 2.2.25.-3 надані рекомендовані області довжин хвиль, у яких зазначені розчинники задовольняють вищезазначеним вимогам.  $\blacktriangle$

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовій і видимій областях спектра звичайно застосовують для ідентифікації лікарських засобів у таких варіантах:

1. Порівняння спектрів поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння; у зазначеній області спектра має спостерігатися збіг положень максимумів, мінімумів, плечей і точок перегину.
2. У зазначеній області спектра при зазначених довжинах хвиль мають спостерігатися максимуми, мінімуми, плечі і точки перегину; можливе зазначення лише деяких з цих характеристик. Розбіжність між спостережуваними і зазначеними довжинами хвиль не має звичайно перевищувати 2 нм.
3. На додаток до варіанта 2 наводять ще і питомі показники поглинання при зазначених довжинах хвиль.
4. На додаток до варіанта 2 наводять відношення оптичних густин при зазначених довжинах хвиль.

Можливі й інші варіанти застосування, оговорені в окремих статтях.

### ▼ ПЕРЕВІРКА ВІДТВОРЮВАНІСТІ ОПТИЧНОЇ ГУСТИНИ

Рекомендується перевіряти відтворюваність оптичної густини за такою схемою.

У вимірювальну кювету наливають випробовуваний розчин і визначають його оптичну густина проти компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, знову наливають випробовуваний розчин і знову визначають оптичну густина. Операцію повторюють, одержуючи не менше тридцять значень

▼ Таблиця 2.2.25.-3

Розчинник	Область довжин хвиль, де оптична густина $\leq 0.4$	Область довжин хвиль, де оптична густина $\leq 0.2$
Ацетонітрил $P$	від 213 нм до 800 нм	від 222 нм до 800 нм
Метанол $P$	від 210 нм до 800 нм	від 218 нм до 800 нм
2-Пропанол $P$	від 224 нм до 800 нм	від 234 нм до 800 нм
96 % спирт $P$	від 232 нм до 800 нм	від 244 нм до 800 нм
Тетрагідрофуран $P$	від 248 нм до 800 нм	від 251 нм до 800 нм
Хлороформ $P$	від 210 нм до 800 нм	від 215 нм до 800 нм
Гексан $P$	від 257 нм до 800 нм	від 265 нм до 800 нм
Етилацетат $P$	від 254 нм до 800 нм	від 257 нм до 800 нм
Оцтова кислота льодяна $P$	від 213 нм до 800 нм	від 222 нм до 800 нм

оптичної густини для випробовуваного розчину. Слід стежити, щоб розчини, що вимірюються, не потрапляли на зовнішню стінку кювети. Розраховують відносне стандартне відхилення оптичної густини з рандомізацією положення кювет ( $S_{A,r}$ , %), яке не повинне перевищувати 0.25 %. При прогнозі невизначеності спектрофотометричного аналізу в інших лабораторіях для величини  $S_{A,r}$  рекомендується використовувати значення 0.52 %, одержане в міжлабораторному експерименті. ▲

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

### 1. Однокомпонентний однохвильовий аналіз

Однокомпонентний однохвильовий аналіз (або «звичайна спектрофотометрія») - це кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробовуваного зразка за однієї аналітичної довжини хвилі (АДХ).

Такий аналіз може проводитися методом показника поглинання (МПП) і методом стандарту (МС).

При використанні МПП кількісне визначення проводять за допомогою вимірювання оптичної густини ( $A$ ) розчину випробовуваного зразка за АДХ і розрахунку концентрації ( $c$ ) аналізованого компонента за формулою:

$$c = \frac{A}{A_{1cm}^{1\%}}, \quad (1)$$

де:

$A_{1cm}^{1\%}$  — питомий показник поглинання аналізованого компонента при АДХ;

$c$  — концентрація аналізованої речовини, у відсотках (*маса/об*).

При використанні МС кількісне визначення проводять за допомогою вимірювання за АДХ оптичних густин розчину випробовуваного зразка ( $A$ ) і розчину порівняння ( $A_0$ ) з концентрацією  $C_0$  і розрахунку концентрації ( $C$ ) аналізованого компонента, виходячи з формули:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0} \quad (2)$$

Вимірювання оптичних густин випробовуваного розчину і розчину порівняння треба проводити за одних і тих самих умов з мінімальним інтервалом у часі.

У загальному випадку більш надійним є МС. Можливість застосування МПП необхідно у кожному конкретному випадку обґрунтовувати, виходячи з допусків кількісного вмісту аналізованого компонента, метрологічних характеристик методики й вимог до спектрофотометра. Звичайно МПП застосовний за допусків вмісту аналізованого компонента не менше  $\pm 10$  % від номінального вмісту.

У всіх випадках застосування однохвильового однокомпонентного аналізу необхідно, щоб решта компо-

нентів препарату не чинили істотного впливу на результати. Звичайно частка їх сумарного поглинання в оптичному поглинанні зразка за АДХ не має перевищувати десятої частини допусків вмісту аналізованого компонента.

▼ *Рекомендується така схема проведення спектрофотометричних вимірювань.*

У вимірювальну кювету наливають випробовуваний розчин і визначають його оптичну густину проти компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, знову наливають 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. Багатокомпонентний спектрофотометричний аналіз

Багатокомпонентний спектрофотометричний аналіз застосовують для одночасного кількісного визначення компонентів лікарських засобів.

У звичайній однохвильовій спектрофотометрії невизначеність власне спектрофотометричних вимірювань («спектрофотометрична невизначеність») мало залежить від типу аналізованої речовини і вибору аналітичної довжини хвилі, а визначається класом спектрофотометра і не перевищує звичайно 0.5 %. З урахуванням невизначеності приготування розчинів це призводить до сумарної невизначеності аналізу, яка не перевищує звичайно 1 %.

На відміну від звичайної спектрофотометрії, спектрофотометрична невизначеність багатокомпонентного аналізу визначається не лише класом приладу, але й сильно залежить від складу аналізованого лікарського засобу і особливо вибору аналітичних довжин хвиль. Ця невизначеність може бути охарактеризована коефіцієнтом підсилення ( $K$ ), який показує, у скільки разів спектрофотометрична невизначеність аналізу даної речовини в аналізованій суміші за допомогою багатокомпонентної спектрофотометрії перевищує спектрофотометричну невизначеність визначення цієї самої речовини у чистому розчині (без інших компонентів) методом звичайної спектрофотометрії. Способи розрахунку коефіцієнтів підсилення для кожного компонента при використанні різних методів подані нижче.

Звичайними є величини  $K = 5-10$ , але можливі і значення  $K = 100$  і більше, що може призводити до загальної невизначеності аналізу, що складає десятки і навіть сотні відсотків.

Для одержання надійних результатів при кількісному визначенні лікарських засобів коефіцієнти підсилення  $K$  не мають звичайно перевищувати 5.

Тому прогноз невизначеності аналізу і порівняння її з допусками вмісту аналізованого компонента є обов'язковою умовою при обґрунтуванні застосовності методик багатокомпонентної спектрофотометрії. Якщо немає відповідного обґрунтування, то має витримуватися таке співвідношення між повною відносною невизначеністю кількісного визначення  $k$ -ого компонента аналізованого зразка ( $\Delta_{k,r} \%$ ) і допусками ( $\pm B \%$ ) вмісту цього компонента в зразку:

$$\Delta_{k,r} \leq 0.32 \cdot B, \quad (3)$$

$$\Delta_{k,r} = 2 \cdot S_{ck,r}, \quad (4)$$

де:

$S_{ck,r}$  — відносне генеральне стандартне відхилення повної невизначеності кількісного визначення  $k$ -ого компонента аналізованого зразка.

Кількісне визначення у багатокомпонентному спектрофотометричному аналізі ґрунтується звичайно на використанні рівняння:

$$A_i = \sum_{j=1}^m E_{ij} \cdot c_j, \quad i = 1 \dots n, \quad (5)$$

де:

$A_i$  — оптична густина випробовуваного розчину за  $i$ -ої довжини хвилі;

$E_{ij}$  — показники поглинання (залежні від способу вираження концентрації)  $j$ -ого компонента зразка за  $i$ -ої аналітичної довжини хвилі;

$c_j$  — концентрація  $j$ -ого компонента зразка.

Для розв'язання даного рівняння можуть застосовуватися різні підходи, серед яких можна виділити три основних: метод найменших квадратів (МНК), модифікований метод найменших квадратів (ММНК) і метод відношення розрахованих концентрацій (МВРК).

### 2.1. Метод найменших квадратів

Метод найменших квадратів (МНК) є узагальненням методу показника поглинання однохвильового однокомпонентного аналізу. У рамках МНК розв'язання рівняння (3) має вигляд:

$$c_k = \sum_{i=1}^n a_{ki} \cdot A_i, \quad k = 1 \dots m. \quad (6)$$

Розрахункові коефіцієнти  $a^{mnk}$  знаходять у відповідності з матричним співвідношенням:

$$a^{mnk} = (E^T \cdot E)^{-1} E^T, \quad (7)$$

де:

$a^{mnk}$  — матриця розрахункових коефіцієнтів;

$E$  — матриця показників поглинання;

$T$  — символ транспонування.

*Вибір аналітичних довжин хвиль (АДХ).* Дивіться вибір АДХ для модифікованого методу найменших квадратів.

*Прогноз невизначеності аналізу.* Повна похибка кількісного визначення  $k$ -ого компонента за допомогою МНК визначається із співвідношення:

$$S_{ck,r}^2 = (K_k^{mnk})^2 \cdot (S_{A,r}^2 + S_{E,r}^2) + S_{V,r}^2, \quad (8)$$

$$(K_k^{mnk})^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{a_{ki} \cdot A_i^{st}}{c_k^{st}} \right)^2, \quad (9)$$

де:

$S_{ck,r}$  — відносне стандартне відхилення повної невизначеності кількісного визначення  $k$ -ого компонента зразка;

$A_i^{st}$  — оптична густина розчину модельної суміші зразка, яка містить номінальні концентрації усіх компонентів;

$c_k^{st}$  — номінальна концентрація  $k$ -ого компонента зразка в модельній суміші;

$S_{A,r}$  — відносне стандартне відхилення збіжності оптичної густини на спектрофотометрі з рандомізацією положення кювет;

$S_{E,r}$  — відносне стандартне відхилення правильності оптичної густини на спектрофотометрі;

$S_{V,r}$  — відносне стандартне відхилення невизначеності приготування розчинів.

► Величини  $S_{E,r}$  відомо з паспортних даних спектрофотометра,  $S_{V,r}$  оцінюють, виходячи з похибок взяття наважок і розведень. Для величини  $S_{A,r}$  рекомендується використовувати значення 0.52 %, одержане в міжлабораторному експерименті. ▲

При цьому мають виконуватися співвідношення (3-4).

Перевагою МНК є те, що його застосування не вимагає використання стандартних зразків. Однак через значну невизначеність правильності оптичної густини (з Табл. 2.2.25.-2 видно, що величини  $S_{E,r}$  можуть досягати декількох відсотків) та її неконтрольованості повна невизначеність аналізу за допомогою МНК може досягати десяти і більше відсотків, що робить МНК ненадійним методом. Його застосування ставить дуже високі вимоги до спектрофотометрів і до рівня роботи аналітичного персоналу, тому він застосовний звичайно лише у наукових дослідженнях на стадії розробки лікарських засобів за великих коливань у концентраціях аналізованих компонентів.

### 2.2. Модифікований метод найменших квадратів

Модифікований метод найменших квадратів є одним з варіантів узагальнення методу стандарту на випадок багатокомпонентної спектрофотометрії і ґрунтується на рівняннях:

$$d_i = \frac{A_i}{A_i^{st}} = \sum_{j=1}^m r_{ij} \cdot \frac{c_j}{c_j^{st}} = \sum_{j=1}^m r_{ij} \cdot X_j, \quad i = 1 \dots n. \quad (10)$$

$$r_{ij} = \frac{E_{ij} \cdot c_j^{st}}{\sum_{k=1}^m E_{ik} c_k^{st}}, \quad i = 1 \dots n, \quad (11)$$

де змінні мають той же зміст, що й у рівняннях (5) і (9), величини  $r_{ij}$  являють собою інформаційні коефіцієнти, а  $X_j \cdot 100$  являє собою концентрацію  $j$ -ого компонента препарату у відсотках до його номінального вмісту.

Розв'язання рівняння (10) має вигляд:

$$X_k = \sum_{i=1}^n a_{ki}^{MMHK} \cdot d_i, \quad i=1 \dots n, \quad (12)$$

де розрахункові коефіцієнти  $a^{MMHK}$  знаходять за матричним рівнянням

$$a^{MMHK} = (r^T \cdot r)^{-1} r^T. \quad (13)$$

*Вибір аналітичних довжин хвиль (АДХ).* АДХ знаходять, виходячи з критерію мінімуму коефіцієнта підсилення  $K^{MMHK}$ , одержуваного з співвідношення:

$$(K^{MMHK})^2 = \sum_{j=1}^m K_j^2 = \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n (a_{ij}^{MMHK})^2, \quad (14)$$

де:

$K_j$  — коефіцієнт підсилення для  $j$ -ого компонента зразка.

У випадку аналізу двох сполук за двома довжинами хвиль АДХ можна знаходити з умови максимуму інформаційних коефіцієнтів кожного компонента за одної з двох довжин хвиль.

*Схема проведення аналізу.* Готують модельну суміш, що містить усі компоненти препарату точно у номінальних концентраціях (розчин порівняння). Проводять необхідні розведення, вимірюють поперемінно оптичні густини випробовуваного розчину і розчину порівняння при АДХ і проводять розрахунок за рівняннями(10-11)

*Прогноз невизначеності аналізу.* Повну невизначеність кількісного аналізу  $k$ -ого компонента за допомогою ММНК визначають із співвідношення:

$$S_{ck,r}^2 = 2 \cdot [(K_k^{MMHK})^2 \cdot S_{A,r}^2 + S_{V,r}^2]. \quad (15)$$

► Для величини  $S_{A,r}$  рекомендується використовувати значення 0.52 %, отримане в міжлабораторному експерименті. ◀

Має виконуватися співвідношення (3).

Недоліком ММНК є необхідність готування точної номінальної суміші зразка, однак він є найнадійнішим і найточнішим з усіх багатохвильових методів кількісного визначення лікарських засобів.

*Окремий випадок — кількісне визначення одного компонента суміші за однією довжиною хвилі.* Якщо інформаційний коефіцієнт ( $r_{ik}$ )  $k$ -ого компонента за  $i$ -ої довжини хвилі значно перевершує всі інші, то кількісне визначення цього компонента можна проводити за спрощеною формулою:

$$X_k = d_i \quad (16)$$

Максимальна невизначеність такого наближення не перевершує  $2B(1 - r_{ik})$ . Дане наближення є обґрунтованим за  $r_{ik} \geq 0.95$ .

**2.3. Метод відношення розрахованих концентрацій.** Метод відношення розрахованих концентрацій (МВРК) є одним з варіантів узагальнення методу стандарту на випадок багатоконцентної спектрофотометрії і ґрунтується на допущенні, що відношення концентрацій, розрахованих для випробовуваного розчину і розчину порівняння, є більш точним за самі розраховані концентрації, тобто:

$$X_k = \frac{c_k}{c_k^{st}} = \frac{\sum_{i=1}^n a_{ki} \cdot A_i}{\sum_{i=1}^n a_{ki} \cdot A_i^{st}}, \quad k=1 \dots m \quad (17)$$

де:

$a_{ki}$  — коефіцієнти розрахункової матриці, одержані за допомогою МНК (рівняння (7)) або іншими методами цифрової фільтрації, наприклад, методом похідної спектрофотометрії. За відсутності фону поглинання найточнішим є застосування МНК.

*Вибір аналітичних довжин хвиль (АДХ).* Дивіться вибір АДХ у ММНК.

*Процедура проведення аналізу.* Така сама як для ММНК, але для виготовлення модельної суміші можна використовувати концентрації компонентів, близькі (а не точно рівні) до номінальних. Розрахунок концентрацій проводять за рівнянням (17).

*Прогноз невизначеності аналізу* (у випадку використання МНК) проводять за співвідношенням:

$$S_{ck,r}^2 = 2 \cdot [(K_k^{MMHK})^2 \cdot S_{A,r}^2 + S_{V,r}^2]. \quad (18)$$

► Для величини  $S_{A,r}$  рекомендується використовувати значення 0.52%, отримане в міжлабораторному експерименті. ◀

Має виконуватися співвідношення (3).

МВРК менш точний за ММНК, але він не вимагає приготування точно номінальної суміші і тому простіший у застосуванні.

## ПОХІДНА СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ

Похідну спектрофотометрію використовують для кількісного визначення звичайно у тих випадках, коли є фонове поглинання, викликане присутністю речовин, вміст яких не регламентується. Вона може застосовуватися у двох варіантах.

У першому випадку одержання похідної проводить сам аналітик за допомогою похідних поліномів, які підставляються у рівняння (17) замість величин  $a_{ki}$ . Прогноз невизначеності концентрації має враховувати у цьому випадку невизначеність неповного перетворення в нуль поглинання інших компонентів суміші.

У другому випадку безпосередньо використовують значення похідних, одержуваних на спектрофотометрі. Процедура аналізу при цьому аналогічна застосуванню методу стандарту у звичайній спектрофотометрії, але замість оптичних густин використовують похідні.

### 2.2.27. ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

Тонкошарова хроматографія являє собою метод розділення, в якому використовується нерухома фаза, що складається з придатного матеріалу, нанесеного у вигляді стандартизованого тонкого шару і зафіксованого на основі (пластинці або пластині) із скла, металу або пластмаси. Перед хроматографуванням розчини речовин, що аналізуються, наносять на пластинку. Розділення засноване на процесах адсорбції, розподілу, іонного обміну або на їх комбінації і здійснюється за допомогою переміщення в тонкому шарі (нерухомих фазі) досліджуваних речовин, розчинених у розчиннику або у відповідній суміші розчинників (рухомих фазі).

#### ОБЛАДНАННЯ

**Пластинки.** Хроматографування проводять з використанням пластинок, одержаних як описано у розділі 4.1.1. «Реактиви».

*Попередня підготовка пластинок.* У деяких випадках може знадобитися промивання пластинок перед хроматографуванням, яке може бути виконане за допомогою попереднього елюювання чистих пластинок у підходящому розчиннику. Пластинки можуть бути також імпрегновані (просочені) за допомогою таких процедур, як елюювання, занурення або обприскування. Перед використанням пластинки активують, якщо необхідно, за допомогою нагрівання в термостаті за температури  $\blacktriangleright$  120 °C протягом 20 хв.  $\blacktriangleleft$

**Хроматографічна камера** являє собою ємність із щільно припасованою кришкою і з плоским дном або дном з двома жолобами з інертного прозорого матеріалу, відповідними за розміром використовуваним пластинкам. Для горизонтального елюювання хроматографічна камера має жолоб для рухомих фаз і додатково містить пристрій для подачі рухомих фаз до нерухомих фаз.

**Мікропіпетки, мікрошприци, калібровані капіляри** або інші пристрої, підходячі для нанесення розчинів.

**Пристрій для виявлення або гасіння флуоресценції.**

$\blacktriangleright$  **Проявні пристрої або реактиви.** Підходячі пристрої, використовувані для перенесення реактивів на пластинку шляхом обприскування, оброблення паром або занурення, що забезпечують, якщо необхідно, нагрівання для виявлення розділених речовин.

**Документування.** Для документування виявлених хроматограм можуть бути використані, наприклад, фотографічні знімки або комп'ютерні файли.  $\blacktriangleleft$

#### МЕТОДИКА

$\blacktriangleright$  **Нанесення зразка.** Наносять зазначений об'єм на лінію, паралельну нижньому краю, на відповідній

відстані від нижнього краю і від сторін пластинки; допускають відстань мінімум 10 мм (5 мм для високоефективних пластинок) між центрами округлих плям і 5 мм (2 мм для високоефективних пластинок) між сторонами смуг. Розчини наносять якомога меншими порціями, одержуючи круглі плями від 2 мм до 5 мм у діаметрі (від 1 мм до 2 мм для високоефективних пластинок) або смуги завдовжки від 10 мм до 20 мм (від 5 мм до 10 мм для високоефективних пластинок) і завширшки від 1 мм до 2 мм.

В окремій статті, якщо допускається можливість використання як звичайних, так і високоефективних пластинок, експериментальні умови для високоефективних пластинок зазначають в дужках після зазначення таких для звичайних пластинок.  $\blacktriangleleft$

**Вертикальне елюювання.** Стінки хроматографічної камери вистилають фільтрувальним папером. Рухому фазу наливають у камеру в кількості, достатній для того, щоб після змочування фільтрувального паперу покрити дно камери шаром рідини, необхідним для хроматографування. Для насичення хроматографічну камеру з рухомою фазою закривають кришкою і витримують протягом 1 год за температури від 20 °C до 25 °C.

$\blacktriangleright$  Якщо немає інших зазначень в окремій статті, хроматографічне розділення проводять у насиченій камері. Певні об'єми розчинників наносять, як зазначено вище.  $\blacktriangleleft$

Після випаровування розчинників з нанесених проб пластинку поміщають у хроматографічну камеру якомога більш вертикально, стежачи за тим, щоб плями або смуги знаходилися вище поверхні рухомих фаз. Камеру закривають, залишають її за температури від 20 °C до 25 °C у захищеному від прямих сонячних променів місці.  $\blacktriangleright$  Пластинку виймають після того, як рухома фаза пройде зазначену в окремій статті відстань, вимірювану між точками нанесення зразків і фронтом розчинника. Пластинку висушують і виявляють плями способом, зазначеним в окремій статті.  $\blacktriangleleft$

У разі двовимірної хроматографії після першого хроматографування пластинку висушують і виконують друге хроматографування у напрямку, перпендикулярному до першого.

$\blacktriangleright$  **Горизонтальне елюювання.** Об'єми розчинів випробовуваних речовин, зазначені в окремій статті, наносять як описано вище. Після випаровування розчинників з нанесених проб у жолоб хроматографічної камери вводять за допомогою шприца або піпетки достатню кількість рухомих фаз, поміщають пластинку горизонтально в хроматографічну камеру і приєднують пристрій для подачі рухомих фаз у відповідності з інструкцією виробника. Якщо зазначено в окремій статті, пластинку елюють, починаючи одночасно з двох кінців. Камеру закривають і проводять хроматографування за температури від 20 °C до 25 °C. Після того, як рухома фаза пройде відстань, зазначену в окремій статті, пластинку виймають, висушують і виявляють плями зазначеним способом.

У разі двовимірної хроматографії після першого хроматографування пластинку сушать і виконують друге хроматографування у напрямку, перпендикулярному до першого.

## ВІЗУАЛЬНА ОЦІНКА

**Ідентифікація.** Основну пляму на хроматограмі, одержаній для випробовуваного розчину, порівнюють візуально з відповідною плямою на хроматограмі, одержаній для розчину стандартного зразка (розчину порівняння), порівнюючи забарвлення (колір флуоресценції), розмір і коефіцієнт утримування ( $R_f$ ) обох плям.

▼ Коефіцієнт утримування ( $R_f$ ) (або коефіцієнт затримки ( $R_r$ )) визначають як відношення відстані від точки нанесення проби до центру плями після хроматографування до відстані, пройденій фронтом розчинника від точки нанесення. ▲

*Перевірка розділювальної здатності нерухомої фази для ідентифікації.* Звичайно для оцінки придатності досить випробування на придатність нерухомої фази, описаного у розділі 4.1.1. «Реактиви». В особливих випадках додаткові вимоги зазначають в окремих статтях.

**Випробування на супровідні домішки.** Додаткову пляму (плями) на хроматограмі, одержаній для випробовуваного розчину, порівнюють візуально з відповідною плямою (плямами) на хроматограмі, одержаній для розчину порівняння. Як стандартний зразок для приготування розчину порівняння використовують як саму домішку (домішки), так і різні розведення випробовуваного розчину.

*Перевірка розділювальної здатності.* Вимоги для перевірки розділювальної здатності наводять у відповідних окремих статтях.

*Перевірка чутливості.* Чутливість вважається задовільною, якщо пляма або смуга чітко виявляються на хроматограмі, одержаній з найбільш розведеним розчином порівняння.

## КІЛЬКІСНІ ВИМІРЮВАННЯ

Вимоги до визначення і розділення речовин наводять в окремих статтях.

У тому разі, коли речовини, розділювані методом тонкошарової хроматографії, поглинають або флуоресціюють в ультрафіолетовому або видимому світлі, їх можна кількісно визначити безпосередньо на пластинці, використовуючи відповідне обладнання. Для цього вимірюють відбиття або пропускання падаючого світла, пересуваючи пластинку або вимірюючий пристрій. Аналогічно, використовуючи відповідне оптичне обладнання, можна вимірювати флуоресценцію. Речовини, які містять радіонукліди, можуть бути кількісно визначені трьома способами:

- безпосередньо на пластинці - пересуванням пластинки уздовж придатного лічильника радіоактивності або лічильника радіоактивності уздовж пластини (див. Радіофармацевтичні препарати 125);
- розрізанням пластинки на смуги і вимірюванням радіоактивності на кожній смузі, використовуючи відповідний лічильник радіоактивності;
- зіскрібанням нерухомої фази, розчиненням її у відповідному сцинтиляційному коктейлі і вимірюванням радіоактивності з використанням рідинного сцинтиляційного лічильника.

**Обладнання.** Обладнання для вимірювань безпосередньо на пластинці включає в себе:

- пристрій для прямого нанесення у певному місці пластинки необхідної кількості речовини;
- механічний пристрій для пересування пластинки або вимірювального пристрою вздовж осей X або Y;
- самописець та інтегратор або комп'ютер;
- для речовин, поглинаючих або флуоресціюючих в ультрафіолетовому або видимому світлі: для вимірювання відбиття або пропускання використовуються фотометр з джерелом світла, оптичним пристроєм, що генерує монохроматичне світло, і фотокомірку відповідної чутливості; у тому разі, коли вимірюється флуоресценція, потрібний додатково монохроматичний фільтр для вибору відповідної спектральної області випромінюваного світла;
- для речовин, що містять радіонукліди: підходящий лічильник радіоактивності; для нього необхідно перевірити лінійність діапазону вимірювання.

**Методика.** Готують способом, зазначеним в окремій статті, розчин аналізованої речовини (випробовуваний розчин) і, якщо необхідно, розчини стандартних зразків аналізованих речовин у тому самому розчиннику (розчини порівняння). Наносять однаковий об'єм кожного розчину на пластинку і хроматографують.

*Для речовин, поглинаючих або флуоресціюючих в ультрафіолетовому або видимому світлі.* Готують і наносять не менше трьох розчинів порівняння, концентрації яких охоплюють очікуване значення концентрації у випробовуваному розчині (близько 80 %, 100 % і 120 % від цієї концентрації). Обприскують, якщо необхідно, зазначеним реактивом і реєструють відбиття, пропускання або флуоресценцію на хроматограмах, одержаних для випробовуваного розчину і розчинів порівняння. За одержаними даними розраховують кількість речовини у випробовуваному розчині.

*Для речовин, що містять радіонукліди.* Готують і наносять випробовуваний розчин, що містить близько 100 % очікуваного значення концентрації. Вимірюють радіоактивність як функцію довжини шляху і записують радіоактивність кожного одержаного піка у відсотках від сумарної радіоактивності.

■

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для відповідності критеріям придатності хроматографічної системи.

N

### ОБЛАДНАННЯ

**Пластинки.** Допускається використання пластинок, виготовлених у промислових умовах, якщо вони відповідають вимогам розділу 4.1.1. «*Реактиви*», а також витримують випробування «Перевірка придатності хроматографічної системи», описане в окремій статті.

▼ *Випробування, що рекомендується. 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 визначення придатності ТШХ пластинок Р, 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.▲

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

Допускаються інші умови активації пластинок, описані в окремих статтях.

### МЕТОДИКА

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, застосовують вертикальне елюювання у насиченій атмосфері.

Рекомендується використовувати такі рухомі фази, які забезпечують величини  $R_f$  випробовуваних сполук у межах від 0.3 до 0.7.

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

### ВІЗУАЛЬНА ОЦІНКА

**Випробування на супровідні домішки.** При контролі домішок небажане включення до окремої статті вимоги відсутності плями контрольованої домішки на хроматограмі випробовуваного розчину.

При контролі домішок звичайно використовують порівняння плям домішок, що регламентуються, на хроматограмах випробовуваного розчину і розчинів порівняння. Типова регламентація вмісту домішки виглядає в цьому випадку таким чином:

«*На хроматограмі випробовуваного розчину, крім основної плями, допускається наявність додаткової плями, розташованої на рівні плями на хроматограмі розчину порівняння, яка не перевищує її за величиною і інтенсивністю поглинання або забарвлення (не більше ... %).*»

**Контроль загального вмісту домішок.** У тих випадках, коли немає підстав вважати якісь домішки особливо токсичними, часто не так важливо знати їх справжній вміст. Важливо знати, що цей вміст не перевершує певний рівень. У таких випадках використовують метод внутрішньої нормалізації - як розчини порівняння звичайно використовують розчини самої випробовуваної субстанції різної концентрації, а вміст домішок знаходять у перерахунку на цю субстанцію.

У залежності від кількості різних розчинів субстанції, що наносять на хроматограму у вигляді розчинів порівняння, контроль загального вмісту домішок може бути однорівневим, дворівневим і трирівневим.

Типова регламентація вмісту домішки в однорівневому варіанті виглядає таким чином:

«*На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної плями, не має перевищувати за розміром та інтенсивністю поглинання або забарвлення пляму на хроматограмі розчину порівняння (не більше ... %).*»

Типова регламентація вмісту домішки у дворівневому варіанті виглядає таким чином:

«*На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної плями, не має перевищувати за розміром та інтенсивністю поглинання або забарвлення основну пляму на хроматограмі розчину порівняння 1 (не більше ... %), і тільки одна пляма може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння 2 (не більше ... %).*»

Типова регламентація вмісту домішки у трирівневому варіанті виглядає таким чином:

«*На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної плями, не має перевищувати за розміром та інтенсивністю поглинання або забарвлення пляму на хроматограмі розчину порівняння 1 (не більше ... %); і тільки одна пляма може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння 2 (не більше ... %), і не більше... плям можуть бути інтенсивнішими за пляму на хроматограмі розчину порівняння 3.*»

У дво- і трирівневому варіантах можлива регламентація і загальної суми домішок.

■



## 2.2.28. ГАЗОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

▼ Газова хроматографія (ГХ) являє собою метод хроматографічного розділення, заснований на різниці у розподілі частинок між двома фазами, що не змішуються, в якому рухомою фазою є газ-носіє, що переміщується через нерухома фазу, поміщену в колонку. ГХ застосовують для речовин або їх похідних, що випаровуються при застосовуваних температурах.

Газова хроматографія заснована на механізмах адсорбції, масового розподілу, або розподілу за розмірами. ▲

## ОБЛАДНАННЯ

▼ Обладнання складається з інжектора, хроматографічної колонки, поміщеної у термостат, детектора та системи реєстрації даних (або інтегруючого пристрою, або пристрою запису спектрів). ▲ Газ-носіє проходить із заданою швидкістю через пристрій вводу проби, колонку, а потім через детектор.

Визначення проводять при сталій температурі або у відповідності із заданою температурною програмою.

## ▼ ІНЖЕКТОРИ

*Прямий ввід* розчинів є звичайним способом вводу, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Ввід може бути проведений безпосередньо в голову колонки з використанням шприца або ін'єкційного пневмоапарату, або через паруутворюючу камеру, яка може бути споряджена роздільником потоку.

*Ввід парової фази* може бути здійснений шляхом статичної або динамічної парофазної системи вводу.

*Динамічна парофазна* система вводу включає барботуючий пристрій (продувка і уловлювач), шляхом якого леткі речовини у розчині продуваються через абсорбуючу колонку, в якій підтримується невелика температура. Утримувані речовини потім десорбуються у рухома фазу при швидкому нагріванні абсорбуючої колонки.

*Статична парофазна* система включає нагріту термостатовану камеру для зразків, до якої поміщені закриті віали з твердими або рідкими зразками на фіксований період часу, що дозволяє летким компонентам зразка досягти стану рівноваги між негазовою та паровою фазами. Після встановлення рівноваги наперед задана кількість парової фази з віал вводиться в газовий хроматограф.

## НЕРУХОМА ФАЗА

Нерухомі фази поміщають в колонки, які можуть бути: — капілярними колонками з плавленого кварцу, стінки яких покриті нерухома фазою,

— колонками, заповненими інертними частинками, імпрегнованими нерухома фазою,

— колонками, заповненими твердою нерухома фазою.

Капілярні колонки мають внутрішній діаметр ( $\varnothing$ ) від 0.1 мм до 0.53 мм і довжину від 5 м до 60 м. Рідина або нерухома фаза, яка може бути хімічно зв'язаною з внутрішньою поверхнею, представляє собою плівку від 0.1 мкм до 5.0 мкм завтовшки.

Набивні колонки, зроблені зі скла або металу, звичайно мають довжину від 1 м до 3 м і внутрішній діаметр ( $\varnothing$ ) від 2 мм до 4 мм. Нерухома фаза звичайно представляє собою пористий полімер або твердий носіє, імпрегнований рідкою фазою.

Носії для аналізу полярних сполук на колонках, набитих малоємкою, малополярною нерухома фазою, повинні бути інертними для запобігання утворення хвостатих піків. Активність носіїв може бути зменшена їх сіланізуванням перед покриттям рідкою фазою. Часто використовують промиті кислотою, прожарені діатомітові землі. Доступними є матеріали з різним розміром частинок, серед яких найбільш використовувани матеріали з розміром частинок у діапазонах від 150 мкм до 180 мкм і від 125 мкм до 150 мкм.

## РУХОМА ФАЗА

Час утримування та ефективність піка залежать від швидкості потоку газу носія; час утримування прямо пропорційний довжині колонки, а коефіцієнт розподілу пропорційний квадратному кореню довжини колонки. Для набивних колонок швидкість потоку газу-носія звичайно виражають у мілілітрах за хвилину за атмосферного тиску та кімнатної температури. Швидкість потоку вимірюють на виході детектора за допомогою каліброваного автоматичного пристрою або бульбашкової трубки, при робочій температурі колонки. Лінійна швидкість газу-носія через набивну колонку зворотно пропорційна квадратному кореню внутрішнього діаметра колонки для даного об'єму потоку. Швидкості потоку 60 мл/мин у колонці із внутрішнім діаметром 4 мм та 15 мл/мин у колонці з внутрішнім діаметром 2 мм, дають ідентичні швидкості і аналогічні часи утримування.

Звичайно застосовують гелій або азот у якості газу-носія для набивних колонок, тоді як для капілярних колонок звичайно використовують азот, гелій і водень.

## ДЕТЕКТОРИ

Звичайно застосовують полуменево-іонізаційні детектори, але додатково можуть використовуватися такі детектори: електронного захоплення, азотно-фосфорні, мас-спектрометричні, термо-кондуктометричні, ІЧ-спектрофотометричні з Фур'є перетворенням та інші, у залежності від мети аналізу.

### МЕТОДИКА

Колонку, інжектор і детектор термостатують при температурі та швидкості потоку газу, зазначених в окремій статті, до одержання стабільної базової лінії. ▲ Готують випробовуваний розчин і розчин(и) порівняння, як зазначено в окремій статті. ▼ Розчини не мають містити твердих частинок.

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для відповідності критеріям придатності хроматографічної системи. ▲

### Парофазна газова хроматографія

Парофазна газова хроматографія є методом, найбільш придатним для розділення і визначення летких сполук, присутніх у твердих або рідких зразках. Метод заснований на аналізі парової фази, що перебуває у рівновазі з твердою або рідкою фазою.

### ОБЛАДНАННЯ

Обладнання складається з газового хроматографа, оснащеного пристроєм для вводу парової фази, що знаходиться над випробовуваним зразком. Пристрій вводу може бути приєднаний до блока, що автоматично контролює і регулює тиск і температуру. При необхідності використовують пристрій для видалення розчинників.

Аналізовану пробу вводять у контейнер, оснащений придатною пробкою і клапанною системою, яка регулює проходження газу-носія. Контейнер поміщають у термостатовану камеру з температурою, що встановлюється у відповідності до властивостей аналізованого зразка.

Пробу витримують при заданій температурі протягом часу, достатнього для встановлення рівноваги між твердою або рідкою фазою і паровою фазою.

У контейнер вводять газ-носії і після закінчення зазначеного часу відкривають клапан, щоб газ надходив у хроматографічну колонку, переносячи з собою компоненти, що перейшли в парову фазу.

Замість використання хроматографа, спеціально оснащеного пристроєм для вводу парової фази, можливе також використання герметичних шприців і хроматографа без зазначеного пристрою. У цьому випадку рівновага встановлюється в окремій камері, і парова фаза переноситься в колонку з дотриманням необхідних застережних заходів для запобігання будь-яких змін рівноважного складу.

### МЕТОДИКА

Настроюють прилад для одержання необхідного сигналу, використовуючи підготовані зразки порівняння.

### МЕТОД ПРЯМОГО КАЛІБРУВАННЯ

В однакові контейнери нарізно поміщають аналізовану пробу і кожний із зразків порівняння, приготівані, як зазначено в окремій статті, уникаючи контакту між пристроєм для вводу проб і зразками.

Контейнери герметично закривають і поміщають у термостатовану камеру з температурою і тиском, зазначеними в окремій статті. Після встановлення рівноваги парову фазу хроматографують у зазначених умовах.

### МЕТОД СТАНДАРТНИХ ДОБАВОК

Рівні об'єми аналізованої проби поміщають в однакові зазначені в окремій статті контейнери. В усі контейнери, крім одного, додають зазначені кількості розчину порівняння, що містить відому концентрацію аналізованої речовини, для одержання ряду зразків з концентраціями цієї речовини, що рівномірно збільшуються.

Контейнери герметично закривають і поміщають у термостатовану камеру з температурою та тиском, зазначеними в окремій статті. Після встановлення рівноваги хроматографують парову фазу в зазначених умовах.

Рівняння лінійної залежності розраховують методом найменших квадратів. За одержаним рівнянням визначають концентрацію аналізованої речовини у випробовуваній пробі.

Допускається визначення концентрації з використанням графічного методу. Для цього по осі ординат відкладають середні значення одержаних результатів, а по осі абсцис - концентрації стандартних добавок аналізованої речовини. Екстраполюють лінію, що проходить через одержані точки, до перетину з віссю абсцис. Відстань між цією точкою і початком координат являє собою концентрацію аналізованої речовини у випробовуваному розчині.

### МЕТОД ПОСЛІДОВНИХ ДОБОРІВ ▼ (БАГАТОРАЗОВА ПАРОФАЗНА ЕКСТРАКЦІЯ) ▲

Застосування даного методу описують в окремій статті.

### 2.2.29. РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ

▼ Рідинна хроматографія (РХ) являє собою метод хроматографічного розділення, заснований на різниці у розподілі частинок між двома фазами, що не змішуються, в якому рухомою фазою є рідина, що переміщається через нерухому фазу, поміщену в колонку. ▲

Рідинна хроматографія заснована на механізмах адсорбції, масового розподілу, іонного обміну або розподілу за розмірами молекул.

## ОБЛАДНАННЯ

Обладнання звичайно складається з системи подавання рухомої фази, інжектора, хроматографічної колонки (можуть бути використані пристрої, що контролюють температуру колонки), детектора і системи реєстрації даних (або інтегруючого пристрою, або самописця). Рухома фаза звичайно подається під тиском з однієї або декількох ємностей і протікає через колонку звичайно із постійною швидкістю, а потім через детектор.

## ПРИСТРОЇ ДЛЯ ПОДАВАННЯ РУХОМОЇ ФАЗИ

Пристрій для подавання рухомої фази необхідний для подавання рухомої фази з постійною швидкістю потоку. Коливання тиску при цьому зводиться до мінімуму, наприклад шляхом пропускання розчинника, що є під тиском, через пристрій зменшення імпульсів. Трубопроводи та з'єднання здатні витримувати тиск, що створюється в результаті роботи пристрою для подавання рухомої фази. Насоси можуть бути обладнані системою пристроїв для відведення бульбашок захопленого повітря.

Система, що контролюється мікропроцесором, здатна точно подавати рухому фазу постійного складу (ізократичне елюювання) або складу, що змінюється, (градієнтне елюювання), у відповідності з певною програмою. При градієнтному елююванні є пристрій для подавання рухомої фази, що подає розчинник(и) із декількох ємностей, при цьому змішування розчинників відбувається на стороні високого або низького тиску відносно насоса(ів).

## ІНЖЕКТОРИ

Розчин випробовуваного зразка вводять у рухому фазу, що протікає, в/або близько верхньої частини колонки, використовуючи блок вводу проби, що може функціонувати за високого тиску. Використовують петльові дозатори або пристрої з регульованим об'ємом, які приводяться у дію вручну або за допомогою автосамплера. Ручне часткове наповнення петель може призвести до зниження точності вводу об'єму проби.

## НЕРУХОМІ ФАЗИ

Є багато різновидів нерухомих фаз, що застосовують у рідинній хроматографії, таких як:

- силікагель, окис алюмінію або пористий графіт, використовувани у нормально-фазовій хроматографії, у якій розподіл заснований на різниці в адсорбції і/або масовому розподілі;
- смоли або полімери з кислотними або основними групами, що використовуються в іонно-обмінній хроматографії, в якій розподіл заснований на конкуруванні між поділюваними іонами та іонами рухомої фази;

- пористі силікагелі та полімери, що використовуються в ексклюзивній хроматографії, в якій розподіл заснований на розходженнях у розмірах молекул, відповідних стеричній ексклюзії;
- безліч хімічно модифікованих носіїв, одержаних із полімерів, силікагелю або пористого графіту, використовуваних в обернено-фазовій хроматографії, в якій розподіл заснований на розподілі молекул між рухомою фазою та нерухомою фазою;
- спеціальні хімічно модифіковані нерухомі фази, наприклад, похідні целюлози або амілози, протеїнів або пептидів, циклодекстринів та ін., для розподілу енантіомерів (хиральна хроматографія).

Найчастіше розділення засноване на механізмах розподілу між хімічно модифікованими силікагелями, що використовуються як нерухома фаза, і полярними розчинниками, що використовуються як рухома фаза. Поверхня твердого носія, наприклад, силанольні групи силікагелю, взаємодіють із різними силановими реагентами, створюючи ковалентно-зв'язані силільні похідні, що охоплюють кількість, що варіює, активних ділянок поверхні твердого носія. Природа зв'язаних фаз є важливою характеристикою для визначення розділюючих властивостей хроматографічної системи.

Звичайно застосовують зв'язані фази, зазначені нижче:

Октильна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub>
Октадецильна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub>
Фенільна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Ціанопропільна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CN	CN
Амінопропільна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
Діольна	Si-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH(OH)- -CH <sub>2</sub> -OH	

Якщо немає інших зазначень виробника, обернено-фазові колонки на основі силікагелю вважаються стійкими у рухомих фазах, що мають значення рН у діапазоні від 2.0 до 8.0. Колонки, наповнені пористим графітом або частинками полімерного матеріалу, такого як сополімер стиролдивінілбензолу, стійкі у більш широкому діапазоні рН.

У певних випадках застосовують нормально-фазову хроматографію з немодифікованими силікагелями, пористим графітом або полярними хімічно модифікованими силікагелями, наприклад ціанопропільними або діольними, як нерухома фаза, із неполярною рухомою фазою.

Для розділення в аналітичних цілях, частіше використовують стаціонарні фази з розміром частинок від 3 мкм до 10 мкм. Частинки можуть бути сферичними або неправильної форми, різної пористості та з характерною площею поверхні. Ці параметри визначають хроматографічні властивості конкретних нерухомих фаз. Для обернених нерухомих фаз природа нерухомої фази, ступінь зв'язування, виражена як вміст вуглецю, а також наявність «ендкепіювання» нерухомих фаз (тобто сіланізації залишкових силанольних груп) є додатковими визначальними факторами. Якщо наявні залишкові силанольні групи, може виникати асимет-

рія піків, особливо для речовин з основними властивостями.

В аналітичній хроматографії використовують колонки, вироблені з нержавіючої сталі, якщо немає інших зазначень в окремій статті, з довжиною і внутрішнім діаметром ( $\emptyset$ ), що варіюють. Колонки з внутрішнім діаметром менше 2 мм часто відносять до мікроколонок. Температура рухомої фази та колонки має підтримуватися постійною протягом усього аналізу. У більшості випадків хроматографування проводять при кімнатній температурі, але можуть бути колонки, нагріті для підвищення ефективності. Рекомендується не нагрівати колонки вище 60 °С, так як можливо розкладання нерухомої фази або можливі зміни у складі рухомої фази.

### РУХОМІ ФАЗИ

Для нормально-фазової хроматографії, застосовують малополярні розчинники. Вміст води у рухомій фазі строго контролюється для одержання відтворюваного результату. В обернено-фазовій рідинній хроматографії застосовують водні рухомі фази, з/або без органічних модифікаторів.

Компоненти рухомої фази звичайно фільтрують, щоб видалити частинки більше 0.45 мкм. Багатокомпонентні рухомі фази готують змішуванням необхідних об'ємів (якщо не зазначено змішування мас) індивідуальних компонентів. Як альтернатива, розчинники можуть бути подані окремими насосами або одним насосом з дозуючим клапаном, за допомогою яких здійснюється змішування в необхідних пропорціях. Розчинники звичайно дегазують перед подаванням, щоб уникнути утворення бульбашок газу в кюветі детектора, шляхом барботування гелієм, обробки ультразвуком або використовуючи мембранно-вакуумні модулі у режимі «on-line».

Розчинники для приготування рухомої фази звичайно вільні від стабілізаторів і прозорі за довжини хвилі детектування, якщо використовується ультрафіолетовий детектор. Використовувані розчинники та інші компоненти мають бути відповідної якості. Коригування рН, якщо необхідно, здійснюється для водного компоненту рухомої фази, а не для суміші. При використанні буферних розчинів здійснюють відповідне промивання системи сумішшю води й органічного модифікатора рухомої фази (5 % об/об) для запобігання кристалізації солей після закінчення хроматографування.

Рухомі фази можуть містити інші компоненти, наприклад, протиіони для іон-парної хроматографії або хиральні модифікатори для хроматографії, що використовує ахиральні нерухомі фази.

### ДЕТЕКТОРИ

В ультрафіолетовій і видимій областях спектра частіше застосовуються спектрофотометри, у тому числі

діодно-матричні пристрої. Також можуть бути використані флуоресцентні спектрофотометри, диференціальні рефрактометри, електрохімічні детектори, мас-спектрометри, детектори, що розсіюють світло, детектори радіоактивності або інші спеціальні детектори.

### МЕТОДИКА

Колонку врівноважують при зазначених складі та швидкості потоку рухомої фази при кімнатній температурі або при температурі, зазначеній в окремій статті, до того моменту, коли буде одержана стабільна базова лінія. Готують випробовуваний розчин і розчин(и) порівняння, як зазначено в окремій статті. Розчини не мають містити твердих частинок.

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для відповідності критеріям придатності хроматографічної системи. ▲

### 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 використання водної рухомої фази — *гель-фільтраційною хроматографією*. Проба вводиться в колонку, заповнену гелем або пористими частинками 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 в нерухомій рідкій фазі (стаціонарна фаза) у порах матеріалу, яким заповнена колонка. Діапазон розмірів розділюваних молекул визначається діапазоном розмірів пор наповнювача.

Досить маленькі молекули, що здатні проникати в усі пори матеріалу, елюються в повному об'ємі колонки ( $V_i$  — повний проникаючий об'єм або межа ексклюзії). Молекули з розмірами, що перевищують розмір усіх пор матеріалу колонки, мігрують лише крізь простір між частинками наповнювача без утримування й елюються у вільному об'ємі колонки ( $V_0$  — об'єм ексклюзії або мертвої об'єм). Розподіл молекул за розмірами відбувається між об'ємом ексклюзії і повним проникаючим об'ємом колонки; найбільш ефективний розподіл звичайно відбувається в перших двох третинах даного діапазону.

*Обладнання.* Обладнання включає хроматографічні колонки з довжиною і внутрішнім діаметром ( $\emptyset$ ), що варіюють, заповнені 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 нашаруватися на поверхню матеріалу колонки під елюент. Інший кінець колонки звичайно приєднують до відповідного детектора із автоматичним пристроєм, що реєструє і забезпечує контроль відносних концентрацій розділених компонентів проби. Звичайно використовують такі детектори: фотометричний, рефрактометричний або люмінесцентний. Якщо необхідно, може бути приєднаний автоматичний колориметр 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.

▼ Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «Методи хроматографічного розділення» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для задоволення критеріям придатності хроматографічної системи. ▲

#### 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 калібрувальними стандартними речовинами, зазначеними в окремій статті. Для калібрувальних стандартних речовин будують графік залежності об'єму утримування від логарифма молекулярних мас. Графік, обмежуваний 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 молекулярно-масового розподілу дозволяє одержати верогідні 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.

#### 2.2.32. ВТРАТА В МАСІ ПРИ ВИСУШУВАННІ

Визначення втрати в масі при висушуванні проводять одним з наведених способів і виражають у відсотках (*маса/маса*).

**Методика.** Зазначену в окремій статті кількість випробовуваної речовини поміщають у зважений бюкс, попередньо висушений за умов, описаних для випробовуваної речовини. Речовину сушать до постійної маси або протягом часу, зазначеного в окремій статті, одним з наведених нижче способів. ▼ Якщо для температури висушування зазначено не температурний інтервал, а одинарне значення температури, висушування проводять при зазначеній температурі  $\pm 2^\circ\text{C}$ . ▲

- а) «в ексикаторі»: висушування проводять над *фосфору(V) оксидом P* за атмосферного тиску і кімнатної температури;
- б) «у вакуумі»: висушування проводять над *фосфору(V) оксидом P* за тиску від 1.5 кПа до 2.5 кПа і кімнатної температури;
- в) «у вакуумі в межах зазначеного температурного інтервалу»: висушування над *фосфору(V) оксидом P* за тиску від 1.5 кПа до 2.5 кПа і температури, зазначеної в окремій статті;
- г) «в межах зазначеного температурного інтервалу»: висушування у сушильній шафі за температурного інтервалу, зазначеного в окремій статті;
- д) «під високим вакуумом»: висушування над *фосфору(V) оксидом P* за тиску не більше 0.1 кПа і температури, зазначеної в окремій статті.

Якщо зазначені інші умови, використовувана методика повністю описується в окремій статті.

### ▼2.2.34. ТЕРМІЧНИЙ АНАЛІЗ▲

Термічний аналіз поєднує групу методів, за допомогою яких визначається залежність зміни різних фізичних властивостей речовини від температури. Звичайно у більшості використовуваних методів визначають зміну енергії або маси випробовуваної речовини.

#### ▼ТЕРМОГРАВИМЕТРІЯ▲

Термогравіметрія являє собою метод, за допомогою якого реєструють зміну маси випробовуваного зразка в залежності від температури, що змінюється відповідно до контрольованої програми.

**Прилад.** Основними складовими частинами термовагів є: пристрій для нагрівання або охолодження речовини відповідно до заданої температурної програми, комірка для зразка ▼ з контрольованими параметрами атмосфери▲, 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 з використанням підходячого матеріалу.

**Калібрування електровагів.** Відповідну кількість ▼ підходячого сертифікованого матеріалу порівняння▲ поміщають у комірку для зразка та 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 °C підвищення температури припиняють. На графіку залежності маси від температури або маси від часу вимірюють відстань між початковим і кінцевим плато, що відповідає зміні маси зразка. Втрата в масі для сертифікованого матеріалу порівняння зазначена у маркуванні.

**Методика.** ▼ Використовують аналогічну послідовність проведення операцій для випробовуваної субстанції відповідно до умов, зазначених в окремій статті.▲ Зміну маси випробовуваного зразка визначають, вимірюючи відстань між початковим і кінцевим плато на одержаній термогравіметричній кривій. Втрату в масі виражають у відсотках ( $m/m$ ).

За регулярного використання приладу періодично проводять калібрування та перевірку температурної шкали. ▼ У протилежному разі такі перевірки здійснюють перед кожним вимірюванням.▲

Оскільки параметри атмосфери, в якій здійснюється випробування, є критичними, для кожного визначення відмічають: тиск або швидкість потоку, склад газової суміші.

### ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА СКАНУВАЛЬНА КАЛОРИМЕТРІЯ

Диференціальна сканувальна калориметрія (ДСК) являє собою метод, що дозволяє простежити за енергетичними процесами, що відбуваються при нагріванні (або охолодженні) речовини (або суміші речовин) і визначити зміну ентальпії та питому теплоємність, а також відповідні їм значення температури.

Метод використовується для визначення різниці в кількостях тепла, що виділяється або поглинається випробовуваним зразком, і коміркою порівняння, в залежності від температури. Існує два різновиди ДСК-приладів: прилади з компенсацією потужності для підтримки нульової різниці температур між випробовуваним зразком і зразком порівняння; і прилади з використанням постійної швидкості нагрівання та визначенням температурного диференціала як різниці теплових потоків між зразком і зразком порівняння.

**Прилад.** ДСК-прилад із компенсацією потужності складається з печі, що містить тримач зразка з коміркою порівняння і коміркою для зразка порівняння. ДСК-прилад із тепловим потоком складається із печі, що містить одну комірку із тримачем для тигля з зразком порівняння і тигля з випробовуваним зразком.

До приладів приєднані: пристрій для програмування температури, термодетектор(и) і система запису, що може бути поєднана з комп'ютером. Вимірювання проводять за контрольованих параметрів атмосфери.

**Калібрування приладу.** Прилад калібрують за змінами температури й ентальпії, використовуючи індій високої чистоти або будь-які інші підходящі сертифіковані матеріали, відповідно до інструкції виробника приладу. Для контролю лінійності може бути використана комбінація двох металів, наприклад, індію та цинку.

**Правила роботи на приладі.** Відповідну кількість випробовуваної речовини зважують у підходячому тиглі та поміщають у тримач зразка. Встановлюють початкову та кінцеву температури, та швидкість нагрівання відповідно до умов випробування, зазначених в окремій статті.

Починають аналіз і реєструють криву диференціального термічного аналізу: показання температури або часу відкладається по осі абсцис зі зростанням значень зліва направо; показання енергії відкладається по осі ординат (з характеристикою зміни – ендотермічна або екзотермічна).

Температура, за якої відбувається процес (початкова температура), відповідає перетинанню (А) продовження базової лінії з дотичною у точці найбільшого нахилу (точка перегину) кривої (див. Рис.2.2.34.-1). Закінчення термічного процесу визначають за найвищою точкою на кривій.

Значення ентальпії процесу пропорційне значенню площі під кривою, що обмежена базовою лінією; ко-

ефіцієнт пропорційності визначається за результатами вимірювання теплоти плавлення відомої речовини (наприклад, індію) за таких самих умов визначення.

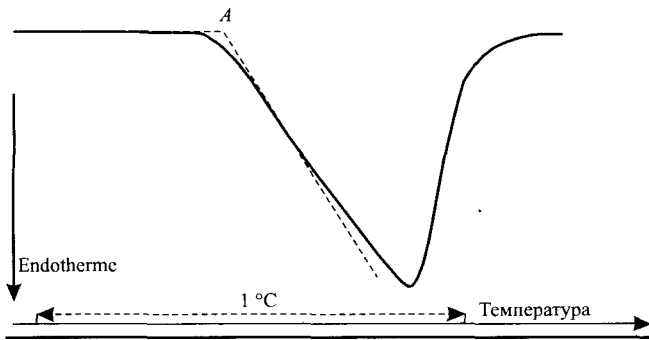


Рисунок 2.2.34.-1. Термограма

Кожна термограма може супроводжуватися такими даними: умови випробування, запис про останнє калібрування, маса наважки зразка та його ідентифікація (включаючи термічну історію), контейнер, атмосфера (склад, швидкість потоку, тиск), напрямок і швидкість температурних змін, прилад і чутливість записуючого пристрою.

**Застосування**

*Дослідження фазових переходів.* Визначення температури, змін теплоємності й ентальпії фазових переходів випробовуваної речовини в залежності від температури.

тверда речовина - тверда речовина	алотропія - поліморфізм
	склування
	десольватація
	аморфний - кристалічний
тверда речовина - рідина	плавлення
тверда речовина - газ	сублимація
рідина - тверда речовина	тверднення
	перекристалізація
рідина - газ	паротворення

*Зміна хімічного складу.* Вимірювання теплоти та температур реакції за даних експериментальних умов для того, щоб, наприклад, визначити кінетику розкладаючої або десольватації.

*Застосування фазових діаграм.* Створення фазових діаграм для сумішей твердих речовин. Створення фазових діаграм може бути важливим етапом при розробці складу і оптимізації процесу охолодження - висушування.

*Визначення ступеня чистоти.* Вимірювання теплоти плавлення та точки плавлення методом ДСК дозволяє визначити вміст домішок у випробовуваній речовині з однієї термічної діаграми, при цьому потрібне використання тільки декількох міліграмів зразка при відсутності необхідності точних повторних вимірювань справжньої температури.

Теоретично плавлення цілком кристалічної чистої субстанції за постійного тиску характеризується теплотою плавлення  $\Delta H_f$  у нескінченно вузькому діапазоні, відповідному точці плавлення  $T_0$ . Розширення цього діапазону – чутливий індикатор наявності домішок. Тому зразки однієї речовини, у якій вміст домішок варіює на декілька десятих відсотка, дають термічні діаграми, що візуально розрізняються (див. Рис. 2.2.34.-2).

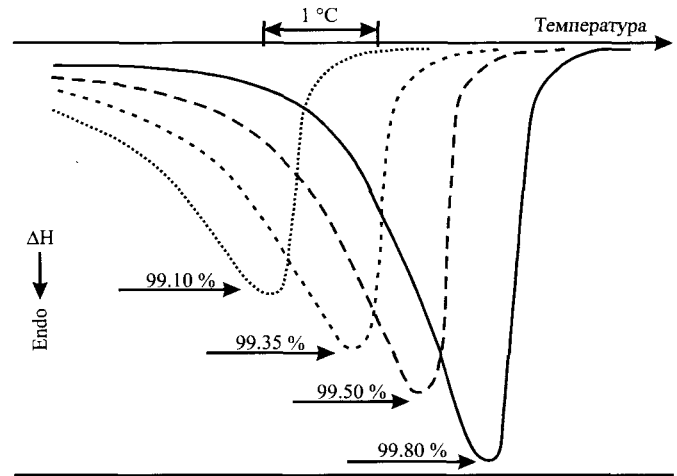


Рисунок 2.2.34.-2. Термічні діаграми, відповідні зразкам речовини різного ступеня чистоти

Визначення молярної чистоти методом ДСК засновано на математичній апроксимації інтегральної форми рівняння Вант-Гоффа, застосовуваного до концентрацій (не до активностей) у бінарній системі

$$[\ln(1 - x_2) = -x_2 \cdot T \times T_0 = T_0^2]:$$

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \times x_2 \quad (1)$$

де:

$x_2$  — мольна частка домішки, а саме - число молекул домішки, ділене на загальне число молекул у рідкій (або розплавленій) фазі за температури  $T$ ;

$T_0$  — температура плавлення хімічно чистої речовини, у Кельвінах;

$\Delta H_f$  — молярна теплота плавлення речовини, у Джоулях;

$R$  — газова стала для ідеального газу, у Джоуль·Кельвінах  $^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Визначення чистоти методом ДСК обмежене визначенням домішок, що утворюють евтектичну суміш з індивідуальною речовиною і наявні у випробовуваній речовині у мольній фракції менше 2 % .

Метод не може бути використаний для аналізу:

- аморфних речовин;
- сольватів або поліморфних сполук, нестабільних у зазначеному у випробуванні температурному діапазоні;
- домішок, що утворюють тверді розчини з основною речовиною;

— домішок, що нерозчинні в рідкій фазі або у розплаві основної речовини.

У процесі нагрівання випробовуваної речовини домішка цілком розплавляється при температурі плавлення евтектичної суміші. Вище цієї температури у твердій фазі міститься тільки чиста речовина. У міру підвищення температури від температури евтектичної суміші до температури плавлення чистої субстанції мольна частка суміші у рідині постійно знижується, в той час як мольна частка чистої розплавленої речовини постійно зростає. Для усіх значень температури, що перевищують точку евтектики:

$$x_2 = \frac{1}{F} \times x_2^* \quad (2)$$

де:

$F$  — частка розплавленої фракції випробовуваної речовини;

$x_2^*$  — мольна частка суміші у випробовуваному зразку.

Якщо весь зразок розплавиться,  $F=1$  і  $x_2 = x_2^*$ .

Якщо рівняння (2) об'єднати з рівнянням (1), одержимо таке рівняння:

$$T = T_0 - \frac{x_2^* RT_0^2}{\Delta H_f} \times \frac{1}{F}$$

Значення теплоти плавлення одержують шляхом інтегрування площі піка плавлення.

Температуру плавлення чистої речовини ( $T_0$ ) одержують екстраполяцією з графіка залежності температури, вираженої у Кельвінах, від  $1/F$ . Значення кута  $\alpha$  нахилу прямої, одержаної після лінеаризації (якщо необхідно), відповідає  $RT_0^2 \frac{x_2^*}{\Delta H_f}$ , що дозволяє оцінити величину  $x_2^*$ .

Мольну частку загального вмісту евтектичних домішок у випробовуваній речовині, у відсотках, визначають шляхом множення значення  $x_2^*$  на 100.

### ТЕРМОМІКРОСКОПІЯ

Фазові переходи можуть бути виявлені за допомогою термомікроскопії — методу, що дозволяє досліджувати зразок, підданий програмованій зміні температури, у поляризованому світлі під мікроскопом.

Спостереження, проведені з використанням термомікроскопії, дозволяють чітко ідентифікувати природу процесу, виявленого з використанням термогравіметрії та диференціального термічного аналізу.

**Прилад.** Прилад складається із мікроскопу, з'єднаного з поляризатором світла, поверхні нагрівання, пристрою, що програмує температуру і швидкість нагрівання або охолодження, і системи, що записує значення температур переходів. Прилад може бути додатково споряджений відеокамерою і відеомагнітофоном. ▲

► Методи термічного аналізу використовують для:

- створення оптимальних умов процесів синтезу та аналізу лікарських речовин;
- фармацевтичної розробки та пошуку оптимального складу готових лікарських засобів;
- оцінки якості лікарських субстанцій і матеріалів для виробництва контейнерів для пакування готових лікарських засобів;
- визначення і контролю критичних точок технологічних процесів виробництва готових лікарських засобів.

Термічні методи аналізу, як правило, не вимагають великих кількостей речовин і нетривалі за часом визначення. Тому, наприклад, визначення втрати в масі при висушуванні методом термогравіметрії проводять для дорогих субстанцій.

### ТЕРМОГРАВІМЕТРИЯ

**Прилад.** Звичайно у термобагах використовують інертну (азот або аргон), або окисну (повітря або кисень) атмосферу.

### Застосування

*Розробка умов проведення аналітичних методик.* Точне визначення умов висушування або прожарювання аналітичних осадів.

*Кількісний аналіз.* Дослідження термограм багатоконпонентної суміші дає можливість визначити компоненти суміші та розрахувати їх кількості у випробовуваному зразку.

*Кінетичні дослідження.* Вивчення реакцій розкладання, що протікають при постійній температурі.

*Визначення вмісту води у пробі.* Одержання інформації щодо природи води, що міститься — адсорбована або структурна.

Часто буває корисним порівняти термогравіметричну криву з термогравіметричною кривою за похідною, на якій більш чітко окреслюються відповідні ділянки. Такий аналіз має назву *диференціальної термогравіметрії* (ТГП).

### ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА СКАНУВАЛЬНА КАЛОРИМЕТРИЯ

Диференціальна сканувальна калориметрія (ДСК) є одним із варіантів класичного диференціального термічного аналізу (ДТА), який дозволяє простежити за змінами у випробовуваному зразку на підставі вимірювання поглиненої або виділеної теплоти. На відміну від класичного методу ДТА, ДСК дозволяє одержати не тільки якісні дані щодо температур і напрямків пе-



реходів, але й кількісні дані. Площа під піком кривої ДСК відповідає кількості енергії, витраченій на підтримання ізотермічних умов. При цьому розходження у теплопровідності, теплоємності й інших параметрах нівелюються.

## ДЕРИВАТОГРАФІЯ

Одночасне поєднання різних методів термічного аналізу, або послідовне застосування методу термічного аналізу з іншими фізико-хімічними методами має назву *комбінованих методів термічного аналізу*.

Одночасна реєстрація кривих термогравіметричного визначення (ТГ), диференціального термічного аналізу (ДТА), а часто й диференціального термогравіметричного аналізу (ДТГ) називається *дериватографією*. Одночасна реєстрація зміни маси зразка і процесів, що супроводжуються виділенням або поглинанням тепла, дозволяє істотно розширити можливість застосування цих методів. ▲

### 2.2.40. СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ В БЛИЖНІЙ ІНФРАЧЕРВОНІЙ ОБЛАСТІ

Спектрофотометрія в ближній інфрачервоній області (БІЧ) являє собою метод з різноманітним застосуванням у фармацевтичному аналізі. Ближній ІЧ спектральний діапазон охоплює область від близько 780 нм до близько 2500 нм (від близько  $12\,800\text{ см}^{-1}$  до близько  $4000\text{ см}^{-1}$ ). У деяких випадках найбільш корисна інформація знаходиться в спектральному діапазоні від близько 1700 нм до близько 2500 нм (від близько  $6000\text{ см}^{-1}$  до  $4000\text{ см}^{-1}$ ). У спектрах БІЧ-області переважають обертони коливань С-Н, N-H, O-H, і S-H та комбінації основних частот. Ці смуги є високоінформативними, якщо інформація одержується за допомогою підхожих хемометричних алгоритмів. БІЧ-смуги значно менш інтенсивні за основні коливання в середній ІЧ-області, від яких вони походять. Оскільки молярні коефіцієнти поглинання в БІЧ-області нижчі, випромінювання звичайно проникає в матеріали (включаючи тверді) на кілька міліметрів. Крім того, багато матеріалів, такі як скло, відносно прозорими в даній області.

Крім можливості використання стандартних прободготовки та методик, можливе проведення вимірів у ближній ІЧ-області безпосередньо на зразках без попередньої підготовки проби. На основі спектрів у ближній ІЧ-області може бути отримана як фізична, так і хімічна, як якісна і, так і кількісна інформація. Однак, пряме порівняння спектру випробовуваної речовини зі спектром хімічного стандартного зразка, як це використовується в ІЧ-абсорбційній спектрометрії, є неприйнятним. Потрібна підхожа валідована математична обробка даних.

БІЧ-спектрофотометрія в ближній інфрачервоній області має широке застосування як для хімічного, так і для фізичного аналізу, наприклад:

#### Хімічний аналіз

- ідентифікація діючих та допоміжних речовин, готових лікарських форм, проміжних продуктів виробництва, хімічної сировини і пакувальних матеріалів;
- кількісне визначення діючих і допоміжних речовин, визначення хімічних чисел, таких як гідроксильне число, йодне число, кислотне число, визначення вмісту води, визначення ступеня гідроксилювання, контроль вмісту розчинників;
- контроль процесу виробництва.

#### Фізичний аналіз

- кристалічні форми і кристалічність, поліморфізм, псевдополіморфізм, розмір частинок;
- процес розчинення, схема розпаду, твердість;
- вивчення поверхневих властивостей;
- контроль процесу виробництва, наприклад контроль перемішування і гранулювання;

На виміри в БІЧ-області впливають багато хімічних і фізичних факторів, що описані нижче. Відтворність і значимість результатів залежать від контролю цих факторів, і виміри звичайно є дійсними лише для конкретної калібрувальної моделі.

#### ПРИЛАД

БІЧ-спектрофотометри застосовують для запису спектрів в області від близько 780 нм до близько 2500 нм (від близько  $12\,800\text{ см}^{-1}$  до близько  $4000\text{ см}^{-1}$ ). Всі БІЧ-виміри засновані на проходженні світла крізь (або в) випробовуваний зразок і вимірі інтенсивності променя, що вийшов (променя, що пройшов, розсіявся або відбився від зразка). Спектрофотометри для реєстрації спектрів у БІЧ-області звичайно включають підхоже джерело випромінювання, монохроматор або інтерферометр. Звичайно монохроматори являють собою акустико-оптичні фільтри, що перебудовуються, (АОТФ; АОПФ), дифракційні решітки або призми. Як джерела світлового випромінювання високої інтенсивності використовують кварцові або вольфрамові лампи, або аналогічні. Оскільки для вольфрамових ламп можлива висока стабілізація джерела світлового випромінювання, багато спектрофотометрів для реєстрації спектрів у БІЧ-області мають однопроменеву конструкцію. Як правило, для детекції використовують такі матеріали: кремній, свинцю сульфід, індію арсенід, індію галію арсенід, кадмію ртуті телурид (КРТ) і дейтерований тригліцинсульфат (ТГС). Стандартними пристроями для зразків є, зокрема, кюветні тримачі зразків, волоконно-оптичні зонди, трансмісійні комірки для занурення, відкатні тримачі зразків або тримачі зразків, що обертаються. Вибір залежить від наміченого прикладного завдання, придатності системи добору проб для відповідного типу аналізованого зразка. Підхожа обробка даних та оціночні зразкі є, як правило, частиною системи.

### МЕТОДИ ВИМІРУ

**Режим пропускання.** Пропускання ( $T$ ) являє собою ступінь зменшення інтенсивності випромінювання, що пройшло крізь зразок за даної довжини хвилі. Зразок поміщають в оптичний пучок між джерелом випромінювання і детектором; розміщення є аналогічним до такого як в багатьох традиційних спектрофотометрах і результат вимірювань подається в одиницях пропускання ( $T$ ) або/та поглинання ( $A$ ).

$$T = \frac{I}{I_0},$$

де:

$I_0$  — інтенсивність випромінювання, що падає на речовину;

$I$  — інтенсивність випромінювання, що пройшло через речовину;

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} \left( \frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right).$$

**Режим дифузійного відбиття.** Режим дифузійного відбиття заснований на вимірі відбиття ( $R$ ), що являє собою відношення інтенсивності випромінювання, відбитого від зразка ( $I$ ) до інтенсивності випромінювання, відбитого від фонові або референтної відбиваючої поверхні ( $I_r$ ). БІЧ-випромінювання може проникати на значну відстань у зразок, у якому може поглинатися комбінаційними частотами та обертонами коливань різних груп аналіта, що є присутніми у зразку. Випромінювання, що не поглинулося, відбивається від зразка до детектора.

Спектр відбиття в БІЧ-області звичайно одержують шляхом розрахунку і побудови кривої залежності  $\log(1/R)$  від значень довжин хвиль або хвильових чисел.

$$R = \frac{I}{I_r},$$

де:

$I$  — інтенсивність випромінювання, дифузійно відбитого від зразка;

$I_r$  — інтенсивність випромінювання, відбитого від фонові або референтної поверхні, що відбиває;

$$A_R = \log_{10} \left( \frac{1}{R} \right) = \log_{10} \left( \frac{I_r}{I} \right).$$

**Режим пропускання-відбиття.** Цей режим є комбінацією пропускання і відбиття. При вимірі пропускання-відбиття ( $T^*$ ) використовують дзеркало або дифузійну відбиваючу поверхню для відбиття випромінювання, що пройшло крізь зразок вдруге; таким чином, подвоюється довжина оптичного шляху. Випромінювання, що не поглинулося, відбивається від зразка до детектора.

$$T^* = \frac{I}{I_T},$$

де:

$I_T$  — інтенсивність випромінювання, що пройшло і відбилось, без зразка;

$I$  — інтенсивність випромінювання, що пройшло і відбилось, зі зразком;

$$A^* = \log_{10} \left( \frac{1}{T^*} \right).$$

### ПІДГОТОВКА / ПОДАЧА ЗРАЗКА

**Режим пропускання.** Вимір і розрахунок пропускання ( $T$ ) залежить від фонового спектра пропускання. Референтним фоном може бути повітря, порожня кювета, еталонний розчинник або, в окремих випадках, стандартний зразок. Даний метод звичайно застосовують для розведених і нерозведених рідких зразків, дисперсних систем, розчинів і твердих речовин. Для вимірів пропускання твердих речовин використовують підходящий пристрій для зразка. Зразки поміщають у кювету з підходящою довжиною оптичного шляху (звичайно від 0.5 мм до 4 мм), прозору для БІЧ-випромінювання, або аналізують поза кюветним відділенням, шляхом занурення в зразок волоконно-оптичного зонда підходящої конфігурації, що дозволяє записувати спектри в області пропускання, що відповідає специфікації приладу і поставленому завданню.

**Режим дифузійного відбиття.** Цей метод звичайно застосовують для твердих речовин. Випробуваний зразок поміщають у підходящий пристрій. Слід звернути увагу на те, щоб умови вимірювання були максимально відтворюваними при переході від одного зразка до іншого. При зануренні в зразок волоконно-оптичного зонда його необхідно розташовувати таким чином, щоб забезпечити нерухомість зонда в процесі реєстрації спектра і максимально можливу відтворюваність умов вимірювання при переході від одного зразка до іншого. Випромінювання, відбите від референтної відбиваючої поверхні, сканують з метою одержання базові лінії і потім вимірюють коефіцієнт відбиття одного або більше випробовуваних зразків. Звичайно як стандарти відбиття використовують керамічні плитки, перфторовані полімери та золото. Можуть бути використані інші підходящі матеріали. Пряме порівняння можливе тільки для тих спектрів, що записані в порівнянні з фоновією поверхнею з аналогічними оптичними властивостями. Мають враховуватися: розмір частинок, наявність гідратаційної води і ступінь сольватації.

**Режим пропускання-відбиття.** Відбивач поміщають за зразком таким чином, щоб подвоїти довжину оптичного шляху. Таке розташування може бути частиною конфігурації приладу з відбивачем і волоконно-оптичною системою, у якому джерело і детектор знаходяться з однієї сторони від зразка. Зразок досліджують у кюветі з дзеркальним або підходящим дифузійним відбивачем, зробленим з металу або інертного матеріалу (наприклад, титану діоксиду), що не поглинає в БІЧ-області.

## ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СПЕКТРАЛЬНИЙ ВІДКЛИК

**Температура зразка.** Цей параметр важливий для водних розчинів і багатьох рідин, для яких розходження в кілька градусів може викликати значні зміни спектра. Температура також є важливим параметром для твердих речовин і порошків, що містять воду.

**Вологість і залишки розчинників.** Вологість і залишки розчинників, присутні у зразках, будуть збільшувати значимі смуги поглинання в спектрах БІЧ-області.

**Товщина зразка.** Товщина зразка, що є відомим джерелом спектральної варіабельності і має враховуватися та/або контролюватися. Наприклад, при вимірюванні відбиття зразок може бути «нескінченно» товстим або тонші зразки постійної товщини повинні мати стійкий, що диффузно відбиває, матеріал підкладки з постійною, бажано високою відбиваючою здатністю.

**Оптичні властивості зразка.** Для твердих речовин повинні бути враховані розсіюючі властивості як поверхні, так і всього об'єму зразка. Для запису спектрів фізично, хімічно або оптично неоднорідних зразків може знадобитися усереднення зразка шляхом: збільшення розміру пучка або випробування великої кількості зразків, чи обертання зонда. Деякі фактори, такі як різний ступінь ущільнення або розмір частинок у порошках, характер поверхні, можуть бути причиною значних спектральних розходжень.

**Поліморфізм.** Зміни в кристалічній структурі (поліморфізм) впливають на спектр. Грунтуючись на даних БІЧ- спектрів можна розрізнити різноманітні кристалічні, а також аморфні форми твердих речовин. При наявності великого числа кристалічних форм необхідно упевнитися, що калібрувальні стандарти мають відповідний розподіл форм, підходящий для призначеного застосування.

**Вік зразків.** Хімічні, фізичні або оптичні властивості зразків можуть змінюватися з часом. Необхідно переконатися, що аналізовані в БІЧ-області спектра зразки є типовими до тих, що були використані при калібруванні. При аналізі зразків різного віку мають бути враховані потенційні відмінності у властивостях.

## КОНТРОЛЬ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ

Експлуатацію приладу проводять відповідно до інструкції виробника. Регулярно проводять перевірки відповідно до режиму використання приладу і випробування речовин.

**Перевірка шкали довжин хвиль (за винятком приладів з фільтром).** Шкалу хвильових чисел перевіряють, як правило, в області від близько 780 нм і до близько 2500 нм (від близько 12 800  $\text{cm}^{-1}$  до близько 4000  $\text{cm}^{-1}$ )

або в призначеному для аналізу спектральному діапазоні з використанням одного або більш підходящих стандартів хвильових чисел, що мають характеристичні максимуми і мінімуми в інтервалі використовуваних довжин хвиль. Підходящими референтними матеріалами, наприклад, є хлористий метилен або суміш оксидів рідкісноземельних металів. Записують спектр із таким самим спектральним розрізненням, як і при одержанні сертифікованого значення. Відзначають положення не менше як 3 піків, розташованих в межах використовуваного діапазону. Допустиме відхилення має становити  $\pm 1$  нм при 1200 нм;  $\pm 1$  нм - при 1600 нм;  $\pm 1.5$  нм — при 2000 нм ( $\pm 8 \text{ cm}^{-1}$  — при 8300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$  — при 6250  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$  — при 5000  $\text{cm}^{-1}$ ). Для кожного піка використовуваного референтного матеріалу застосовують відхилення найближчої з вище наведених довжин хвиль (хвильових чисел). Для приладів з фільтром калібрування шкали хвильових чисел може бути виконане з використанням вузької водно-парової лінії при 7299.86  $\text{cm}^{-1}$  або вузької лінії сертифікованого матеріалу. Для оксидів рідкісноземельних металів випадків найбільш підходящим стандартом є NIST 1920 (a).

**Запис у режимі пропускання.** Для довжини оптичного шляху 1.0 мм може бути використаний метиленхлорид Р. Метиленхлорид дає виражені характеристичні смуги при 1155 нм, 1366 нм, 1417 нм, 1690 нм, 1838 нм, 1894 нм, 2068 нм і 2245 нм. Для калібрування використовують смуги при 1155 нм, 1417 нм, 1690 нм і 2245 нм. Також можуть бути використані інші підходящі стандарти.

**Запис у режимі дифузійного відбиття.** Може використовуватися суміш оксидів диспрозю, гольмію і ербію (у масовому співвідношенні 1:1:1) або інший сертифікований матеріал. Цей референтний матеріал дає характеристичні піки при 1261 нм, 1681 нм і 1935 нм. Якщо неможливе використання зовнішніх твердих стандартів і якщо запис у режимі дифузійного відбиття здійснюють безпосередньо в комірках або використовують волоконно-оптичні зонди, тоді використовують інтенсивно перемішану суспензію 1.2 г діоксиду титану Р у близько 4 мл метиленхлориду Р безпосередньо в комірці або зонді. Спектр записують через 2 хв. Діоксид титану не поглинає в БІЧ-області. Спектр записують з максимальною номінальною інструментальною шириною смуги 10 нм при 2500 нм ( $16 \text{ cm}^{-1}$  при 4000  $\text{cm}^{-1}$ ). Відзначають положення не менш 3 піків, розподілених в межах використовуваного діапазону. Допустимі відхилення наведені в підрозділі «Перевірка шкали довжин хвиль». Для кожного піку використовуваного референтного матеріалу застосовують відхилення для найближчої довжини хвилі (хвильового числа) для кожного використовуваного піка.

**Перевірка відтворюваності довжин хвиль (крім приладів з фільтром).** Відтворюваність довжин хвиль перевіряють, використовуючи підходящі стандарти. Стандартне відхилення довжин хвиль стандарту має відповідати специфікаціям виробника приладу.

**Перевірка фотометричної лінійності і стабільності відгуку.** Перевірку фотометричної лінійності проводять з використанням набору стандартів пропускання або відбиття з відомими значеннями поглинання або відбиття, вираженими у відсотках. Для вимірів у режимі відбиття підходять полімерні стандарти з добавками вуглецю. Використовують не менше 4 стандартних зразків в інтервалі від 10 % до 90 %, такі як 10 %, 20 %, 40 % і 80 % з відповідними значеннями оптичної густини 1.0, 0.7, 0.4, і 0.1. Якщо систему використовують для аналізу зразків з оптичною густиною вище ніж 1.0, до набору стандартів додають 2 % і/або 5 % стандарти. Будують залежність отриманих значень оптичних густин стандартів проти наданих їм значень оптичних густин і розраховують лінійну регресію. Припустимі відхилення складають  $1.00 \pm 0.05$  для кута нахилу і  $0.00 \pm 0.05$  для точки перетину з віссю ординат.

Завдяки різниці в експериментальних умовах спектри, записані при калібруванні стандартів відбиття в заводських умовах, можуть відрізнитися від спектрів тих самих стандартів, в експериментальних умовах, у яких вони згодом будуть використовуватися. Тому величини відбиття набору калібрувальних стандартів, виражені у відсотках, не можуть бути корисними в спробі здійснити «абсолютне» калібрування для даного приладу. Але поки хімічні або фізичні властивості стандартів залишаються незмінними, і використовується такий самий референтний фон, як при одержанні сертифікованих значень, послідовні виміри тих самих стандартів у тих самих умовах, включаючи точне встановлення зразка, надають інформацію про передбачувану стабільність фотометричного відклику. Відхилення  $\pm 2$  % є прийнятним для довгострокової стабільності; це необхідно тільки в тому разі, якщо спектри записують без попередньої обробки зразка.

**Перевірка фотометричного шуму.** Перевірку фотометричного шуму проводять, використовуючи підхожі стандарти відбиття, зокрема, відбиваючі білі керамічні плитки або відбиваючі термопластичні смоли (наприклад, політетрафторетилен). Відбиття стандарту сканують у підходящому діапазоні довжин хвиль/хвильових чисел відповідно до рекомендацій виробника приладу і розраховують фотометричний шум як подвоєний максимум шуму. Значення має бути приблизно вдвічі більше за стандартне відхилення. Значення фотометричного шуму має узгоджуватися зі специфікацією до спектрофотометра.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ І СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ (ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ)

**Створення бібліотеки спектрів порівняння.** Записують спектри відповідно кількості серій речовини, що були перевірені згідно встановлених специфікацій і які демонструють зміни, типові для випробовуваної речовини (обумовлені, наприклад, різними виробником, агрегатним станом, розміром частинок). Набір спектрів надає інформацію для ідентифікації і харак-

теристики, щодо області подібності для цієї речовини і є описом цієї речовини в спектральній бібліотеці, використовуюваної для її подальшої ідентифікації. Кількість речовин у бібліотеці залежить від конкретного застосування, але занадто великі бібліотеки можуть ускладнювати встановлення расходжень між різними речовинами і валідацію. Усі спектри у використовуюваній бібліотеці повинні мати таку інформацію:

- спектральний діапазон і число експериментальних значень при обробці даних;
- методику виміру;
- дані попередньої обробки.

Якщо створюються підгрупи (бібліотеки), то вищезначені критерії застосовуються незалежно до кожної групи. Колекція спектрів у бібліотеці може бути представлена різними способами відповідно до математичного методу, використовуюваного для ідентифікації. Наприклад, у вигляді:

- всіх індивідуальних спектрів, що представляють дану речовину;
- середнього спектра кожної серії речовини;
- опису розходжень між спектрами речовини, якщо необхідно.

Необроблені електронні дані для створення спектральної бібліотеки мають бути архівовані.

**Попередня обробка даних.** У багатьох випадках, зокрема для спектрів, знятих у режимі відбиття, перед тим як розробити класифікацію або модель калібрування, можуть бути корисними різні методи попередньої математичної обробки спектрів. Метою такої обробки може бути, наприклад, зменшення коливань базової лінії, зменшення впливу відомих факторів, що заважають подальшому використанню математичних моделей або стисненню експериментальних даних перед використанням. Типові методами є корекція мультиплікативного розкиду (MSC), перетворення Кубелка-Мунка, способи стиснення спектральних даних, що можуть включати організацію багатовіконного режиму і зменшення шуму, а також чисельний розрахунок першої або другої похідної спектра. Більш високі похідні не рекомендуються. У деяких випадках спектри можуть бути також нормалізовані, наприклад, за максимумом поглинання, середньою величиною поглинання або інтегральною площею поглинання під спектром.

Усі математичні перетворення мають проводитися з обережністю, оскільки при цьому можуть бути введені заважаючі фактори або може бути втрачена істотна інформація (важлива для кваліфікації методик). Необхідне чітке розуміння алгоритму; і у всіх випадках логічне обґрунтування має документуватися.

**Оцінка даних.** Проводять пряме зіставлення спектрів досліджуваної речовини з індивідуальними або середніми спектрами порівняння всіх речовин бази даних на основі їх математичної кореляції або інших підхо-

жих алгоритмів. Для класифікації може бути використаний набір відомих середніх спектрів порівняння і розходження навколо середнього із застосуванням алгоритму класифікації. Існують різні алгоритми, засновані: на аналізі основних компонентів (PCA) у комбінації з кластерним аналізом; SIMCA (програмувальне незалежне моделювання за допомогою аналогії класів); COMPARE функціях, що використовує фільтри або UNEQ (нерівномірно розсіяний клас) і інші, використовувані в програмному забезпеченні приладів для спектрометрії в ближній області спектра, або в окремому програмному забезпеченні, яким забезпечені прилади. Має бути підтверджена надійність алгоритму, обраного для конкретного застосування. Наприклад, коефіцієнт кореляції, сума квадратів різниць або відстаней при використанні кластерного аналізу мають знаходитися в прийнятних межах, визначених у процесі валідації.

#### Валідація бази даних.

*Специфічність.* У процесі валідації має бути встановлена специфічність класифікації використовуваної бази даних спектрів для чіткої ідентифікації даної речовини і відповідної вибірності порівнянні з іншими речовинами. Установлюють пороги прийнятності. Високі пороги дають більш високий ступінь вибірності, але можуть викликати деякі помилки через зміни, що відбуваються у самих речовинах. Зниження порогів вирішує дану проблему, але може приводити до сумнівних результатів. Потенційні проблемні аспекти повинні бути внесені до спектральної бази даних та класифіковані способом, що застосовується для інших речовин бази даних, наприклад, за описом, хімічною структурою або за назвою. Ці проблеми мають бути обов'язково ідентифіковані. Окремі зразки речовин, представлених у базі даних, але не використаних при її створенні (тобто різні партії, суміші), повинні бути чітко ідентифіковані при аналізі.

*Робасність.* Робасність методики якісного аналізу також має бути оцінена для встановлення впливу на результат аналізу незначних відхилень від нормальних умов проведення аналізу. При цьому, не має бути змін у попередній обробці і калібруванні параметрів алгоритму. Типовими проблемними аспектами є:

- вплив розходження в умовах навколишнього середовища (наприклад, температура і вологість в лабораторії);
- вплив температури зразка, положення зразка в оптичному вікні, глибини зонда й ущільнення/пакування матеріалу;
- заміна частин приладу або пристроїв подачі зразка.

#### КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ

**Створення бібліотеки спектрів порівняння для калібрувальної моделі.** Калібрування являє собою процес створення математичної моделі залежності відклику аналі-

тичного приладу від властивостей зразків. Може бути використаний будь-який алгоритм калібрування, який може бути чітко заданий у точній математичній залежності і при цьому дає адекватні результати. Записують спектри у всьому діапазоні вимірювань для підходящої кількості зразків з відомими значеннями кількісного вмісту (наприклад, вмісту води). Використовувані в калібрувальній моделі значення довжин хвиль можуть порівнюватися з відомими спектральними смугами аналізованого зразка і такими самими смугами матриці, для перевірки того, що смуги аналізованого зразка, які являють інтерес, використані при калібруванні. Установлюють калібрувальні моделі для 2/3 випробуваних зразків. Порівнюють 1/3 випробуваних зразків, що залишилися, з базою даних. Усі зразки мають давати результати кількісного визначення з точністю, що відповідає призначеній меті методики. Коректність кількісного визначення має бути продемонстрована змінами матриці в межах заданого інтервалу. Як правило, використовують модель множинної лінійної регресії (MLR), окремих найменших квадратів (PLS) і регресії основних компонентів (PCR). Для PLS або PCR калібрувань коефіцієнти або навантаження можуть наноситися на графік, і області великих коефіцієнтів порівнюватися зі спектрами аналізованих зразків. Необроблені дані для підготовки калібрувальної моделі мають бути заархівовані без попередньої обробки даних.

**Попередня обробка даних.** Попередня обробка даних може бути визначена як математичне перетворення БІЧ-спектральних даних з метою підвищення якості спектру і/або виключення або зменшення небажаних джерел відхилень до розробки моделі калібрування. Існує багато підходящих алгоритмів для попередньої обробки даних і калібрування. При виборі алгоритмів виходять з того, наскільки вони підходять для призначеної мети. Вибір довжини хвилі може збільшити ефективність калібрувальних моделей, зокрема, при використанні методу множинної лінійної регресії MLR (наприклад, при визначенні розміру частинок). Попередня обробка може бути використана також у тих випадках, коли необхідно виключити певні інтервали шкали довжин хвиль, наприклад, при визначенні води в гідратах. При обробці даних також може бути застосований стиск довжин хвиль.

**Валідаційні параметри.** При валідації методик у БІЧ-області спектра використовуються такі самі аналітичні характеристики як і для інших аналітичних методик. Специфічні критерії прийнятності для кожної валідаційної характеристики повинні враховувати призначення метода.

*Специфічність.* Відносна розрізнявальна здатність і селективність для кількісного визначення мають бути аналогічними до зазначених у розділі «Якісний аналіз». Ступінь специфічності кількісного визначення залежить від застосування методики і контрольованих факторів ризику. Зміни в концентраціях матриці в межах робочого діапазону методики не мають значимо впливати на результати кількісного визначення.

**Лінійність.** Валідація лінійності містить у собі кореляцію результатів кількісного визначення в БІЧ-області спектра, розрахованих з відкликів у БІЧ-області з урахуванням використовуваних алгоритмів, з результатами методики порівняння, розподіленими в межах всього заданого діапазону калібрувальної моделі. Наявні нелінійні БІЧ-відклики також мають бути валідованими.

**Діапазон застосування.** Діапазон стандартних значень аналізованого зразка визначає діапазон БІЧ-методики і межі кількісного визначення методики. У процесі роботи необхідно контролювати, щоб результати визначення не виходили за межі валідованого діапазону.

**Правильність.** Правильність може бути визначена шляхом порівняння результатів аналізу з результатами аналізу валідованої методики або з результатами аналізу відомих зразків (холості зразки, та зразкі, у які додана певна кількість випробовуваної речовини). Правильність може бути виражена як стандартна помилка прогнозування (SEP) БІЧ методики, яка повинна погоджуватись з даними валідованої методики. Стандартна помилка прогнозування являє собою стандартне відхилення різниць, отриманих для визначених зразків при порівнянні результатів БІЧ-методики з аналітичними даними методики порівняння. Це демонструється кореляцією результатів БІЧ-методики з аналітичними даними методики порівняння шляхом порівняння стандартної помилки прогнозування з даними стандартної методики, використовуваної для валідації. Для порівняння результатів БІЧ-методики зі стандартними значеннями можуть бути використані альтернативні статистичні порівняльні методи (двосторонній *t*-тест, оцінка систематичної похибки).

**Прецизійність.** Дана характеристика виражає ступінь близькості результатів для серії вимірювань у зазначених умовах. Вона оцінюється за результатами як мінімум 6 випробувань, виконаних відповідно до розробленої аналітичної методики. Прецизійність може бути розглянута на 2 рівнях: збіжність (повторні вимірювання того самого зразка із змінами у положенні зразка або без них) і внутрішньолабораторна прецизійність (повторні вимірювання різними аналітиками, різні дні вимірювань).

**Робастність.** Дана характеристика відображає вплив змін температури, вологості, обробки зразка і впливу інструментальних змін.

**Викиди.** Результати БІЧ-вимірювань зразка, що виходять за межі діапазону калібрування, вказують на необхідність подальшого тестування. Якщо подальше випробування зразка із застосуванням підходящої аналітичної методики дає значення кількісного вмісту в межах специфікованих значень, отримана інформація приймається і розглядається як відповідна специфікації. Якщо при подальшому випробуванні зразка із застосуванням підходящої аналітичної методики результат кількісного вмісту вкладається у встановлені в специфікації межі, то отриманий результат приймається і розглядається як такий, що відповідає специфі-

кації. Таким чином випадковий результат, одержаний при випробуванні зразка із застосуванням БІЧ методики, може, проте, відповідати вимогам специфікації для випробовуваного зразка.

### ОЦІНКА ДІЮЧОЇ МОДЕЛІ

Валідовані БІЧ-моделі підлягають функціональній оцінці і спостереженню за валідаційними параметрами в процесі роботи. При виявленні відхилень необхідно застосовувати коригувальні дії. Рівень потрібної ревалідації залежить від характеру змін. Ревалідація моделі якісного аналізу необхідна при поповненні довідкової бібліотеки новими матеріалами і може бути необхідна при зміні фізичних властивостей і постачальника матеріалу. Ревалідація кількісної моделі потрібна при змінах складу готового продукту, виробничого процесу та постачальників/кваліфікації сировини.

### ПЕРЕНОС БАЗИ ДАНИХ

Якщо базу даних переносять на інший прилад, беруть до уваги спектральний діапазон, кількість експериментальних точок, спектральне розрізнення й інші параметри. Для демонстрації того, що модель є валідованою для нової бази даних або нового приладу, мають бути проведені наступні валідаційні процедури і перевірка відповідності прийнятим критеріям.

### ЗБЕРІГАННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ДАНИХ

Зберігають електронні версії БІЧ-спектрів, бібліотеки й інформаційні дані відповідно до діючих правил.

Зберігають БІЧ-спектри з попередньою обробкою даних для конкретного використання (наприклад, ідентифікації, аналізу розміру частинок, вмісту води та ін.) відповідно до діючих специфікацій.

#### 2.2.42. ГУСТИНА ТВЕРДИХ РЕЧОВИН

Густина твердих речовин відповідає їхнім середнім масам на одиницю об'єму і звичайно виражається в грамах на сантиметр кубічний ( $\text{г/см}^3$ ), хоча Міжнародна Одиниця - кілограм на метр кубічний ( $1 \text{ г/см}^3 = 1000 \text{ кг/м}^3$ ).

На відміну від газів і рідин, густина яких залежить лише від температури і тиску, густина частинок твердої речовини також залежить від її молекулярної структури і, отже, залежить від її кристалічної структури та ступеня кристалічності.

Якщо частинки твердої речовини аморфні або частково аморфні, їх густина може також залежати від їх одержання та обробки.

Тому на відміну від флюїдів (плинних середовищ) густини двох хімічно еквівалентних твердих речовин можуть бути різними, і ця різниця пов'язана з відмінностями в структурах речовин в твердому стані. Густина складових частинок є важливою фізичною характеристикою порошків для фармацевтичного застосування.

Густина частинок твердої речовини може бути виражена різними величинами в залежності від методу, що використовується при вимірюванні об'єму частинок. Для зручності розрізняють три рівні вираження густини:

- *кристалічна густина*, яка характеризує лише тверду фракцію речовини; кристалічну густину також називають *дійсною густиною*;
- *густина частинок*, при визначенні якої також враховують і об'єм пор усередині частинок;
- *насіпна густина*, при визначенні якої додатково враховують об'єм порожнин між частинками, сформованих шаром порошку; *насіпну густину* також називають *увяною густиною*.

## КРИСТАЛІЧНА ГУСТИНА

Кристалічна густина речовини є відношенням середньої маси до одиниці об'єму, за винятком усіх порожнин, що не зумовлені особливостями молекулярної структури.

Кристалічна густина є характерною властивістю речовини і, відповідно, не має залежати від методу визначення. Кристалічна густина може бути визначена розрахунковим методом або методом прямого визначення.

- A. *Розраховану кристалічну густину* одержують із використанням кристалографічних даних (розмір і структура елементарної комірки) ідеального кристалу, наприклад, за даними рентгенівської дифракції, та молекулярної маси речовини.
- B. *Вимірювана кристалічна густина* є відношенням маси до об'єму монокристалу.

## ГУСТИНА ЧАСТИНОК

Густина частинок обумовлена як кристалічною густиною, так і пористістю частинок (закриті і/або відкриті пори). Таким чином, густина частинок залежить від величини об'єму, що визначається, який у свою чергу залежить від методу визначення. Густина частинок може бути визначена з використанням одного з двох наведених нижче методів.

- A. *Пікнометричну густину* визначають вимірюванням об'єму, зайнятого відомою масою порошку, що еквівалентний об'єму газу, витисненого порошком із використанням газ пікнометра (2.9.23). При вимірі пікнометричної густини, визначуваний об'єм включає об'єм відкритих пор; однак він виключає об'єм, зайнятий закритими порами або порами, недоступ-

ними для газу. При виборі газу перевага надається гелію, або через його високий коефіцієнт дифузії більшість відкритих пор доступна для даного газу. Таким чином, величина пікнометричної густини тонко здрібненого порошку, як правило, істотно не відрізняється від величини кристалічної густини.

- B. *Ртутно-порозиметричну густину* також називають *гранулярною густиною*. Об'єм, що визначається даним методом також виключає об'єм, зайнятий закритими порами; до того ж він включає об'єм тільки тих відкритих пор, розмір яких більший за деяку межу. Дана межа розміру пор або мінімальний діаметр доступу залежить від максимального ртутного інтрузійного тиску, застосовуваного під час визначення; при цьому при нормальному робочому тиску ртуть не проходить крізь найдрібніші пори, доступні гелію. Для одного зразка можуть бути одержані різні значення гранулярної густини, бо для кожного застосовуваного ртутного інтрузійного тиску густина може бути визначена при відповідній межі розміру пор за даного тиску.

## НАСИПНА ГУСТИНА ТА ГУСТИНА ПІСЛЯ УСАДКИ

Насіпна густина порошку включає об'єм порожнин між частинками. Тому насіпна густина залежить як від густини частинок порошку, так і від просторової структури частинок у шарі порошку.

Насіпну густину порошку часто дуже складно виміряти, бо незначне порушення його шару може призвести до одержання іншого значення густини. Таким чином, важливо при поданні даних зазначати, яким чином було проведено визначення.

- A. *Насіпну густину* визначають вимірюванням об'єму відомої маси порошку, пропущеного крізь сито у градуйований циліндр (2.9.15).
- B. *Густина після усадки* досягається механічним струшуванням мірного циліндра, що містить зразок порошку. Фіксують вихідний об'єм, а потім здійснюють механічне струшування циліндра і відзначають показання об'єму, поки різниця між попереднім і наступним виміряними об'ємами буде незначущою (2.9.15).

### 2.2.43. МАС-СПЕКТРОМЕТРІЯ

Мас спектрометрія заснована на прямому вимірі відношення маси до кількості позитивних або негативних елементарних зарядів іонів ( $m/z$ ) у газовій фазі, що одержана з аналізованої речовини. Це відношення виражається в атомних одиницях маси (1 а.о.м. = одній дванадцятій маси  $^{12}\text{C}$ ) або в дальтонах (1 Да = маса атома водню).

Іони, які генеруються у джерелі іонів приладу, прискорюються і потім розділяються *аналізатором* перш, ніж

вони досягнуть *детектора*. Усі ці процеси відбуваються в камері, у якій системою насосів підтримується вакуум від  $10^{-3}$  до  $10^{-6}$  Па.

Результуючий спектр показує відносний вміст різних іонів, представлених у вигляді функції від  $m/z$ . Сигнал, що відповідає іону, представляється у виді декількох піків, відповідних статистичному розподілу різних ізотопів даного іона. Ця зображення називається *ізотопним профілем*, а пік, що являє ізопоми, які є найбільш переважаючими для кожного атома, називається *моноізотопним піком*.

Інформація, одержана за допомогою мас-спектрометрії, є переважно якісна (визначення молекулярної маси, інформація про структуру із фрагментів, що спостерігаються) або кількісною (при використанні внутрішніх або зовнішніх стандартів) в межах детектуючого діапазону від пікомольо до фемтомольо.

### ПОДАЧА ЗРАЗКА

Найпершим етапом аналізу є введення зразка у прилад, уникаючи надмірного впливу на вакуум. У загальному методі, названому *пряме рідинне введення*, зразок, поміщають на кінці циліндричного стрижня (у кварцовому тиглі, на катоді, або на металевій поверхні). Стрижень вводиться у спектрометр після пропускання через вакуумний шлюз, у якому підтримується первинний вакуум, проміжний між атмосферним тиском і вторинним вакуумом приладу.

Інші системи введення дозволяють аналізувати компоненти суміші в порядку їх розділення на підходящому приладі, з'єднаному з мас спектрометром.

**Газова хроматографія/мас спектрометрія.** Використовують підхожі колонки (капілярні або напівкапілярні), що дозволяють кінець стовпчика вводити безпосередньо в джерело приладу без використання сепаратора.

**Рідинна хроматографія/мас спектрометрія.** Дана комбінація особливо корисна для аналізу полярних сполук, які недостатньо леткі або занадто термолабільні, щоб аналізуватися з використанням газової хроматографії в комбінації з мас спектрометрією. Застосування даного методу утруднено складністю одержання іонів у газовій фазі з рідкої фази, що потребує дуже специфічних інтерфейсів, таких як:

- *пряме рідинне введення*: рухома фаза розпилюється, а розчинник випаровується перед іонним джерелом приладу;
- *інтерфейс потоку частинок*: рухома фаза, що може мати швидкість потоку до 0.6 мл/хв, розпилюється в десольватаційній камері таким чином, що тільки компоненти проби в нейтральній формі досягають іонного джерела приладу; цей метод використовують для сполук з відносно низькою полярністю з молекулярною масою менше 1000 Да;
- *інтерфейс з рухомою стрічкою*: рухома фаза, що може мати швидкість потоку 1 мл/хв, нанесена на поверх-

ню смуги, що рухається; після того як розчинник випаровується, аналізовані компоненти послідовно переміщуються до іонного джерела приладу, де вони іонізуються; цей метод не зовсім підходить для дуже полярних або термолабільних сполук.

Інші типи сполучень (електророзпилення, терморозпилення, хімічна іонізація за атмосферного тиску) розглядаються як власне методи іонізації, що описуються в розділі способів іонізації.

**Суперкритична хроматографія/мас спектрометрія.** Рухома фаза, що звичайно включає вуглецю діоксид у суперкритичному стані, переходить у газоподібний стан після пропускання розігрітого капіляру між колонкою і джерелом іонів.

**Капілярний електрофорез/мас спектрометрія.** Елюент вводиться в джерело іонів у деяких випадках після додавання іншого розчинника, таким чином, що швидкість потоку може досягти приблизно декількох мікролітрів за хвилину. Цей метод обмежений необхідністю використання маленьких кількостей зразка, що вводиться, та летких буферних розчинів.

### СПОСОБИ ІОНІЗАЦІЇ

**Електронний удар.** Зразок у газоподібному стані іонізується пучком електронів енергія яких (звичайно 70 еВольт) більша за енергію іонізації зразка. На додаток до молекулярних іонів  $M^+$  реєструються фрагменти, що характеризують молекулярну структуру. Цей метод обмежений головним чином необхідністю випаровування зразка. Це робить його несподобним для полярних, термолабільних чи високомолекулярних сполук. Застосування електронного удару робить можливим поєднання газової хроматографії з мас спектрометрією й іноді допускає можливість використання рідинної хроматографії.

**Хімічна іонізація.** У даному способі іонізації використовуються гази-реагенти, такі як метан, аміак, оксид азоту, діоксид азоту або кисень. Спектр характеризується іонами виду  $(M+H)^+$  або  $(M-H)^-$ , або іонами-аддуктами, утвореними з компонентів проби і використуваного газу. При цьому утворюється менше фрагментів, ніж у результаті електронного удару. Варіант цього методу використовується, коли субстанція термолабільна: зразок, нанесений на катод дуже швидко випаровується відповідно до ефекту Джоуля-Томпсона (десорбційна хімічна іонізація).

**Бомбардування швидкими атомами або іонізація бомбардування швидкими іонами (рідинна вторинно-іонна мас спектрометрія LSIMS).** Зразок, розчинений у в'язкій матриці, такої як гліцерин, наноситься на металеву поверхню, після чого він іонізується пучком нейтральних атомів, таких як аргон або ксенон, або іонів цезію з високою кінетичною енергією. З матриці або зразка утворюються іони  $(M+H)^+$  або  $(M-H)^-$ . Даний тип іонізації добре підходить для полярних та термолабільних



сполук і дозволяє одержувати молекулярні маси до 10 000 Да. Метод може бути скомбінований з рідинною хроматографією при додаванні від 1 % до 2 % гліцерину до рухомої фази; однак швидкість потоку має бути дуже невеликою (кілька мікролітрів за хвилину). Ці методи іонізації також допускають використання пластинок для тонкошарової хроматографії після нанесення тонкого шару матриці на поверхню цих пластинок.

**Польова десорбція і польова іонізація.** Зразок випаровується біля вольфрамової нитки, вкритої мікроглобками (*польова іонізація*) або, нанеситься на цю нитку (*польова десорбція*). Напруга близько 10 кВольт, прикладена між цією ниткою і протиелектродом, іонізує зразок.

Ці два методи в основному дозволяють одержувати молекулярні іони  $M^+$  та  $(M+H)^+$  іони і використовуються для малополярних та/або термолабільних сполук.

**Матрично-прискорена лазерна десорбційна іонізація (MALDI).** Зразок у підходящій матриці, нанесений на металеву підложку, іонізується за допомогою імпульсного лазерного променя з довжиною хвилі в діапазоні від УФ до ІЧ (імпульси, що тривають від пікосекунди до декількох наносекунд). Цей спосіб іонізації відіграє істотну роль в аналізі високомолекулярних сполук (більш 100 000 Да), але обмежується можливостями часопролітного аналізатора (див. нижче).

**Електророзпилення.** Цей спосіб іонізації застосовують за атмосферного тиску. Зразки у розчині вводять у джерело через капілярну трубку, кінець якої має потенціал близько 5 кВольт. Газ може бути використаний для того, щоб сприяти розпиленню. Десольватація утворених мікрокрапель призводить до утворення одно- або багатозарядних іонів в газовій фазі. Швидкість потоку варіюється від декількох мікролітрів за хвилину до 1 мл/хв. Цей метод придатний для полярних сполук і дослідження біомолекул з молекулярною масою до 100 000 Да. Він може бути поєднаний з рідинною хроматографією або капілярним електрофорезом.

**Хімічна іонізація атмосферного тиску (APCI).** Іонізацію проводять при атмосферному тиску під дією електрода, на якому підтримується потенціал у декілька кіловольт, поміщеного у напрямку переміщення мобільної фази, що розпилюється як під дією термічного впливу, так і в спрямованому струмені азоту. Утворені іони мають одиничні заряди, позитивні заряди типу  $(M+H)^+$  і негативні заряди типу  $(M-H)^-$ . Висока швидкість потоку яка може бути використана в цьому способі іонізації (до 2 мл/хв), робить цей метод ідеальним для поєднання з рідинною хроматографією.

**Терморозпилення.** Зразок у мобільній фазі, що складається з води, органічних модифікаторів та містить леткий електроліт (як правило, ацетат амонію), вводиться в роспиленій формі після проходження через металеву капілярну трубку за контрольованої температури. Прийнятна швидкість потоку при цьому - при-

близно від 1 мл/хв до 2 мл/хв. Іони електроліту іонізують сполуки, що аналізуються. Цей процес іонізації може бути замінений або вдосконалений за допомогою електричного розряду близько 800 Вольт, особливо в тому випадку, коли використовуються лише органічні розчинники. Цей спосіб дозволяє використовувати рідинну хроматографію в поєднанні з мас-спектрометрією.

## АНАЛІЗАТОРИ

Розходження в експлуатаційних якостях аналізаторів залежать переважно від двох параметрів:

- діапазону, в межах якого можуть бути виміряні відношення  $m/z$ ; тобто *діапазон масових чисел*;
- *розрізнявальної здатності*, що характеризується здатністю розрізнити два іони однакової інтенсивності з  $m/z$  відношеннями, що відрізняються на  $\Delta M$ , і перекривання яких виражається величиною «впадини» у відсотках. Наприклад, розрізнявальна здатність  $(M/\Delta M)$  1000 з 10 % величиною «впадини» допускає розрізнення відношень  $m/z$ , що дорівнює 1000 і 1001 з інтенсивністю до 10 % над базовою лінією. Проте, роздільна здатність може в деяких випадках (часопролітні аналізатори, квадрупольні аналізатори, іоннозахватні аналізатори) визначатися як відношення між молекулярною масою і шириною піка на половині висоти (50 % величина «впадини»).

**Магнітні й електростатичні аналізатори.** Іони, що утворюються в джерелі іонів, прискорюються під напругою  $V$  і фокусуються по напрямку магнітного аналізатора (магнітне поле  $B$ ) або електростатичного аналізатора (електростатичне поле  $E$ ), залежно від конструкції приладу. Іони прямують траєкторією радіусом  $r$  відповідно до закону Лапласа:

$$\frac{m}{z} = \frac{B^2 r^2}{2V}$$

Для збору даних і реєстрації різних іонів, генерованих джерелом іонів, може бути використано два типи сканування: сканування  $B$ , що підтримує  $V$  постійним, або сканування  $V$  з константою  $B$ . Магнітний аналізатор звичайно супроводжується електричним сектором, що діє як кінетичний енергетичний фільтр і дозволяє істотно збільшити розрізнявальну здатність приладу. Максимальна розрізнявальна здатність такого приладу (подвійний сектор) коливається від 10 000 до 150 000 і в більшості випадків дає можливість досить точно розрахувати значення  $m/z$  відношень, щоб визначити елементний склад відповідних іонів. Для однозарядних іонів, маса знаходиться в діапазоні від 2000 Да до 15 000 Да. Деякі іони можуть розпадатися спонтанно (метастабільні переходи) або при зіткненні з молекулами газу (ударно-активована дисоціація (CAD)) у безпольовій області між джерелом іонів і детектором. Дослідження цих розпадів є дуже корисним для визначення структури й ідентифікації індивідуальної

сполуки в суміші і використовується в тандемній мас-спектрометрії. Існує багато таких методів залежно від області, у якій відбуваються ці розпади:

- *метод дочірніх іонів* (визначення розпаду іонів даного вихідного іону):  $B/E = \text{константа}$ , *MIKES* (мас-аналізуюча іонно-кінетична енергетична спектроскопія),
- *метод вихідних іонів* (визначення всіх іонів, що у результаті розпаду дають іон з специфічним  $m/z$  відношенням):  $B^2/E = \text{константа}$ ,
- *метод нейтральної втрати* (реєстрація всіх іонів, що втрачають ідентичні фрагменти):  
 $B/E (1 - I/E^0)^{1/2} = \text{константа}$ , де  $E^0$  — базова напруга електричного сектора.

**Квадрупольні аналізатори.** Аналізатор складається з чотирьох паралельних металевих стрижнів, які є циліндричними або гіперболічними в поперечному перерізі. Вони розташовані симетрично паралельно траєкторії руху іонів; пари стрижнів, розташовані по діагоналі один проти одного навколо осі симетрії, з'єднані електрично. Потенціали двох пар стрижнів протилежні. Вони є результуючими постійної компоненти та перемінної компоненти. Іони, утворені в джерелі іонів, проходять і розділяються під дією змінної напруги, прикладеною до стрижнів, таким чином, що відношення напруги до протилежної напруги залишається постійним. Квадрупольні аналізатори звичайно мають діапазон масових чисел від 1 а.м.о до 2000 а.м.о., але деякі можуть мати діапазон до 4000 а.м.о. Хоча вони мають більш низьку розрізнявальну здатність, ніж аналізатори з магнітним сектором, вони тим не менш дають можливість одержувати моноізотопний профіль однозарядних іонів для повного діапазону масових чисел. Можливе одержання спектра з використанням трьох квадруполів, розташованих у послідовності  $Q_1, Q_2, Q_3$  ( $Q_2$  слугує як сектор для зіткнень, а не є власне аналізатором; у більшості випадків як газ-для зіткнень використовують аргон).

Найбільш поширені типи сканування такі:

- *метод дочірніх іонів*:  $Q_1$  вибирає  $m/z$  іони, фрагменти яких, одержані в результаті зіткнень у  $Q_2$ , аналізуються  $Q_3$ ;
- *метод вихідних іонів*:  $Q_3$  фільтрує тільки певні відношення  $m/z$ , у той час як  $Q_1$  сканує заданий діапазон масових чисел. Реєструються тільки іони, що розкладаючись, утворюють іон, який відфільтровується  $Q_3$ .
- *метод нейтральної втрати*:  $Q_1$  і  $Q_3$  сканують визначений діапазон масових чисел, але при зміщенні, що відповідає втраті характеристичного фрагменту аналізованої сполуки або групи сполук.

Можливе одержання спектрів шляхом комбінування квадрупільних аналізаторів з магнітними або електростатичними секторними приладами;

Такі прилади називаються *гібридними мас-спектрометрами*.

**Іонозахватний аналізатор.** Принцип роботи такий самий як і в квадрупільних аналізаторів, але в цьому випадку електричними полями в трьох напрямках. Даний тип аналізатора дозволяє одержувати спектри отриманих іонів декількох поколінь ( $MS^n$ ).

**Аналізатори іон-циклотронного резонансу.** Іони, утворені в камері та на які діє однорідне інтенсивне магнітне поле, рухаються по коловим орбітам з частотами, що можуть бути безпосередньо співвіднесені з їхніми  $m/z$  відношеннями при використанні алгоритму Фур'є-перетворення. Цей явище називається іон-циклотронним резонансом. Аналізатори такого типу містять надпровідний магніт і мають дуже високу розрізнявальну здатність (до 1000 000 і більше), а також дозволяють одержувати  $MS^n$  спектри. Однак для цього потрібні дуже низькі тиски (порядку  $10^{-7}$  Па).

**Часопролітні аналізатори.** Іони, утворені в джерелі іонів прискорюються при напрузі  $V$  від 10 кВольт до 20 кВольт. Вони проходять через аналізатор, що містить безпольову трубку завдовжки від 25 см до 1.5 м, яку звичайно називають *пролітною трубкою*. Час ( $t$ ), за який іон переміщується до детектора, пропорційний квадратному кореню з  $m/z$  відношення. Теоретично діапазон масових чисел такого аналізатора безмежний. На практиці він обмежений методом іонізації або десорбції. Часопролітні аналізатори переважно використовуються для високомолекулярних сполук (до декількох сотень тисяч дальтонів). Цей метод дуже чутливий (досить декількох пікомолів аналізованого зразку). Точність вимірів та розрізнявальна здатність таких приладів, може бути значно підвищена при використанні електростатичного відбивача (рефлектора).

### ЗАПИС СИГНАЛУ

Власне кажучи існує три можливих методи.

**Повний спектральний метод.** Реєструється повний сигнал, одержаний в межах обраного діапазону масових чисел. Спектр являє собою відносну інтенсивність різних типів присутніх іонів як функцію від  $m/z$ . Результати переважно якісні. Для більш швидкої ідентифікації можливе використання бібліотеки еталонних спектрів.

**Фрагментометричний метод (контроль обраних іонів).** Отриманий сигнал обмежується одним (режим реєстрації індивідуальних іонів (SIM)), або декількома (режим реєстрації багатьох іонів (MIM)) характеристичними іонами аналізованої субстанції. Межа виявлення може бути значно знижена у цьому методі. Кількісні або напівкількісні випробування можуть бути проведені з використанням зовнішніх або внутрішніх стандартів (наприклад, дейтеровані стандарти). Такі випробування не можуть бути проведені з використанням часопролітних аналізаторів.

**Фрагментометричний подвійний мас-спектрометричний метод (багаторазовий реакційний контроль (MRM))** Мономолекулярний або бімолекулярний розклад обраного вихідного іона, характеристичного для аналізованої субстанції, відслідковується більш точно. Вибірковість і висока специфічність цього методу збору даних забезпечує високий рівень чутливості та робить його найбільш підходящим для кількісних випробувань з використанням підходящих внутрішніх стандартів (наприклад, дейтеровані стандарти). Даний метод аналізу може бути виконаний лише на приладі, з трьома квадруполями в послідовному з'єднанні, іонозахватними аналізаторами або аналізаторами іон-циклотронного резонансу.

## КАЛІБРУВАННЯ

Калібрування дозволяє відповідні значення  $m/z$  відносити до зареєстрованого сигналу. Як правило, це робиться з використанням стандартної речовини. Це калібрування може бути зовнішнім (одержаний файл відокремлений від даних аналізу) або внутрішнім (стандартну речовину (або стандартні речовини) змішують з випробовуваною субстанцією і зареєстрований спектр поміщують на одному одержаному файлі). Число іонів або позицій, необхідних для достовірного калібрування, залежить від типу аналізатора та від бажаної точності виміру, наприклад, у разі магнітного аналізатора, для якого співвідношення  $m/z$  змінюється експоненціально з величиною магнітного поля, позицій має бути так багато, наскільки це можливо.

## РЕЄСТРАЦІЯ СИГНАЛУ Й ОБРОБКА ДАНИХ

Іони, розділені за допомогою аналізатора, перетворюються в електричні сигнали за допомогою детектуючої системи, такої як фотопомножувач або електронний помножувач. Ці сигнали підсилюються перед ре-перетворенням у цифрові (дискретні) сигнали для обробки даних, що дозволяє виконувати різні функції, такі як калібрування, відтворення спектра, автоматичне кількісне визначення, архівування, формування або використання бібліотеки мас-спектрів. Різні фізичні параметри, необхідні для функціонування приладу як цілісної системи, контролюються комп'ютером.

### 2.2.45. НАДКРИТИЧНА ХРОМАТОГРАФІЯ

Надкритична хроматографія (НХ) являє собою метод хроматографічного розділення, в якому рухомою фазою є флюїд - речовина у надкритичному або субкритичному стані. Нерухома фаза, яку поміщають у колонки, складається з тонко здрібнених твердих частинок, наприклад, силікагель або пористий графіт. Хімічно модифікована нерухома фаза є такою самою, як і у рідинній хроматографії, а у випадку капілярних

колонок, являє собою плівку рідини, рівномірно нанесену на стінки колонки.

Надкритична хроматографія заснована на процесах адсорбції або розподілу.

## ПРИЛАД

Прилад звичайно складається із системи подачі рухомої фази, що охолоджується, пристрою вводу проби, хроматографічної колонки, яка знаходиться у термостатованій печі, детектора, регулятора тиску і системи реєстрації даних (або інтегруючого пристрою, або самописа).

### Пристрої для подавання рухомої фази

Пристрій для подавання рухомої фази необхідний для подавання рухомої фази з постійною швидкістю потоку. Коливання тиску при цьому зводиться до мінімуму, наприклад, шляхом пропускання розчинника, що є під тиском, через пристрій зменшення імпульсів. Трубопроводи та з'єднання здатні витримувати тиск, що виникає в результаті роботи пристрою подачі рухомої фази.

Система, що контролюється мікропроцесором, здатна точно подавати рухому фазу при постійних умовах або умовах, що змінюються, у відповідності з певною програмою. При градієнтному елюванні є пристрій для подавання рухомої фази, що подає розчинник(и) із декількох ємностей, при цьому змішування розчинників відбувається на стороні високого або низького тиску відносно насоса(ів).

### Інжектори

Введення проби може бути проведене безпосередньо у верхню частину колонки з використанням клапана.

### Нерухома фаза

Нерухомі фази поміщають у колонки, описані в статтях *Рідинна хроматографія (2.2.29)* (набивні колонки) і *Газова хроматографія (2.2.28)* (капілярні колонки). Максимальний внутрішній діаметр ( $\varnothing$ ) капілярної колонки дорівнює 100 мкм.

### Рухома фаза

Як рухому фазу звичайно застосовують діоксид вуглецю, у який може бути доданий полярний модифікатор, наприклад, метанол, 2-пропанол або ацетонітрил. Склад, тиск (густина), температура та швидкість потоку зазначеної рухомої фази можуть бути постійними протягом усього часу проведення хроматографічної методики (ізократичне, ізотермічне елювання, елювання при постійній густині), або змінюватися у відповідності з певною програмою (градієнтне елю-

вання модифікатора, зміна тиску (густини), температури або швидкості потоку).

### Детектори

Найчастіше використовуються УФ- і Вид-спектрофотометри, а також полум'єново-іонізаційні детектори. Також можуть використовуватися детектори, що розсіюють світло, катарометри або інші спеціальні детектори.

### МЕТОДИКА

Випробовуваний розчин(и) і розчин(и) порівняння готують, як зазначено в окремій статті. Розчини не мають містити твердих частинок.

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті «*Методи хроматографічного розділення*» (2.2.46). У даній статті також зазначений діапазон варіювання параметрів хроматографічної системи для відповідності критеріям придатності хроматографічної системи.

N

Флюїд знаходиться у надкритичному стані, близькому до критичної точки, і має характеристики, проміжні між характеристиками газів і рідин. Критичні дані для ряду речовин, використовуваних як рухома фаза, зазначені у Табл. 2.2.45.-1.

Таблиця 2.2.45-1

Флюїд	Температура T °C	Тиск p, Па	Густина D, г/см <sup>3</sup>
Вуглецю діоксид	31.3	7.39	0.468
Азоту діоксид	36.5	7.27	0.457
Аміак	132.5	11.40	0.235
Метанол	239,4	8.10	0.272
n-Бутан	152.0	3.80	0.228
Діфтордіхлорметан	111.8	4.12	0.558
Діетиловий ефір	195.6	3.64	0.265

Висока густина надкритичних флюїдів сприяє високій розчинності у них більшості нелетких речовин. Розчинення аналізованого компонента в надкритичному флюїді відбувається в умовах, близьких до випаровування, але при значно більш низькій температурі. Тому парціальний тиск розчинених речовин за певного тиску в надкритичному флюїді на декілька порядків більший, ніж у газах. У зв'язку з цим надкритична хроматографія застосовна для визначення нелетких високомолекулярних сполук або термічно нестійких речовин.

### 2.2.46. МЕТОДИ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО РОЗДІЛЕННЯ

Методи хроматографічного розділення — це багатостадійні методи розділення, в яких компоненти зразка розподіляються між двома фазами, одна з яких є нерухомою, друга — рухомою. Нерухома фаза може бути твердою речовиною або рідиною, що нанесена на твердий носій або гель. Нерухома фаза може бути поміщеною в колонку, нанесеною у вигляді шару, плівки тощо. Рухома фаза може бути газом, рідиною або флюїдом (газом у надкритичному стані). Розділення може ґрунтуватися на процесах адсорбції, масового розподілу, іонного обміну тощо. Він може також ґрунтуватися на різниці у фізико-хімічних властивостях молекул, таких як розмір, маса, об'єм тощо.

Даний розділ включає визначення та розрахунки загальних параметрів, а також вимог, звичайно застосовуваних до придатності системи. Принципи розділення, обладнання та методики надаються у відповідних загальних статтях, що описують такі загальні методи:

- хроматографія на папері (2.2.26),
- тонкошарова хроматографія (2.2.27),
- газова хроматографія (2.2.28),
- рідинна хроматографія (2.2.29),
- ексклюзивна хроматографія (2.2.30),
- надкритична хроматографія (2.2.45).

### ВИЗНАЧЕННЯ

*Наступні визначення використовуються для розрахунку відповідних меж в монографіях.*

*При використанні певного обладнання, деякі характеристики, такі як відношення сигнал/шум, можуть розраховуватися за допомогою програмного забезпечення, яке постачається виробником обладнання. Користувач повинен забезпечити, щоб такі програмні методи розрахунку були сумісні з вимогами Фармакопеї, а якщо це не так, то внести необхідні корективи.*

### Хроматограма

Хроматограма є графічним або іншим представленням сигналу детектора, вихідної або іншої кількісної характеристики, що використовується як міра вихідної концентрації, у залежності від часу, об'єму або відстані. Ідеальна хроматограма є послідовністю піків, що мають гаусову форму, на базовій лінії.

### ПОКАЗНИКИ УТРИМУВАННЯ

#### Час утримування та об'єм утримування

Для характеристики утримування може використовуватися час утримування ( $t_R$ ), який безпосередньо виз-

начається положенням максимуму піка на хроматограмі. Виходячи з часу утримування, може розраховуватися об'єм утримування ( $V_R$ ):

$$V_R = v \cdot t_R$$

де:

$t_R$  — час утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка аналізованого компонента,

$v$  — швидкість рухомої фази.

### Коефіцієнт розподілу мас

Коефіцієнт розподілу мас ( $D_m$ ) (відомий також як коефіцієнт ємності  $k'$  або фактор утримування  $k$ ) визначається як:

$$D_m = k' = \frac{\text{КРНФ}}{\text{КРРФ}} = K_C \times \frac{V_S}{V_M},$$

де:

КРНФ — кількість розчиненої речовини у нерухомій фазі;

КРРФ — кількість розчиненої речовини у рухомій фазі;

$K_C$  — рівноважний коефіцієнт розподілу (відомий також як константа розподілу);

$V_S$  — об'єм нерухомої фази;

$V_M$  — об'єм рухомої фази.

Коефіцієнт розподілу мас конкретного компонента може бути розрахований із даних хроматограми із використанням співвідношення:

$$D_m = \frac{t_R - t_M}{t_M},$$

де:

$t_R$  — час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка аналізованого компонента;

$t_M$  — «мертвий час» (або об'єм): час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка компонента, що не утримується.

### Коефіцієнт розподілу

В ексклюзивній хроматографії характеристика елювання компонента на конкретній колонці може бути виражена коефіцієнтом розподілу ( $K_0$ ), що обчислюють за формулою:

$$K_0 = \frac{t_R - t_0}{t_i - t_0},$$

де:

$t_R$  — час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка аналізованого компонента;

$t_0$  — «мертвий» час (або об'єм): час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка компонента, що не утримується;

$t_i$  — час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка, що відповідає компоненту, який має повний доступ до пор нерухомої фази.

### Коефіцієнт затримки

Коефіцієнт затримки ( $R_f$ ) (відомий також як коефіцієнт утримування  $R_f$ ), що використовується у планарній хроматографії, є відношенням відстані між точкою нанесення і центром плями до відстані, пройденої фронтом розчинника від точки нанесення:

$$R_f = \frac{b}{a},$$

де:

$b$  — відстань, пройдена компонентом, що хроматографується;

$a$  — відстань, пройдена фронтом розчинника.

### ХРОМАТОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Пік може бути охарактеризований площею піка ( $A$ ) або висотою піка ( $h$ ) і шириною піка на напіввисоті ( $w_h$ ), або висотою піка ( $h$ ) і шириною піка між точками перегину ( $w_i$ ). Для піків гаусової форми (Рис. 2.2.46.-1) має місце співвідношення:

$$w_h = 1.18 \cdot w_i$$

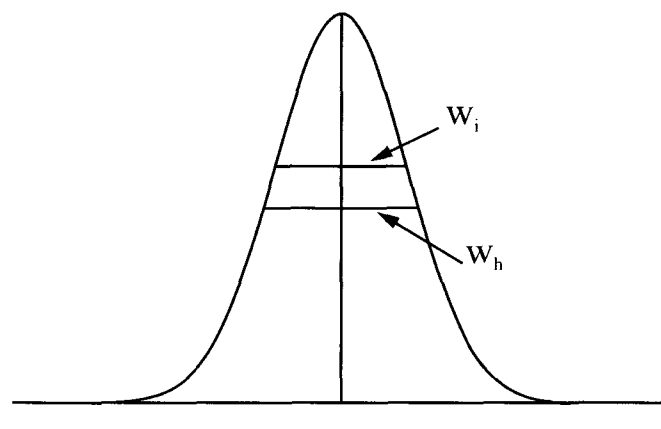


Рисунок 2.2.46.-1

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

### Коефіцієнт симетрії

Коефіцієнт симетрії (tailing factor) піка (Рис. 2.2.46.-2) обчислюють за формулою:

$$A_s = \frac{w_{0.05}}{2d},$$

де:

$w_{0.05}$  — ширина піка на одній двадцятій висоти піка;  
 $d$  — відстань між перпендикуляром, опущеним із максимуму піка, і переднім фронтом піка на одній двадцятій висоти піка.

Значення  $A_s = 1.0$  означає повну (ідеальну) симетрію.

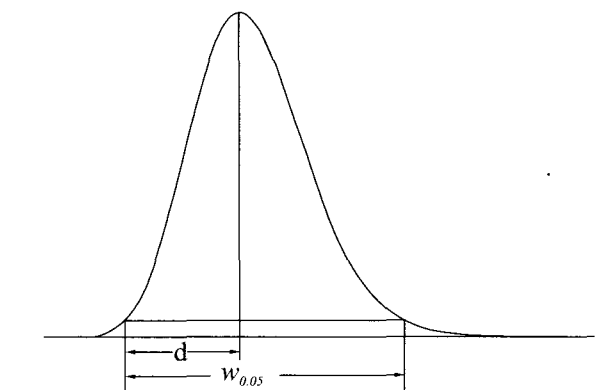


Рисунок 2.2.46.-2

### Ефективність колонки і число теоретичних тарілок

Число теоретичних тарілок ( $N$ ) (ефективність колонки) може бути обчислене з даних, одержаних в ізотермічному, ізократичному режимах або ізобаричному режимі, залежно від методу, за формулою, де значення  $t_R$  і  $w_h$  мають бути виражені в одних і тих самих одиницях (час, об'єм або відстань):

$$N = 5.54 \cdot \left( \frac{t_R}{w_h} \right)^2$$

де:

$t_R$  — час (або об'єм) утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка аналізованого компонента;

$w_h$  — ширина піка на його напіввисоті.

Число теоретичних тарілок ( $N$ ) варіює зі зміною як компонента, так і колонки і часу утримування.

### ПОКАЗНИКИ РОЗДІЛЕННЯ

#### Коефіцієнт розділення

Коефіцієнт розділення ( $R_s$ ) між піками двох компонентів може бути обчислений за формулою:

$$R_s = \frac{1.18 \cdot (t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} + w_{h2}},$$
$$t_{R2} > t_{R1}$$

де:

$t_{R1}$  та  $t_{R2}$  — часи утримування або відстані уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикулярів, проведених з максимумів двох сусідніх піків;

$w_{h1}$  та  $w_{h2}$  — ширини піків на їх напіввисоті.

Коефіцієнт розділення більший ніж 1.5 відповідає розділенню піків до базової лінії.

Вище зазначена формула не може бути застосована, якщо піки не можуть бути розділені до базової лінії.

У кількісній планарній хроматографії замість часів утримування використовуються відстані, пройдені компонентами, і коефіцієнт розділення може бути обчислений за формулою:

$$R_s = \frac{1.18 \cdot a \cdot (R_{F2} - R_{F1})}{w_{h1} + w_{h2}},$$

де:

$R_{F1}$  та  $R_{F2}$  — відношення відстаней між точками нанесення і центрами плям до відстані, пройдені фронтом розчинника від точки нанесення (коефіцієнт затримки);

$w_{h1}$  та  $w_{h2}$  — ширини піків на їх напіввисоті,

$a$  — відстань, пройдена фронтом розчинника.

#### Відношення пік/впадина

Відношення пік/впадина ( $p/v$ ) може використовуватися як вимога придатності системи у випробуваннях на супровідні домішки, якщо між двома піками не може бути досягнуто розділення до базової лінії (Рис. 2.2.46.-3).

$$p/v = \frac{H_p}{H_v},$$

де:

$H_p$  — висота мінорного піка над екстрапольованою базовою лінією;

$H_v$  — висота над екстрапольованою базовою лінією найнижчої точки кривої, що розділяє мінорний та основний піки.

#### Відносне утримування

Відносне утримування ( $r$ ) обчислюють за формулою:

$$r = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M},$$

де:  
 $t_{R2}$  — час утримування досліджуваного піка;  
 $t_{R1}$  — час утримування піка порівняння (звичайно піка, що відповідає аналізованій субстанції);  
 $t_M$  — «мертвий час»: час утримування або відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, проведеного з максимуму піка неутриманого компонента.

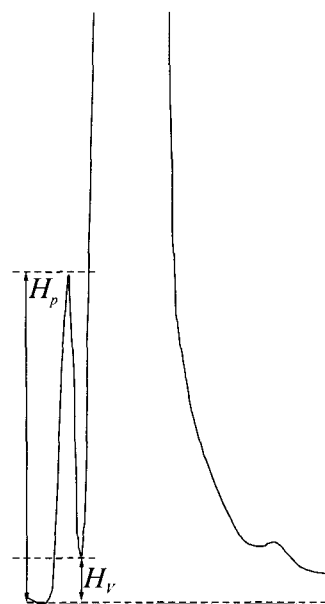


Рисунок 2.2.46.-3

Відносне утримування ( $r_G$ ) без урахування «мертвого» об'єму обчислюється за формулою:

$$r_G = \frac{t_{R2}}{t_{R1}}$$

Значення відносних утримувань, що наводяться в окремих статтях, якщо немає інших зазначень, відповідають не виправленим відносним утримуванням.

У планарній хроматографії замість величин  $t_{R2}$  та  $t_{R1}$  використовуються коефіцієнти затримки  $R_{F2}$  та  $R_{F1}$ .

### ТОЧНІСТЬ КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ

#### Відношення сигнал/шум

Відношення сигнал/шум ( $S/N$ ) впливає на точність кількісних визначень і обчислюється за формулою:

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

де:  
 $H$  — висота піка (Рис. 2.2.46.-4), що відповідає досліджуваному компоненту на хроматограмі, одержаній для зазначеного розчину порівняння; висота вимірюється від максимуму піка до екстрапольованої базової лінії сигналу, який спостерігається на відстані, що дорівнює двадцятикратній ширині піка на його напіввисоті;  
 $h$  — діпазон фонового шуму на хроматограмі холостого розчину, що спостерігається на відстані, що дорівнює двадцятикратній ширині піка на його напіввисоті на хроматограмі зазначеного розчину порівняння, розміщеному, якщо це можливо, рівномірно навколо місця розташування піка.

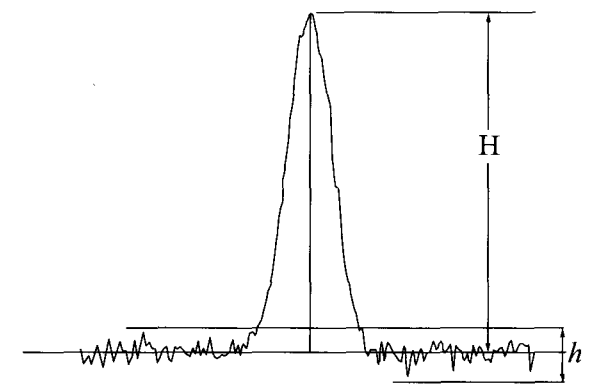


Рисунок 2.2.46.-4

#### Збіжність

Збіжність сигналу виражають як відносне стандартне відхилення, у відсотках ( $RSD_{\%}$ ), що обчислюють для послідовної серії вимірів, одержаних після проведення інжекцій або нанесень розчину порівняння за формулою:

$$RSD_{\%} = \frac{100}{\bar{y}} \sqrt{\frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{n-1}}$$

де:  
 $y_i$  — індивідуальні величини, виражені як площа піка, висота піку або відношення площ або висот піків для методу внутрішнього стандарту;  
 $\bar{y}$  — середнє значення індивідуальних величин;  
 $n$  — число індивідуальних величин.

Максимально припустиме відносне стандартне відхилення ( $RSD_{max}$ ) для серії паралельних інжекцій розчину порівняння обчислюють, виходячи з визначених меж вмісту, за формулою:

$$RSD_{max} = \frac{K \cdot B \cdot \sqrt{n}}{t_{90\%, n-1}}$$

де:  
 $K$  — константа (0.349), отримана за співвідношенням  $K = \frac{0.6}{\sqrt{2}} \times \frac{t_{90\%,5}}{\sqrt{6}}$ , в якому  $\frac{0.6}{\sqrt{2}}$  є необхідним  $RSD$  для 6 введень при  $B = 1.0$ ;  
 $B$  — верхня межа вмісту, наведена в окремій статті, мінус 100 %;  
 $n$  — кількість паралельних введень розчину порівняння ( $3 \leq n \leq 6$ );

$t_{90\%,n-1}$  — коефіцієнт Стьюдента для двосторонньої вірогідності 90 % і числа ступенів свободи  $n - 1$ .

### ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ

Випробування придатності системи є невід'ємною частиною методики та використовуються для того, щоб забезпечити відповідну ефективність хроматографічної системи. Ефективність, коефіцієнт розподілу мас, коефіцієнт розділення, відносне утримування та коефіцієнт симетрії є параметрами, які звичайно використовуються для оцінки характеристик колонки. На ефективність хроматографічного розділення можуть впливати такі фактори, як склад, іонна сила, температура і рН рухомої фази, швидкість її подачі, довжина колонки, температура та тиск, а також такі характеристики нерухомої фази, як пористість, розмір частинок, тип частинок, питома площа поверхні і, у разі обернено-фазових носіїв, ступінь хімічної модифікації (нааявність ендкепіювання, вміст вуглецю, тощо).

Різні компоненти використовуваного обладнання мають бути кваліфіковані та мають забезпечити точність, необхідну для проведення випробування або кількісного визначення.

Якщо немає інших зазначень в окремих статтях, мають виконуватися такі вимоги:

- Фактор симетрії основного піка має знаходитися в межах 0.8 і 1.5, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Ця загальна вимога застосовується до випробувань і кількісних визначень, описаних в окремих статтях.
- Максимально припустиме відносне стандартне відхилення для паралельних інжекцій зазначеного розчину порівняння не має перевищувати значень, наведених в Табл. 2.2.4-1. Ця вимога застосовується тільки для методик кількісного визначення вмісту і не застосовується для випробувань на супровідні домішки.
- Межа детектування піка (відповідна відношенню сигнал/шум, що дорівнює 3) має бути нижче неврахованого мінімуму випробування на супровідні домішки.
- Межа кількісного визначення піка (відповідна відношенню сигнал/шум, що дорівнює 10) має бути рівною або бути нижчою неврахованого мінімуму випробування на супровідні домішки.

Таблиця 2.2.46. - 1

Вимоги до збіжності

В %	Кількість паралельних інжекцій			
	3	4	5	6
	Максимально припустиме відносне стандартне відхилення			
2.0	0.41	0.59	0.73	0.85
2.5	0.52	0.74	0.92	1.06
3.0	0.62	0.89	1.10	1.27

### КОРИГУВАННЯ УМОВ ХРОМАТОГРАФУВАННЯ

Для інформації нижче наведені межі, в яких різні параметри хроматографічної методики можуть коригуватися для відповідності критеріям придатності системи без фундаментальної переробки методики. Умови хроматографування валідуються у процесі розробки окремої статті. Випробування на придатність системи включається в окрему статтю для того, щоб забезпечити розділення, необхідне для одержання прийнятних характеристик випробування або кількісного визначення. Однак, оскільки нерухомі фази описуються у загальному вигляді і є таке розмаїття комерційно доступних нерухомих фаз із відмінностями у хроматографічній поведінці, деяке коригування умов хроматографування може бути необхідним для досягнення вимог придатності системи. Для методик обернено-фазової хроматографії, зокрема, коригування різних параметрів не завжди призводить до прийнятних результатів. У такому разі, може бути необхідною заміна колонки іншою такого ж типу (наприклад, для октадецилсилілсилікагельної нерухомої фази), що демонструє бажану хроматографічну поведінку.

Коригування критичних параметрів для забезпечення придатності системи чітко визначається в окремій статті.

Слід уникати численного корегування, яке може мати кумулятивний вплив на характеристики системи.

#### Тонкошарова хроматографія та хроматографія на папері

**Склад рухомої фази.** Кількість мінорного компонента-розчинника може коригуватися до  $\pm 30\%$  відносних або  $\pm 2\%$  абсолютних, у залежності від того, що є більшим. Наприклад, для мінорного компонента, що складає 10 % рухомої фази, коригування на 30 % абсолютних дає допустиму область від 8 % до 12 %, у той час, як коригування на 2 % абсолютних дає припустиму область від 8 % до 12 %, тобто відносна величина коригування у даному разі більша. Якщо ж мінорний компонент складає 5 % рухомої фази, коригування на 30 % відносних дає припустиму область від 3.5 % до 6.5 %, у той час, як коригування на 2 % абсолютних дають припустиму область від 3 % до 7 %, тобто абсолютна величина коригування у даному разі більша. Ніякий компонент не може змінюватися більше як на 10 % абсолютних.

**pH водного компонента рухомої фази:**  $\pm 0.2$  рН, якщо немає інших зазначень в окремій статті, або  $\pm 1.0$  рН, якщо випробовуються нейтральні речовини.

**Концентрація солей у буферному компоненті рухомої фази:**  $\pm 10\%$ .

**Об'єм проби, що наноситься:** від 10 % до 20 % зазначеного об'єму, якщо використовуються пластинки із дрібним розміром частинок (від 2 мкм до 10 мкм).

**Відстань, що має пройти фронт розчинника,** має бути не меншою, як 50 мм або 30 мм для високоефективних пластинок.



**Рідинна хроматографія**

*Склад рухомої фази.* Кількість мінорного компонента-розчинника може коригуватися до  $\pm 30\%$  відносних або  $\pm 2\%$  абсолютних, у залежності від того, що є більшим (дивися приклад вище). Ніякий компонент не може змінюватися більше, як на  $10\%$  абсолютних.

*pH водного компонента рухомої фази:*  $\pm 0.2$  рН, якщо не має інших зазначень в окремій статті, або  $\pm 1.0$  рН, якщо аналізуються нейтральні речовини.

*Концентрація солей у буферному компоненті рухомої фази:*  $\pm 10\%$ .

*Довжина хвилі детектування:* коригування не дозволяється.

*Нерухома фаза:*

— довжина колонки:  $\pm 70\%$ ,

— внутрішній діаметр колонки:  $\pm 25\%$ ,

— розмір частинок: максимальне зменшення розміру —  $50\%$ , збільшення розміру не дозволяється.

*Швидкість рухомої фази:*  $\pm 50\%$ . Якщо в окремій статті зазначається час утримування основного компонента, при зміні внутрішнього діаметра колонки необхідно корегування швидкості рухомої фази. Якщо у кваліфікаційній частині окремій статті використовується число теоретичних тарілок, зменшення швидкості рухомої фази не дозволяється.

*Температура:*  $\pm 10\%$ , але не вище  $60^\circ\text{C}$ .

*Об'єм інжекції:* може бути зменшений, якщо детектування і збіжність піків, що визначаються, залишаються задовільними.

*Градiєнтне елюювання:* конфігурація використовуваного обладнання може значно змінювати коефіцієнт розділення, час утримування та відносні часи утримування, зазначені в методиці. Якщо це трапляється, то причиною може бути надмірне значення об'єму затримки, який є об'ємом між точкою, в якій зустрічаються два елюенти, і верхньою частиною колонки.

**Газова хроматографія**

*Нерухома фаза:*

— довжина колонки:  $\pm 70\%$ ,

— внутрішній діаметр колонки:  $\pm 50\%$ ,

— розмір частинок: максимальне зменшення розміру —  $50\%$ , збільшення розміру не дозволяється,

— товщина плівки: від  $-50\%$  до  $+100\%$ .

*Швидкість газу-носія:*  $\pm 50\%$ .

*Температура:*  $\pm 10\%$ .

*Об'єм інжекції:* може бути зменшений, якщо детектування і збіжність піків, що визначаються, залишаються задовільними.

**Надкритична хроматографія**

*Склад рухомої фази.* Для набивних колонок кількість мінорного компонента-розчинника може коригуватися до  $\pm 30\%$  відносних або  $\pm 2\%$  абсолютних, у залежності від того, що є більшим. Для капілярних колонок коригування не дозволяється.

*Довжина хвилі детектування:* коригування не дозволяється.

*Нерухома фаза:*

— довжина колонки:  $\pm 70\%$ ,

— внутрішній діаметр колонки:

$\pm 25\%$  (набивні колонки),

$\pm 50\%$  (капілярні колонки),

— розмір частинок: максимальне зменшення розміру —  $50\%$ , збільшення розміру не дозволяється (набивні колонки).

*Швидкість газу-носія:*  $\pm 50\%$ .

*Температура:*  $\pm 10\%$ .

*Об'єм інжекції* може бути зменшений, якщо детектування і збіжність піків, що визначаються, залишаються задовільними.

**КІЛЬКІСНІ ВИЗНАЧЕННЯ**

— *Сигнал детектора.* Чутливість детектора — це сигнал на виході, віднесений до одиниці концентрації або маси речовини в рухомій фазі, що входить до детектора. Коефіцієнт відносної чутливості детектора, який звичайно називається *коефіцієнтом чутливості*, виражає чутливість детектора по відношенню до стандартної речовини. *Коефіцієнт перерахунку* є величиною, оберненою до коефіцієнта чутливості.

— *Метод зовнішнього стандарту.* Концентрацію аналізованого компонента (ів) розраховують із порівняння сигналу (ів) (піка (ів)), одержаного(их) для випробовуваного розчину та розчину порівняння.

— *Метод внутрішнього стандарту.* Рівні кількості компонента (внутрішній стандарт), який розділяється з випробовуваною субстанцією, вводяться у випробовуваний розчин і розчин порівняння. Внутрішній стандарт не має реагувати з випробовуваною субстанцією. Він має бути стабільним і не містити домішки з часом утримування, близьким до випробовуваної субстанції. Концентрацію випробовуваної субстанції розраховують із порівняння відношення площ або висот піків, що відповідають аналізованій речовині та внутрішньому стандарту у випробовуваному розчині, із відношенням площ або висот піків, що відповідають речовині тавнутрішньому стандарту в розчині порівняння.

— *Метод внутрішньої нормалізації.* Відсотковий вміст одного або декількох компонентів випробовуваної субстанції розраховують як відсоток площі цього (цих) піка (піків) у загальній площі всіх піків, за винятком піка розчинників або інших доданих реа-

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

гентів, а також тих піків, що мають площу меншу від невраховуваного мінімуму.

— *Метод калібрувальної функції*. Визначають залежність між вимірним або обчисленим сигналом ( $y$ ) і кількістю (концентрація, маса тощо) випробовуваної субстанції ( $x$ ) і розраховують калібрувальну функцію. Результати випробування розраховують, виходячи з виміряного або обчисленого сигналу випробовуваної субстанції за допомогою оберненої функції.

У методиках кількісного визначення компонентів в окремих статтях можуть бути описані методи зовнішнього та внутрішнього стандартів або калібрувальної функції, в той час як метод внутрішньої нормалізації звичайно не застосовують. У випробуваннях на супровідні домішки звичайно застосовують або метод зовнішнього стандарту з одним розчином порівняння або метод внутрішньої нормалізації. Однак, як для методу внутрішньої нормалізації, так і для методу зовнішнього стандарту, коли для порівняння використовується розведення випробовуваного розчину, чутливості супровідних домішок мають бути близькими до власне речовини (коефіцієнти чутливості мають бути в межах від 0.8 до 1.2). В іншому разі в текст методики повинні вводитися коефіцієнти перерахунку.

Якщо, у випробуванні на супровідні домішки визначається сума домішок або проводиться кількісне визначення домішки, важливим є вибір відповідних порогових настройок умови інтегрування площі піка. У таких випробуваннях *невраховуваний мінімум* (наприклад, площі піків, які знаходяться нижче межі, що береться в розрахунок) складає звичайно 0.05. Таким чином, порогові значення системи збору даних відповідають, щонайменше половині невраховуваного мінімуму. Інтегрування площ піків домішок, що не повністю відділяються від основного піка, проводять переважно екстраполяцією западина/западина (танген-

ційне розділення). Піки, що відповідають розчиннику (ам), який використаний для розчинення зразка, також не мають враховуватися.

N

### ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ

**Методика.** При використанні Табл. 2.2.46.-1 необхідно стежити, щоб повна невизначеність методики аналізу відповідала вимогам статті 2.2.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань. D. Критерії проведення валідації для методик кількісного визначення».

Якщо невизначеність пробопідготовки є незначущою у порівнянні з повною невизначеністю методики аналізу (див. там же), до значень  $RSD_{max}$  рекомендується застосовувати вимоги Табл. 2.2.46-2.

Якщо одержане значення  $RSD$  не перевищує значення  $RSD_{max}$ , наведене у Табл. 2.2.46.-2, поперемінно хроматографують однакову кількість  $n \geq n_0$  разів розчин порівняння і випробовуваний розчин (або декілька випробовуваних розчинів, якщо аналізують декілька серій).

Можливе істотне зменшення величини  $n$  за рахунок об'єднання виборок розчинів порівняння та випробовуваного(их) розчину(ів) із розрахунком об'єданого відносного стандартного відхилення (див. статтю «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту<sup>N</sup>»).

Таблиця 2.2.46.-2

*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 <sub>0</sub>	Кількість паралельних інжекцій						
	2	3	4	5	6	7	8
	Максимально припустиме відносне стандартне відхилення $RSD_{max}$ (%)						
<b>B(%)</b>	<b>Субстанції</b>						
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 (%)	<b>Готові лікарські засоби</b>						
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

## 2.2.N.2. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ<sup>1</sup>

У статті описуються процедури, застосовувані для валідації методик і випробувань<sup>2</sup>, які включаються до монографій Державної Фармакопеї України і **рестраційних документів** на лікарські засоби та допоміжні речовини (окремі статті). Оскільки до окремих статей включаються різні інструментальні і неінструментальні випробування (визначення справжності, контроль домішок, кількісне визначення та ін.), вимоги до валідації випробування залежать від його типу і застосовуваного аналітичного методу.

### А. ТЕРМІНИ І ВИЗНАЧЕННЯ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ПРИ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

#### 1. Вступ

Валідація аналітичної методики - це експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених завдань.

Усі методики і випробування, включені у Фармакопею, є валідованими і потребують проведення тільки верифікації (перевірки). Верифікація має підтвердити на підставі експериментальних даних, що дана лабораторія спроможна коректно відтворити фармакопейну методику чи випробування (тобто - для конкретного аналітичного обладнання, для даних використовуваних реактивів, у даних умовах лабораторного середовища, при виконанні аналізу аналітиками даної лабораторії і т.п.).

Для контролю якості готових лікарських засобів фармакопейні методики можуть використовуватися тільки після підтвердження, що даний склад лікарського засобу не призводить до неприйняттого погіршення метрологічних характеристик методики (наприклад, правильності, лінійності, або прецизійності методики). Без експериментального підтвердження не можна припускати, що валідована фармакопейна методика або випробування будуть давати коректні результати для лікарського засобу з іншим складом, чим той, що використовувався при валідації фармакопейних методик і випробувань. **▲**

У даному розділі розглядаються характеристики аналітичних методик (випробувань), які підлягають валідації (далі «валідаційні характеристики»).

Валідаційні характеристики методик, застосовувані для цілей ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення, наведені у Табл. 1.

#### 2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації

У статті розглядається проведення валідації для таких випробувань:

- випробувань на ідентифікацію;
- кількісних випробувань для визначення домішок;
- випробувань на граничний вміст<sup>3</sup> для контролю домішок;
- кількісних випробувань для визначення діючої речовини та інших компонентів (наприклад, консервантів) у субстанціях і готових лікарських засобах.

Усі аналітичні методики і випробування, які входять до монографії і аналітичної нормативної документації, мають бути валідовані. Однак для валідації деяких випробувань, наприклад, таких як «Розчинення» або «Розмір часток», можуть бути потрібними інші валідаційні процедури, не описані у загальній статті.

#### СТИСЛА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИПРОБУВАНЬ

*Випробування на ідентифікацію* призначені для підтвердження справжності аналізованої речовини у зразку. Звичайно це досягається шляхом порівняння якихось властивостей (наприклад, спектральних характеристик, хроматографічної поведінки, хімічної реакційної здатності і т.д.) випробовуваного і стандартного зразків.

*Випробування, призначені для контролю домішок*, можуть бути як кількісними, так і граничними. Призначення обох випробувань - характеризувати чистоту зразка. Для валідації кількісних і граничних випробувань необхідні різні валідаційні характеристики.

*Кількісне визначення* призначене для визначення аналізованої речовини у зразку. Така сама валідаційна процедура може бути застосована до методики кількісного визначення, пов'язаної з іншим випробуванням (наприклад, у випробуванні «Розчинення»).

#### 3. Валідаційні характеристики і вимоги

Набір досліджуваних валідаційних характеристик залежить від призначення аналітичної методики. Типові валідаційні характеристики:

<sup>1</sup> Гармонізовано з «Керівництвом щодо розробки монографій» Європейської фармакопеї («Technical Guide for the Elaboration of monographs. 4<sup>th</sup> Edition. — European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines. —2005. —67 p.).

<sup>2</sup> Випробування - це аналітична методика, описана в окремій статті, у сукупності з вимогами до одержуваних за нею результатів. Результатом проведення випробувань є відповідь на питання, відповідає чи ні даний лікарський засіб вимогам окремої статті.

<sup>3</sup> Випробування на граничний вміст — це такі випробування, які регламентують вміст домішок не вище деякого встановленого рівня.

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

- правильність;
- ▣— прецизійність; ▲
- збіжність;
- внутрішньолабораторна ▣прецизійність▲;
- специфічність;
- межа виявлення;
- межа кількісного визначення;
- лінійність;
- діапазон застосування.

Цей перелік треба розглядати як типовий для зазначених випробувань (аналітичних методик). Як правило, на стадії розробки методики вивчається також валідаційна характеристика «робасність».

Повторне проведення валідації може бути потрібним у таких випадках:

- зміна у синтезі лікарської субстанції;
- зміна у складі готового лікарського засобу;
- зміни в аналітичній методиці.

Об'єм проведення повторної валідації визначається специфікою змін. Повторна валідація може бути потрібною і в інших випадках.

### 4. Словник

**4.1. Аналітична методика (analytical procedure)** — це спосіб проведення аналізу, тобто детальний виклад усіх операцій, необхідних для виконання випробування. Вона включає в себе опис підготовки випробовуваних зразків, стандартів, реактивів; опис використовуваного обладнання із зазначенням параметрів; умов одержання калібрувальних кривих; використання розрахункових формул і т.д.

**4.2. Специфічність (specificity)** — здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину у присутності інших компонентів, які можуть бути присутніми у зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладу, допоміжні речовини і т.д.

Недолік специфічності випробування може бути компенсований іншим (іншими) додатковими випробуваннями.

Специфічність для різних типів випробувань означає таке:

**Ідентифікація** — доказ того, що ідентифіковано саме аналізовану речовину.

**Випробування на домішки** — доказ того, що кожне випробування на домішки дозволяє однозначно характеризувати вміст домішок у зразку (наприклад, випробування «Супровідні домішки», «Важкі метали», «Вміст залишкових кількостей органічних розчинників» та ін.).

**Кількісне визначення** (вміст або активність) — доказ того, що методика дозволяє точно і правильно встановити вміст або активність саме аналізованої речовини у зразку.

**4.3. Правильність ▣ або точність ▲ (trueness, accuracy)** характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за даною методикою.

**4.4. ▣ Прецизійність ▲ (precision)** аналітичної методики виражає ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того самого однорідного зразка. ▣ Прецизійність ▲ може розглядатися

Таблиця 1

Валідаційні характеристики, які розглядаються для різних випробувань і методик

Характеристики	Типи аналітичних методик			Кількісне визначення Розчинення, визначення лише вмісту, активності
	Ідентифікація	Випробування на домішки		
		Кількісні	Граничні	
Правильність	-	+	-	+
▣ Прецизійність ▣ :				
Збіжність		+	-	+
Внутрішньолабораторна ▣ прецизійність ▣		+	-	+
Специфічність **	+	+	+	+
Межа виявлення	-	***	+	-
Межа кількісного визначення	-	+	-	-
Лінійність	-	+	-	+
Діапазон застосування	-	+	-	+

«—» — характеристика звичайно не досліджується;

«+» — характеристика звичайно досліджується;

\* — у тих випадках, коли проводиться дослідження відтворюваності, дослідження внутрішньолабораторної ▣ прецизійності ▲ не вимагається;

\*\* — недолік специфічності випробування можна компенсувати іншим (іншими) додатковим(и) випробуванням(и) (див. п. 4.2);

\*\*\* — може бути потрібним у деяких випадках (наприклад, коли межа визначення і нормована межа вмісту домішки, що визначається, близькі).

на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна **▀**прецизійність**▲** і відтворюваність.

**▀**Прецизійність**▲** необхідно вивчати на вірогідно однорідних зразках. Однак, якщо однорідний зразок одержати неможливо, то можна використовувати його розчин або модельні суміші.

**▀**Прецизійність**▲** аналітичної методики звичайно характеризують відхиленням, стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань.

4.4.1. *Збіжність (repeatability)* характеризує **▀**прецизійність**▲** методики при її виконанні в одних і тих самих умовах (зокрема, одним і тим самим аналітиком або групою аналітиків) протягом невеликого проміжку часу.

4.4.2. *Внутрішньолабораторна **▀**прецизійність**▲** (intermediate precision)* характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання і т.п.

4.4.3. *Відтворюваність (reproducibility)* характеризує **▀**прецизійність**▲** у міжлабораторному експерименті.

4.5. *Межа виявлення (detection limit)* для конкретної аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена (при цьому не обов'язково має бути визначене точне значення).

4.6. *Межа кількісного визначення (quantitation limit)* для аналітичної методики являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути кількісно визначена з потрібною правильністю і **▀**прецизійністю**▲**. Межа кількісного визначення є валідаційною характеристикою методик кількісного визначення малих концентрацій речовин у зразку і розглядається в основному при визначенні домішок і/або продуктів розкладання.

4.7. *Лінійність (linearity)* — це здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку.

4.8. *Діапазоном застосування (range)* аналітичної методики є інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини у зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має потрібну **▀**прецизійність**▲**, правильність і лінійність.

4.9. *Робастність (robustness)* — це здатність аналітичної методики не зазнавати впливу малих задаваних (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робастність є показником надійності методики при її використанні у зазначених умовах.

## В. ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

### 1. Вступ

Головним завданням валідації аналітичної методики є експериментальний доказ того, що дана методика при-

датна для досягнення тих цілей, для яких вона призначена. У звіт з валідації мають бути включені усі дані, одержані у процесі валідації, і використані для розрахунків формули з відповідним їх обговоренням.

Підходи до проведення валідації методик аналізу біологічних і біотехнологічних препаратів можуть бути іншими, ніж зазначено у даній статті.

При проведенні валідації необхідно використовувати лише стандартні зразки з відомими характеристиками, підтвердженими документально. Необхідний ступінь їхньої чистоти залежить від завдань, які розв'язуються при їх використанні.

Послідовність розгляду валідаційних характеристик відбиває процес, за яким може розроблятися і валідуватися аналітична методика. Однак доцільно планувати експеримент так, щоб відповідні валідаційні характеристики вивчалися одночасно, наприклад: специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність і **▀**прецизійність**▲**.

## 2. Специфічність

Дослідження специфічності проводиться при валідації випробувань на ідентифікацію, контроль домішок і кількісне визначення. Спосіб підтвердження специфічності залежить від завдань, для розв'язання яких призначена аналітична методика.

У тому разі, коли методика недостатньо специфічна, застосовують поєднання двох або більше аналітичних методик для досягнення необхідного рівня вибірності.

**2.1. Ідентифікація.** Випробування на ідентифікацію мають забезпечувати можливість розрізняти сполуки близької будови, які можуть бути присутніми у зразку разом з визначуваним компонентом. Вибірність методики може бути підтверджена одержанням позитивних результатів (можливо, шляхом порівняння з відомим стандартним зразком) для зразків, які містять визначуваний компонент, і негативних результатів, одержаних для зразків, які не містять його. Для підтвердження відсутності хибнопозитивних результатів випробування на ідентифікацію може бути перевірене для речовин з близькою будовою або супровідних аналізованої речовині. Вибір потенційно заважаючих проведенню випробування речовин має бути обгрунтований.

**2.2. Кількісне визначення і випробування на домішки.** При валідації хроматографічних методик для підтвердження специфічності мають використовуватися характерні хроматограми із зазначенням індивідуальних речовин. Аналогічний підхід використовують і для інших методів розділення.

Для хроматографічних методик ступінь розділення має бути досліджений для відповідних концентрацій речовин. Для підтвердження специфічності може бути використаний ступінь розділення двох речовин, які найбільш близько елюються.

У разі використання неспецифічного методу кількісного визначення необхідно застосовувати додаткові аналітичні методики і підтверджувати специфічність усього комплексу методик. Наприклад, якщо кількісне визначення проводиться титриметричним методом, то його можна доповнити відповідним випробуванням на домішки.

Для кількісного визначення і для випробувань на домішки застосовують однакові підходи, описані нижче.

**2.2.1. Зразки домішок наявні.** Для методу кількісного визначення необхідно підтвердити вибірність визначення аналізованої речовини у присутності домішок і/або інших компонентів зразка. Це можна зробити внесенням до зразка (субстанції або лікарського засобу) домішок і/або інших компонентів зразка у відповідній концентрації і наступним доказом того, що це не відбулося на одержуваному результаті (шляхом порівняння результатів, одержаних на вихідному і забрудненому зразках).

Для випробувань на чистоту підтвердження вибірності проводять шляхом забруднення субстанції або готового лікарського засобу відповідними кількостями домішок і доказу розділення цих домішок як одної від одної, так і від інших компонентів зразка.

**2.2.2. Зразки домішок відсутні.** У разі, якщо зразки домішок або продуктів розкладу відсутні, підтвердження специфічності проводять шляхом порівняння результатів аналізу зразків, що містять домішки або продукти розкладу, пропонованою методикою і іншою арбітражною методикою. Як остання може бути використана фармакопейна методика або інша валідована методика. Цей підхід передбачає попереднє забруднення зразка продуктами розкладу шляхом витримувannya його у стресових умовах: вплив світла, тепла, вологості, гідролізу, окиснення і т.п.

При валідації кількісного визначення треба порівняти результати аналізів, одержаних з використанням методики, що валідується, і арбітражної методики.

При валідації випробування на чистоту треба порівняти результати визначення домішок, одержані з використанням методики, що валідується, і арбітражної методики.

Для доказу того, що пік аналізованої речовини відповідає лише одному компоненту, використовують тести на чистоту піків, наприклад, з використанням діодно-матричного детектування, мас-спектрометрії та ін.

### 3. Лінійність

Лінійна залежність має бути досліджена у межах діапазону застосування аналітичної методики. Вона може бути підтверджена безпосередньо на субстанції (шляхом розведення вихідного розчину) або, для лікарських засобів, на модельних сумішах із використанням відповідної процедури.

За одержаними даними будують графік залежності сигналу як функції концентрації або кількості визначуваного компонента і візуально оцінюють його лінійність. Якщо лінійна залежність спостерігається, то результати обробляють підходящим статистичним методом, наприклад, методом найменших квадратів. У деяких випадках для одержання лінійності дані треба піддати попередньому математичному перетворенню. Мають бути визначені і подані: коефіцієнт кореляції, точка перетину з віссю ординат, тангенс кута нахилу прямої і залишкова сума квадратів відхилень, а також графік з усіма експериментальними даними. Для оцінки лінійності можуть знадобитися відхилення експериментальних даних від прямої.

Деякі аналітичні методики, наприклад, імуноаналітичні, не показують лінійності ні за яких математичних перетворень. У таких випадках аналітичний відклик має бути описаний підходящою функцією концентрації аналізованої речовини у зразку.

Для підтвердження лінійності використовують не менше п'яти концентрацій. Інші підходи мають бути обґрунтовані.

### 4. Діапазон застосування

Діапазон застосування методики залежить від її призначення і визначається при вивченні лінійності. У межах діапазону застосування методика має забезпечувати потрібну лінійність, правильність і  $\blacktriangledown$  прецизійність  $\blacktriangleleft$ .

Мінімальні допустимі діапазони застосування методик:

- Для кількісного визначення лікарських субстанцій або лікарських форм — від 80 % до 120 % від номінального вмісту.
- Для однорідності дозування — від 70 % до 130% від номінального вмісту, якщо для випробування не потрібний більш широкий інтервал (наприклад, для дозованих аерозолей).
- Для випробувань на розчинення —  $\pm 20$  % (абсолютних) від нормованої величини вивільнення. Наприклад, якщо при контролі вивільнення пролонгованих лікарських засобів нормована величина вивільнення складає від 20 % за першу годину і до 90 % за 24 год, то діапазон застосування має бути від 0 % до 110 % від номінального вмісту.  $\blacktriangledown$  Для випробування «Розчинення» для твердих дозованих форм з традиційним вивільненням рекомендується, щоб діапазон методики охоплював концентрації від ( $Q - 25$  %) до 125 % від номінального вмісту, де  $Q$  — нормована величина вивільнення.  $\blacktriangleleft$
- Для визначення домішок — від концентрації, у якій домішка звичайно виявляється, до 120 % від нормованого вмісту.

Для домішок, які мають надзвичайно сильну дію або мають токсичний або непередбачуваний фармакологічний ефект, межа детектування/кількісного визначення має відповідати тому рівню концентрації, на якому ці домішки мають контролюватися.

*Примітка:* при проведенні валідації випробування на домішки безпосередньо у процесі розробки методики необхідно визначити діапазон застосування, всередині якого знаходиться гадана межа нормування домішок.

У разі, коли кількісне визначення і випробування на домішки виконуються сумісно як одне випробування і використовується лише стандарт основної речовини, відповідний його номінальному вмісту, то діапазон застосування має охоплювати діапазон концентрації від нормованого вмісту домішки до 120 % від номінального вмісту основної речовини.

## 5. Правильність

Правильність вивчають у межах діапазону застосування аналітичної методики.

### 5.1. Кількісне визначення

*5.1.1. Субстанції.* Можуть використовуватися такі способи визначення правильності:

- застосування аналітичної методики до зразка з відомим ступенем чистоти, наприклад, до стандартного зразка;
- порівняння результатів аналізу, одержаних з використанням методики, що валідується, і арбітражного методу, правильність і **прецизійність** якого відомі (використання незалежного методу, див. п. 2.2.);
- висновок про правильність можна зробити після того, як установлені **прецизійність**, лінійність і специфічність.

*5.1.2. Готові лікарські засоби.* Можуть використовуватися такі способи визначення правильності:

- застосування методики до **модельних сумішей**, до яких були додані відомі кількості аналізованої речовини;
- у разі, коли неможливо одержати зразки усіх компонентів лікарського засобу, можливе застосування методу добавок або арбітражної методики, правильність якої доведена (див. п. 2.2.);
- висновок про правильність можна зробити після того, як установлені **прецизійність**, лінійність і специфічність.

### 5.2. Домішки (кількісний вміст)

Правильність вивчають на зразках (субстанції або готового лікарського засобу) з доданою відомою кількістю домішок.

Якщо домішки або продукти розкладання недоступні, застосовують арбітражний метод (див. п. 2.2.). Якщо домішки невідомі, то чутливість їх визначення може бути визнаною за таку, що дорівнює чутливості визначення субстанції. У разі, якщо чутливість визначення субстанції і домішки істотно відрізняється, то вводять коефіцієнт перерахунку.

Має бути зазначений конкретний спосіб нормування вмісту домішок, наприклад, у масових відсотках, у відсотках відносно площі піка головного компонента або ін.

**5.3. Подання даних.** Правильність оцінюють не менше як для дев'яти визначень та не менш ніж для трьох різних концентрацій, охоплюючих увесь діапазон застосування, наприклад три концентрації і три визначення для кожної. Визначення мають включати усі стадії методики.

Правильність виражають у відсотках знайденого значення від уведеної кількості або як різницю між середнім і справжнім значенням з урахуванням відповідних довірчих інтервалів.

## 6. **Прецизійність**

Валідаційна характеристика **прецизійність** вивчається для методик кількісного визначення діючої речовини і методик кількісного визначення домішок.

**6.1. Збіжність.** Збіжність вивчають, виконуючи:

- не менше дев'яти визначень, охоплюючих діапазон застосування методики (наприклад, три концентрації/три повтори)
- або
- не менше шести визначень для зразків із вмістом аналізованої речовини, близьким до номінального.

**6.2. Внутрішньолабораторна **прецизійність**.** Установлюють вплив випадкових факторів на **прецизійність** аналітичної методики, що валідується. Типовими досліджуваними факторами є різні дні, різні аналітики, різне обладнання та ін. При вивченні впливу різних факторів найкраще використовувати планування експерименту.

**6.3. Відтворюваність.** Відтворюваність оцінюють шляхом проведення міжлабораторних досліджень. Відтворюваність має бути вивчена при включенні методики до Фармакопеї.

**6.4. Подання даних.** При вивченні **прецизійності** мають подаватися: стандартне відхилення, відносне стандартне відхилення і довірчий інтервал.

## 7. Межа виявлення

У залежності від того, є методика інструментальною чи неінструментальною, можливі різні підходи для визначення межі виявлення. Використовуються такі підходи.

**7.1. Візуальна оцінка.** Візуальну оцінку використовують як для неінструментальних, так і для інструментальних методів.

Межу виявлення установлюють шляхом аналізу зразків з відомими концентраціями аналізованої речовини і

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

оцінкою мінімального вмісту, за якого аналізована речовина надійно визначається.

**7.2. Відношення Сигнал/Шум.** Цей підхід застосовний тільки до тих методів, для яких спостерігається шум базової лінії. Для визначення співвідношення сигнал/шум порівнюють величини сигналів, одержані для контрольного дослідження і для зразків з низькими концентраціями аналізованої речовини. На підставі одержаних даних установлюють мінімальну концентрацію, для якої величина відношення сигнал/шум складає звичайно від трьох до двох.

**7.3. Використання калібрувальної прямої і стандартного відхилення аналітичного сигналу.** Межа виявлення (МВ) може бути виражена як:

$$MB = 3.3 \cdot s/b, \quad (1)$$

де:

s — стандартне відхилення сигналу,

b — тангенс кута нахилу калібрувальної прямої.

Значення тангенса кута нахилу калібрувальної прямої обчислюють з калібрувальної прямої для аналізованої речовини. Оцінка стандартного відхилення сигналу може бути проведена багатьма способами, наприклад, такими.

**7.3.1. Використання стандартного відхилення сигналу для контрольного дослідження.** Вимірюють аналітичний сигнал для необхідного числа зразків, що не містять аналізованої речовини, і обчислюють стандартне відхилення.

**7.3.2. Використання калібрувальної прямої.** Одержують калібрувальну пряму для зразків з вмістом аналізованої речовини, близьким до межі виявлення, й обчислюють її параметри. Як стандартне відхилення s у формулі (1) може бути використане стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності.

**7.4. Подання даних.** Подають значення межі виявлення із зазначенням способу, використаного для його визначення. Якщо визначення межі виявлення ґрунтується на відношенні сигнал/шум, подають відповідні хроматограми.

Якщо значення межі виявлення одержано шляхом обчислень або екстраполяцій, його оцінка має бути підтверджена аналізом необхідного числа зразків з вмістом аналізованої речовини, близьким до межі виявлення.

## 8. Межа кількісного визначення

Можливі декілька підходів для визначення межі кількісного визначення, які залежать від того, є методика інструментальною або неінструментальною. Можуть бути використані нижченаведені підходи.

**8.1. Візуальна оцінка.** Візуальну оцінку використовують як для неінструментальних, так і для інструментальних методів.

Межу кількісного визначення установлюють шляхом аналізу зразків з відомими концентраціями аналізованої речовини і оцінкою мінімального вмісту, за якого аналізована речовина визначається кількісно з потрібною правильністю і  $\blacktriangleright$ прецизійністю  $\blacktriangleleft$ .

**8.2. Відношення Сигнал/Шум.** Цей підхід застосовний лише до тих методів, для яких спостерігається шум базової лінії (див. п. 7.2.). Для визначення співвідношення сигнал/шум порівнюють величини сигналів, одержані для холостого дослідження і для зразків з низькими концентраціями аналізованої речовини. На підставі одержаних даних установлюють мінімальну концентрацію, для якої величина відношення сигнал/шум становить близько 10:1.

**8.3. Використання калібрувальної прямої і стандартного відхилення сигналу**

$$MB = 10 \cdot s/b, \quad (2)$$

де:

s — стандартне відхилення сигналу,

b — тангенс кута нахилу калібрувальної прямої.

Значення тангенса кута нахилу калібрувальної прямої може бути визначене з калібрувальної прямої для аналізованої речовини. Оцінка стандартного відхилення сигналу може бути проведена багатьма способами, наприклад, наступними.

**8.3.1. Використання стандартного відхилення сигналу для контрольного дослідження.** Вимірюють величину аналітичного сигналу для необхідного числа зразків, що не містять аналізованої речовини, і обчислюють стандартне відхилення.

**8.3.2. Використання калібрувальної прямої.** Одержують калібрувальну пряму для зразків з вмістом аналізованої речовини, близьким до межі кількісного визначення, і обчислюють її параметри. Як стандартне відхилення s у формулі (2) може бути використане стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності.

**8.4. Подання даних.** Подають значення межі кількісного визначення із зазначенням способу, використаного для його визначення. Значення межі кількісного визначення має бути підтвержене аналізом необхідного числа зразків із вмістом аналізованої речовини, близьким до межі кількісного визначення.

## 9. Робасність

Оцінку робасності проводять на стадії розробки методики з урахуванням типу методики, що вивчається. Ця оцінка має довести надійність результатів аналізу при невеликих змінах параметрів методики.

Якщо на результати аналізу впливають умови його проведення, ці умови мають бути стандартизовані, і до тексту методики вносять відповідні застереження.



Типові приклади параметрів, які вивчаються:

- стійкість у часі аналітичних розчинів;
- час екстракції.

У разі рідинної хроматографії:

- рН рухомої фази;
- склад рухомої фази;
- колонки (різні серії і/або постачальники);
- температура;
- швидкість рухомої фази.

У разі газової хроматографії:

- колонки (різні серії і/або постачальники);
- температура;
- швидкість газу-носія.

## 10. Перевірка придатності системи

Перевірка придатності системи є складовою частиною багатьох аналітичних методик. Цей тест ґрунтується на уявленні про те, що обладнання, електроніка, аналітичні операції і аналізовані зразки становлять єдину систему, яку можна досліджувати як ціле. Параметри, які уводяться до тесту на перевірку придатності аналітичної системи, залежать від використовуваного методу аналізу й обґрунтовуються дослідженнями з робастності.

## С. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК — ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДО МЕТОДІВ, ВИКОРИСТОВУВАНИХ У ФАРМАКОПЕЇ

### 1. Оптичне обертання (2.2.7)

**1.1. Вступ.** Обирають розчинник, який дозволяє одержувати максимально можливий кут обертання. Досліджують стабільність кута обертання випробовуваного розчину протягом не менше 2 год. Якщо необхідно, зазначають, що розчин використовують свіжоприготованим. У необхідних випадках зазначають час досягнення стабільного значення кута обертання.

Там, де можливо, використовують D-лінію натрію.

**1.2. Ідентифікація.** Якщо випробовувана речовина являє собою енантіомер, то для ідентифікації використовують питомий показник оптичного обертання.

Якщо питомий показник оптичного обертання використовують лише для цілей ідентифікації, то його значення можна не перераховувати на суху речовину. Регламентовані межі величини питомого показника мають враховувати допустимі межі кількісного вмісту аналізованої речовини і чистоту зразків різного походження, які витримують вимоги відповідної монографії.

Якщо питомий показник оптичного обертання використовується також і для контролю чистоти енантіо-

мерів, то випробування розділу «Ідентифікація» може містити посилення: витримує вимоги випробування «Питоме оптичне обертання».

**1.3. Випробування.** Питомий показник оптичного обертання (в окремих випадках кут обертання) може бути використаний для підтвердження оптичної чистоти енантіомера. Цей метод менш чутливий за метод хіральної РХ. У разі, коли вимірювання питомого оптичного обертання призначене для того, щоб нормувати вміст одного з енантіомерів, необхідно показати, що в умовах методики аналізований енантіомер має достатню величину оптичного обертання, щоб бути виявленим. Результат визначення подають у перерахунку на суху речовину. Там, де це можливо, подають дані про вплив потенційних домішок. Межі питомого показника оптичного обертання встановлюють з урахуванням можливого вмісту домішок. За відсутності інформації про оптичне обертання домішок звичайно встановлюють межі відхилення  $\pm 5\%$  від середнього значення, одержаного на зразках, що відповідають усім іншим вимогам окремої статті. Там, де це можливо, досліджують зразки різного походження. Корисно також дослідити зразки з термінами придатності, близькими до граничного.

В деяких випадках вимірювання оптичного обертання може використовуватися для підтвердження того, що субстанція є рацематом. У таких випадках звичайно встановлюють межі від  $(-0.10)^\circ$  до  $(+0.10)^\circ$ .

► Якщо можливо, має бути продемонстровано, що в умовах випробування енантіомер має оптичну активність, яка дозволяє коректно його визначити.

Кут обертання може бути використаний для підтвердження оптичної чистоти енантіомеру, наприклад, такого як метилдіоксіфенілаланін, до якого додають  $\text{AlCl}_3$ , що збільшує кут обертання за рахунок утворення комплексу. ◀

**1.4. Кількісне визначення.** Оптичне обертання може використовуватися для кількісного визначення субстанції. При цьому необхідно використовувати стандартний зразок з відомою оптичною чистотою.

### 2. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях спектра (2.2.25)

Має бути доведена придатність обраних умов визначення, таких як використовувані розчинники та їх якість, рН розчину та ін.

Звичайно ультрафіолетова спектрофотометрія має обмежену специфічність, яку можна підвищити використанням першої і другої похідної спектра.

**2.1. Ідентифікація.** Ультрафіолетова спектрофотометрія сама по собі рідко використовується для ідентифікації. Коли цей метод включають у набір випробувань для ідентифікації, необхідно вивчити його специфічність шляхом порівняння спектрів аналізованої речовини із спектрами подібних сполук. Спе-

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

цифічність методу можна підвищити, якщо використовувати не абсолютні значення оптичних густин, а спектральні відношення.

**2.2. Випробування на граничний вміст домішок.** Якщо ультрафіолетова спектрофотометрія використовується у випробуваннях на граничний вміст домішок, треба показати, що аналізовані домішки дають достатній внесок у вимірювану оптичну густина. За вибраної довжини хвилі має бути встановлена оптична густина, відповідна нормованій концентрації аналізованої домішки.

**2.3. Кількісне визначення.** Якщо ультрафіолетова спектрофотометрія використовується для кількісного визначення, то треба оцінити вплив домішок на світлопоглинання. При кількісному визначенні не рекомендується використовувати питомий показник поглинання. Якщо питомий показник поглинання усе ж застосовується, то його значення треба установлювати на підставі міжлабораторного дослідження, використовуючи серії з відомою чистотою. Чистота цих зразків має оцінюватися з використанням різних методів, які включають як методи розділення, так і абсолютні методи (які не вимагають використання стандартного зразка).

### 3. Неінструментальні випробування на чистоту і допустимі межі вмісту домішок

**3.1. Зовнішній вигляд розчину (2.2.1 і 2.2.2).** Це візуальні випробування, призначені для оцінки загальної чистоти субстанції і засновані на порівнянні забарвлення (або опалесценції) випробовуваного розчину і серії еталонів. Часто невідомо, які домішки і в якій концентрації зумовлюють забарвлення або опалесценцію. У цьому разі валідація ґрунтується на зіставленні даних, одержаних для різних серій, поданих виробником (або виробниками). Якщо домішки відомі і доступні, валідацію цього методу проводять шляхом порівняння з більш досконалим методом.

► **3.2. Кислотність і лужність.** Це неспецифічне випробування є однією з характеристик чистоти зразка і використовується для контролю протолітичних домішок.

**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 вирішене 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 ( $\Delta\text{pH}$ ), 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  $\Delta\text{pH}$ , тим менша буферна ємність розчину.

Величина  $\Delta\text{pH}$  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.

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.

Таблиця 2

Класифікація субстанцій згідно величини  $\Delta\text{pH}$

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

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.*▲

**3.3. Випробування на допустимі межі вмісту аніонів і катіонів (2.4).** Придатність цих випробувань треба довести шляхом використання методу добавок і/або порівняння з іншими, більш доскональними методами.

*Сульфатна зола (2.4.14).* Це випробування призначене для визначення суми катіонів металів, присутніх в органічних субстанціях, але не придатне для неорганічних солей органічних сполук. Звичайно межа не має перевищувати 0.1 %. Цей метод не потребує валідації.

*Важкі метали (2.4.8).* Застосовують різні способи проведення цього випробування. Звичайно межа вмісту важких металів становить 0.001 % (10 ppm) або 0.002 % (20 ppm), але іноді і 0.0005 % (5 ppm), що знаходиться поблизу межі виявлення.

Для валідації випробування на важкі метали аналізують випробовуваний зразок і зразок, спеціально забруднений свинцем у відповідній концентрації. Забарвлення випробовуваного зразка має бути меншим, а забрудненого зразка таким, що дорівнює або більшим за забарвлення еталона.

Для ряду методик, що вимагають спалювання зразка, існує небезпека втрат деяких важких металів (таких як, наприклад, ртуть і свинець у присутності хлоридів). У тому разі, коли це можливо, контролюють вміст важких металів методом атомно-абсорбційної спектроскопії або іншим інструментальним методом.

Якщо відомо, що при синтезі субстанції використовується каталізатор, наприклад, паладій, нікель або родій, то їх вміст доцільно контролювати колориметричними або інструментальними методами (наприклад, атомно-абсорбційна спектроскопія та ін.)

*Кольорові реакції або реакції осадження.* Для окремих катіонів і аніонів описані граничні випробування, засновані на візуальному порівнянні забарвлення або опалесценції. При цьому необхідно довести, що:

- забарвлення або опалесценція для нормованих концентрацій виразно видні;
- знайдена концентрація доданого іона однакова як для випробовуваного розчину, так і для розчину порівняння (як візуально, так і за допомогою методів, заснованих на вимірюванні поглинання);
- значення оптичної густини розчинів, що містять 50 %, 100 % і 150 % аналізованої домішки від нормованої концентрації, мають значуще відрізнятися;

— визначення домішки на рівні нормованої концентрації проводять не менше шести разів і обчислюють стандартне відхилення. Знайдена концентрація має складати не менше 80 % від уведеної, а відносне стандартне відхилення - не більше 20 %.

Доцільно провести порівняння результатів граничного випробування з результатами кількісного визначення з використанням незалежного методу, наприклад, атомно-абсорбційної спектроскопії для катіонів або іонної хроматографії для аніонів. Результати, одержані двома методами, мають бути близькими.

#### 4. Атомно-абсорбційна спектроскопія (2.2.23)

Метод атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС) застосовують для випробувань щодо визначення вмісту окремих елементів, присутніх у зразку.

**4.1. Специфічність.** Специфічність даного методу визначається тим, що атоми аналізованого елемента поглинають характеристичне випромінювання від джерела зі строго дискретними довжинами хвиль, відповідними даному елементу. Однак можливі перешкоди внаслідок як оптичних, так і хімічних ефектів. Перед початком валідації необхідно виявити такі перешкоди і, якщо можливо, зменшити їх вплив шляхом використання відповідних засобів.

Ці перешкоди можуть призвести до систематичної похибки при використанні методу прямого калібрування або до зміни чутливості методу. Основним джерелом похибки в методі ААС є похибки, пов'язані з процесом калібрування і зважаючим впливом матриці.

**4.2. Калібрування.** Використання лінійної моделі калібрування описано у загальній статті 2.2.23 «Атомно-абсорбційна спектроскопія». Для доведення придатності лінійної регресійної моделі рекомендується використовувати не менше п'яти калібрувальних розчинів. У деяких випадках можливе використання параболічної моделі калібрування. При цьому також використовують не менше п'яти калібрувальних розчинів. Рекомендується використовувати концентрації калібрувальних розчинів з рівномірним розподілом всередині діапазону застосування.

Для кожної концентрації рекомендується виконувати не менше п'яти вимірювань.

Проблеми з калібруванням часто можуть виявлятися візуально. Однак калібрувальні графіки самі по собі не можна використовувати як доказ придатності методу калібрування. Калібрувальний графік подають у такому вигляді:

а) На графіку відкладають виміряні оптичні густини як функції концентрацій і будують криву, що описує цю калібрувальну функцію, разом з її довірчими інтервалами. Експериментальні точки мають знаходитися у межах довірчого інтервалу побудованої кривої.

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

б) На графіку відкладають залишкові відхилення (різниці між виміряними і обчисленими за калібрувальним графіком оптичними густинами) як функції концентрації. Ці різниці мають розподілятися навколо осі абсцис випадковим чином.

У деяких випадках розкид значень сигналу зростає із зростанням концентрації, що може бути виявлено з графіка залишкових відхилень або статистичними методами. При цьому найбільша **прецизійність** може бути досягнута при використанні калібрування з ваговими множниками. Може бути застосована як лінійна, так і квадратична вагова функція.

У разі використання вагової моделі будується графік зважених різниць (тобто різниць, помножених на ваги) як функції концентрації у такий спосіб:

а) На графіку відкладають виміряні оптичні густини як зважені функції концентрацій і будують криву, що описує цю калібрувальну функцію разом з її довірчими інтервалами.

б) На графіку відкладають зважені залишкові відхилення (тобто зважені різниці між виміряними й обчисленими за калібрувальним графіком оптичними густинами) як функції концентрації.

Необхідно показати, що модель достатньо точно описує експериментальні дані.

**4.3. Ефекти матриці.** Якщо для одержання калібрувальної функції використовують метод калібрувальної кривої, то необхідно показати, що чутливість для розчину аналізованого зразка і калібрувальних розчинів однакова.

Якщо застосовується калібрування у вигляді прямої лінії, відмінності у чутливості можуть бути виявлені шляхом порівняння нахилів калібрувальної прямої, одержаної з використанням еталонних розчинів, і розчинів, одержаних внесенням стандартної добавки до випробовуваного розчину. **Прецизійність** оцінки нахилів обох прямих залежить від числа і розподілу точок вимірювання. Тому для побудови обох регресійних ліній рекомендується використовувати достатнє число точок (не менше п'яти) і обирати концентрації переважно на межах діапазону калібрування.

Обґрунтуванням для можливості використання методу калібрувальної кривої є незначущість розходжень нахилів одержаних прямих за критерієм Стьюдента. Якщо розходження істотні, то використовують метод стандартних добавок.

**4.4. Межа виявлення і межа кількісного визначення (метод заснований на стандартному відхиленні сигналу контрольного дослід див. 7.3.1 і 8.3.1, розділ В).** Виконують контрольні дослідження, для яких найкраще використовувати розчини «плацебо», які містять усі компоненти зразка, за винятком визначуваного. Якщо такі контрольні дослідження виконати неможливо, допустимо використовувати холості розчини, що містять усі

реагенти і приготовані так само, як і випробовуваний розчин.

## 5. Розділювальні методи

**5.1. Хроматографічні методи.** Різноманітні хроматографічні методи можуть використовуватися для ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення. Нижче описані особливості валідації даних методів.

### 5.1.1. Тонкошарова хроматографія (2.2.27)

**Специфічність.** Для випробувань ідентифікації звичайно не можна домогтися специфічності, використовуючи тільки тонкошарову хроматографію (ТШХ) саму по собі, однак достатня вибірність може бути досягнута при поєднанні ТШХ з іншими методами. Якщо для граничного випробування вибірність недостатня, то використовують додаткове(і) випробування для контролю домішки (домішок), зона якої не була відділена від інших зон. Необхідно довести вибірність сукупності використовуваних методик. Для випробувань ідентифікації поліпшення вибірності може бути досягнута при використанні обприскування реактивом, який дозволяє розрізняти близькі сполуки за кольором.

**Стационарна фаза.** Необхідно показати, що дане випробування придатне для проведення аналізу на пластинках одного типу, але різного походження.

**Тест «Перевірка придатності хроматографічної системи».** Такий тест звичайно проводиться для підтвердження розділення двох сполук, які близько елюються, однією з яких є аналізована речовина. Необхідно довести, що розділення вибраних сполук гарантує придатність системи для досягнення поставлених цілей.

Для випробувань на вміст домішок необхідно враховувати таке:

**Виявлення.** Необхідно уникати використання особливих обприскуючих реагентів, якщо у методиці не використовується стандарт нормованої домішки.

**Межа виявлення.** Якщо використовують кількісну інструментальну методику, для визначення межі виявлення використовують підходи, описані у пункті 7 розділу В. Якщо використовують візуальну методику, то необхідно показати, що виявляється кількість, відповідна зазначеній межі виявлення.

**Коефіцієнт перерахунку.** Якщо домішки доступні, то необхідно показати, що чутливості визначення домішки і основної речовини близькі. Для випробувань на допустимі межі домішок відмінності у чутливостях можуть бути показані шляхом порівняння меж виявлення.

**Межа кількісного визначення, лінійність, діапазон і збіжність.** Ці дані необхідно подавати при використанні інструментальної кількісної ТШХ.

## 5.1.2. Рідинна хроматографія (2.2.29)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Специфічність.** Для випробувань ідентифікації звичайно не можна домогтися специфічності, використовуючи лише рідинну хроматографію саму по собі, проте достатня вибірність може бути досягнута при поєднанні рідинної хроматографії з іншими методами. Вибірність має бути показана для часів утримування, відносних часів утримування або для коефіцієнтів ємності для аналізованої речовини і близьких за будовою речовин. Ці дані необхідно подавати для декількох стаціонарних фаз одного типу.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

**Специфічність.** *Вибірність розділення.* Має бути показано розділення відомих і можливих домішок з основною речовиною і, якщо можливо, між собою. Специфічність може бути підтверджена при використанні для детектування мас-спектрометра. Домішки, які не відділяються від основної речовини, мають контролюватися іншим методом. Необхідно подавати дані про час утримування, відносний час утримування або коефіцієнт ємності для основної речовини і домішок. Ці дані мають подаватися для декількох стаціонарних фаз одного типу.

*Вибірність детектуючої системи.* Вибір детектора і умов детектування має бути обґрунтований. Специфічність може бути підтверджена, наприклад, при використанні для детектування мас-спектрометра.

**Коефіцієнт перерахунку.** Якщо домішки доступні, необхідно показати, що чутливості визначення домішки і основної речовини близькі (при використанні УФ-детектування — за вибраної довжини хвилі детектування; це необхідно показати і для інших типів детекторів — наприклад, рефрактометричного або кондуктометричного). Якщо відношення чутливостей відомої домішки і основної речовини виходить за межі 0.8-1.2 і якщо допустима межа вмісту цієї домішки більше 0.1 %, то необхідно використовувати коефіцієнт перерахунку або стандарт нормованої домішки як зовнішній стандарт.

**Межа виявлення або кількісного визначення.** Ці межі мають визначатися для методу зовнішнього стандарту при використанні розведень випробовуваної субстанції або при використанні стандарту домішки. Якщо пік домішки виходить у безпосередній близькості від піка субстанції (особливо якщо безпосередньо за ним), то межа виявлення або кількісного визначення має установлюватися за цією домішкою. Метод, описаний у пункті 7 розділу В, придатний для обчислювання обох зазначених меж.

**Стабільність.** Необхідно подавати дані, що підтверджують термін придатності випробовуваного розчину і

розчину порівняння. Також мають подаватися дані про стабільність рухомої фази.

**Ступінь витягу.** При використанні екстракції необхідно вивчити ступінь витягу відомих і доступних домішок за оптимальних умов. Необхідно подати дані, які підтверджують, що екстракція забезпечує достатню **прецизійність**.

**Одержання похідних.** Якщо використовують перед- або післяколонкове одержання похідних, необхідно установити оптимальні умови реакції (час, температура та ін.) і дослідити стабільність одержаних похідних.

**Тест «Перевірка придатності хроматографічної системи».** Як описано для ТШХ. Використання співвідношення сигнал/шум вимагається лише тоді, коли межа визначення і нормована межа вмісту домішки близькі.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Специфічність.** Це бажана, але не основна вимога. Якщо метод не специфічний, то можливість його використання забезпечується низьким рівнем вмісту домішок, які контролюються іншим випробуванням.

**Тест «Перевірка придатності хроматографічної системи».** Як описано для ТШХ.

## 5.1.3. Газова хроматографія (2.2.28)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Специфічність.** Як описано для рідинної хроматографії.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

**Специфічність.** Як описано для рідинної хроматографії.

**Коефіцієнт перерахунку.** Як описано для рідинної хроматографії. Мають подаватися коефіцієнти перерахунку нормованої домішки відносно основної речовини. Це особливо важливо при використанні селективних детекторів, таких як детектор з електронного захвату та ін.

**Межі виявлення і кількісного визначення.** Як описано для рідинної хроматографії.

**Стабільність.** Як описано для рідинної хроматографії.

**Одержання похідних.** Як описано для рідинної хроматографії.

**Внутрішній стандарт.** Необхідно показати, що за вибраних умов пік внутрішнього стандарту не перекри-

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

вається з піками можливих домішок або основної речовини.

**Ступінь витягу.** Як описано для рідинної хроматографії.

### ТЕСТ «ПЕРЕВІРКА ПРИДАТНОСТІ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ»

Нижче наводяться деякі особливості, які необхідно врахувати для даного тесту.

**Відношення Сигнал/Шум.** Звичайно визначають для сигналів, рівних або дещо більших за межу виявлення і межу кількісного визначення.

**Ступінь розділення.** Визначають для піка аналізованої речовини і найближчого піка домішки або для піка аналізованої речовини і піка внутрішнього стандарту. Якщо коефіцієнт асиметрії відрізняється від прийнятого діапазону (0.8-1.2), доцільно нормувати його межі  $\nabla(2.2.46)\blacktriangle$ . Це особливо важливо у тому разі, коли використовуються набивні колонки або пік нормованої домішки елюється безпосередньо за піком основної речовини. Там, де можливо, підтверджують виконання випробування з використанням колонок подібного типу.

**Метод аналізу рівноважної парової фази.** Цей метод застосовують для аналізу легколетких речовин. Необхідно показати, що вибрані температура і час попереднього нагрівання посудин з випробовуваним зразком забезпечують установаження рівноваги. Треба вивчити вплив матриці. Ефекти впливу матриці можна усунути при використанні методу стандартних добавок.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Специфічність.** Як описано для рідинної хроматографії.

**Тест «Перевірка придатності хроматографічної системи».** Як описано для рідинної хроматографії.

### 6. Визначення води напівмікрометодом (2.5.12)

Для підтвердження коректності використання йодсірчистих реактивів, які відрізняються за складом від йод-

сірчистого реактиву *P* (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, підходящий об'єм стандартизованого розчину води в метанолі *P* 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:

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

$$e_2 = \frac{d - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \cdot 100$$

$e_1$  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 термічного аналізу (2.2.34) та ін.

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

Таблиця 3

Випробування	Вимоги
Кількісне визначення: Субстанції Готові лікарські засоби	$\Delta_{As} \leq B_H - 100\%$ $\Delta_{As} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0.32$
Однорідність вмісту, розчинення	$\Delta_{As} \leq 3.0\%$
Супровідні домішки	Граничні випробування: $\Delta_{Imp} \leq 16\%$ Кількісні випробування: $\Delta_{Imp} \leq 5\%$
Залишкові органічні розчинники	$\Delta_{Imp} \leq 25\%$

Примітка:

$B_H$  — верхня межа вмісту за специфікацією, у відсотках;

$B_L$  — нижня межа вмісту за специфікацією, у відсотках.

## ►D. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО КРИТЕРІЇВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВАЛІДАЦІЇ ДЛЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ

При валідації методик рекомендується використовувати такі підходи і критерії<sup>4</sup>.

### 1. Вимоги до невизначеності аналізу

Повна невизначеність аналізу ( $\Delta_{As}$ ), у відсотках, виражена як одnobічний відносний довірчий інтервал для рівня довірчої імовірності 95 %, не має перевищувати значення, наведені у Табл. 3.

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

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

При прогнозі  $\Delta_{Sp}$  виходять з наступних вимог до гранично припустимих похибок для мірного посуду, вагів і приладів (табл. 4).

Таблиця 4

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

Прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції ( $\Delta_{FAO}$ ) для хроматографічних методик може бути розрахована з вимог до відносного стандартного відхилення у випробуванні на придатність хроматографічної системи ( $RSD_{max}$ ) і використовуваного у методиці числа хроматограм. Для спектрофотометричних методик при прогнозі невизначеності кінцевої аналітичної операції рекомендується виходити з відносного стандартного відхилення оптичної густини з рандомізацією положення кювет, одержаного в

міжлабораторному експерименті (0.52 %), і числа паралельних вимірювань (рекомендується при виконанні аналізу і при оцінці невизначеності приймати, що число паралельних вимірювань має бути не менше 3) (2.2.25).

Рекомендується, щоб при розробці методик прогнозована невизначеність прободготовки була незначуща, тобто виконувалося співвідношення:

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

Дане співвідношення не завжди може бути виконане. Так, у разі звичайної спектрофотометрії у варіанті методу стандарту основним джерелом невизначеності результатів є, як правило, прободготовка. Однак для хроматографічних методик передбачається, що звичайно основним джерелом невизначеності є кінцева аналітична операція. Якщо невизначеність (прогнозована чи вивчена експериментально), пов'язана з прободготовкою, є значущою, то до невизначеності кінцевої аналітичної операції (тобто, до  $RSD_{max}$  в тесті на перевірку придатності хроматографічної системи) треба ставити, відповідно, більш жорсткі вимоги, щоб забезпечити виконання критеріїв для повної невизначеності аналізу.

### 2. Валідаційні характеристики: рекомендації з проведення експерименту і з критеріїв прийнятності

**2.1. Критерій незначущості.** Підхід, що рекомендується, ґрунтується на систематичному застосуванні принципу незначущості, який викладено нижче. Довірчий інтервал  $\Delta_2$  є значущим на рівні  $P = 5\%$  (незначущим на рівні  $100 - P\% = 95\%$ ) у порівнянні з довірчим інтервалом  $\Delta_1$ , якщо сумарний довірчий інтервал  $\sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2}$  перевищує  $\Delta_1$  не більше, як на  $P\%$ , тобто виконується нерівність:

$$\Delta_2 \leq 0.32 \cdot \Delta_1$$

**2.2. Нормалізовані координати.** Усі подальші рекомендації дані для методу стандарту, що є основним у фармацевтичному аналізі.

Концентрації й аналітичні сигнали (площа або висота піка, оптична густина та ін.) різних речовин можуть знаходитися в самих різних цифрових діапазонах, що ускладнює розрахунок критеріїв для кожного конкретного випадку і позбавляє їх спільності та наочності (наприклад, подання прямої лінії в реальних концентраціях і площах піків). Рекомендується проводити розрахунки в «нормалізованих» координатах, що дозволяє сформулювати єдині критерії, які пов'язані тільки з допусками вмісту, але не залежать від специфіки конкретних речовин.

Нехай  $C_i$  — концентрація аналізованої речовини в  $i$ -ому аналізованому розчині (чи зразку),  $C_{sr}$  — концентрація цієї самої речовини в розчині порівняння (передбачається, що вона дуже близька до номінальної

<sup>4</sup> При проведенні валідації можуть використовуватися інші науково обґрунтовані критерії.

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

концентрації). Аналогічно:  $A_i$  — аналітичний сигнал аналізованої речовини для  $i$ -ого аналізованого розчину,  $A_{st}$  — аналітичний сигнал цієї самої речовини для розчину порівняння. Нормалізовані координати  $X_i$  і  $Y_i$  визначаються у такий спосіб:

$$X_i = \frac{C_i}{C_{st}} \cdot 100\%, \quad Y_i = \frac{A_i}{A_{st}} \cdot 100\%.$$

Надалі всі розрахунки і критерії приводяться для нормалізованих величин  $X_i$  і  $Y_i$ .

**2.3. Лінійність, правильність і прецизійність.** Рекомендується одночасно проводити вивчення лінійності, правильності і прецизійності. Для цього для кількісних випробувань має бути вивчено не менше 9 точок у межах досліджуваного діапазону методики. Для оцінки правильності і прецизійності використовують усі результати, одержані при вивченні лінійності. Для оцінки правильності і прецизійності використовують відношення «знайдено/введено», у відсотках ( $Z_i$ ):

$$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \cdot 100\%.$$

### 2.3.1. Лінійність

$$\frac{A_i}{A_{st}} \cdot 100 = b \cdot \frac{C_i}{C_{st}} \cdot 100 + a,$$
$$Y_i = b \cdot X_i + a,$$

де:

$a$  — вільний член лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої;

$b$  — кутовий коефіцієнт для розрахованої регресійної прямої.

#### 2.3.1.1. Вимоги до вільного члена ( $a$ )

**Критерій статистичної незначущості.** Вільний член  $a$  статистично незначуще відрізняється від нуля, якщо він не перевищує свій довірчий інтервал ( $\Delta_a$ ):

$$|a| \leq \Delta_a = t(95\%, n-2) \cdot s_a$$

де:

$s_a$  — стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої;

$t$  — коефіцієнт Стьюдента для однієї сторони розподілу, довірчої імовірності 95 % і числа ступенів свободи  $\nu = n - 2$ ;

$n$  — обсяг вибірки (число точок прямої).

**Критерій практичної незначущості.** Якщо перший критерій не виконується, використовують критерій практичної незначущості для вільного члена. Внесок вільного члена в невизначеність результату аналізу має бути незначущим у порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу. Оскільки максимальна похибка вноситься на межі діапазону, у якому ме-

тодика має давати коректні результати, до вільного члена висувають такі вимоги:

$$|a| \leq \frac{0.32 \cdot \Delta_{As} (\%) }{1 - (X_{\min} / 100)}$$

де:

$X_{\min}$  — мінімальна концентрація для діапазону, в якому валідується методика аналізу.

#### 2.3.1.2. Вимоги до залишкового стандартного відхилення ( $s_0$ )

Довірчий інтервал розкиду точок навколо прямої дорівнює добутку критерію Стьюдента на залишкове стандартне відхилення по осі абсцис ( $s_{x,0}$ ) і не має перевищувати гранично припустиму невизначеність аналізу  $\Delta_{As}$  (число ступенів свободи точок прямої  $\nu = n - 2$ ):

$$s_{x,0} = \frac{s_0}{b},$$

$$\frac{s_0}{b} \leq \frac{\Delta_{As} (\%) }{t(95\%, n-2)},$$

де:

$b$  — кутовий коефіцієнт лінійної залежності.

#### 2.3.1.3. Вимоги до коефіцієнта кореляції ( $r$ )

Концентрації, що досліджуються при вивченні лінійності, характеризуються стандартним відхиленням  $s_Y$  (%), яке розраховують за формулою:

$$s_Y (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}},$$

де:

$X_i$  — концентрація  $i$ -ого розчину, у відсотках;

$\bar{X}$  — середня концентрація розчинів;

$n$  — обсяг вибірки (число точок прямої).

При одержанні критеріїв для коефіцієнта кореляції зручно використовувати вираз для загального індексу кореляції  $R_c$ , окремим випадком якого є і коефіцієнт лінійної кореляції  $r$ :

$$R_c = r = \sqrt{1 - \frac{s_0^2}{s_Y^2}}$$

Виходячи з вимог до  $s_0$ , для коефіцієнта кореляції мають виконуватися такі вимоги:

$$r \geq \sqrt{1 - \left( \frac{\Delta_{As}}{s_Y \cdot t(95\%; n-2)} \right)^2}$$

#### 2.3.2. Правильність

Правильність оцінюють за двома критеріями:



*Критерій статистичної незначущості.* Систематичну складову невизначеності ( $\delta$ ) можна характеризувати відмінністю середнього значення для відношення «знайдено/введено» ( $\bar{Z}$ ) від 100 %. Систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, якщо відхилення  $\bar{Z}$  від 100 % не перевищує свій довірчий інтервал:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100| \leq \frac{\Delta_Z}{\sqrt{n}},$$

де:

$\Delta_Z$  — довірчий інтервал, розрахований як зазначено у п. 2.3.3;

$n$  — обсяг вибірки (число точок прямої).

*Критерій практичної незначущості.* Якщо наведене вище співвідношення не виконується, використовують критерій незначущості цієї систематичної похибки в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100| \leq 0.32 \cdot \Delta_{As}$$

### 2.3.3. Прецизійність

Однобічний довірчий інтервал  $\Delta_Z$  не має перевищувати максимально припустиму невизначеність аналізу ( $\Delta_{As}$ ):

$$\Delta_Z = s_Z(\%) \cdot t(95\%, n-1) \leq \Delta_{As}$$

$$s_Z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}},$$

де:

$s_Z$  — стандартне відхилення, виражене у відсотках, розраховане для відношень «знайдено/введено» для всіх розчинів;

$t$  — однобічний критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи  $v = n-1$ ;

$n$  — обсяг вибірки (число точок прямої).

## 2.4. Приклад проведення експерименту і розрахунку критеріїв

### 2.4.1. Лінійність, правильність і прецизійність

Вивчення збіжності і правильності рекомендується проводити не менше як з 9 визначень, причому досліджувані концентрації мають охоплювати діапазон методики. Оскільки вивчення збіжності і правильності оцінюється з відношення «знайдено/введено» (у відсотках) і проводиться з даних, одержаних при вивченні лінійності, найбільш оптимальною є схема, коли аналізують 9 модельних розчинів, концентрації яких рівномірно розподілені в досліджуваному діапазоні методики (плюс розчин порівняння, концентрація якого близька до номінальної).

Таблиця 5

Випробування	Діапазон $D$ , крок, $s_Y$ , $Q$ , %	$B$ , %	$\max \Delta_{As}$ , %	$\max \delta$ , %	$\max s_{\sigma}$ , %	$\min r$	$\max a$ , %
Субстанції							
КВ*	$D = 80-120$ , крок = 5 $s_Y = 13.69$	1.0	1.0	0.32	0.53	0.99926	1.60
		1.5	1.5	0.48	0.79	0.99833	2.4
		2.0	2.0	0.64	1.06	0.99702	3.2
		2.5	2.5	0.80	1.32	0.99535	4.0
		3.0	3.0	0.96	1.58	0.99329	4.8
Готові лікарські засоби							
КВ*	$D = 80-120$ , крок = 5 $s_Y = 13.69$	5	1.60	0.51	0.84	0.99810	2.6
		7.5	2.4	0.77	1.27	0.99571	3.8
		10	3.2	1.02	1.69	0.99236	5.1
		15	4.8	1.54	2.5	0.98273	7.7
		20	6.4	2.1	3.4	0.96909	10.2
ОВ**	$D = 70-130$ , крок = 7.5 $s_Y = 20.54$	-	3.0	0.96	1.58	0.99710	3.1
Р***	$D = 50-130$ , крок = 10 $s_Y = 30.43$ $Q = 75$	-	3.0	0.96	1.58	0.99865	1.92
	$D = 55-135$ , крок = 10 $s_Y = 27.39$ $Q = 80$	-	3.0	0.96	1.58	0.99839	2.1

Примітка:

\*КВ — випробування «Кількісне визначення»;

\*\*ОВ — випробування «Однорідність вмісту для дозованих лікарських форм»;

\*\*\*Р — випробування «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм».

## 2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи

Нижче подані результати розрахунку критичних значень для параметрів лінійності, прецизійності і правильності для таких випробувань (табл. 5):

- *Кількісне визначення* (субстанції і готові лікарські засоби) у залежності від допусків вмісту. Діапазон методики 80-120 %, досліджувані концентрації 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % і 120 % (крок 5 %).
- *Однорідність вмісту для дозованих лікарських форм*. Діапазон методики 70 %-130 %, досліджувані концентрації 70 %, 77.5 %, 85 %, 92.5 %, 100 %, 107.5 %, 115 %, 122.5 % і 130 % (крок 7.5 %).
- *Розчинення для твердих дозованих лікарських форм*.
  - а) Діапазон методики, даний для нормування ступеня вивільнення, складає 50-130 % ( $Q=75\%$ ). Досліджувані концентрації 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 % і 130 % (крок 10 %);
  - б) Діапазон методики, даний для нормування ступеня вивільнення, складає 55-135 % ( $Q=80\%$ ). Досліджувані концентрації 55 %, 65 %, 75 %, 85 %, 95 %, 105 %, 115 %, 125 % і 135 % (крок 10 %)

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, то для випробування «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм» при розрахунку критичних значень для параметрів лінійності, прецизійності і правильності використовують  $Q=75\%$  (відповідно до статті

2.9.3. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм, розділ «Інтерпретація результатів»)

### 2.4.2. Межа виявлення (МВ) і межа кількісного визначення (МКВ)

МВ і МКВ можуть бути розраховані зі стандартного відхилення вільного члена лінійної залежності  $s_a$  та її кутового коефіцієнта  $b$ :

$$MB = 3.3 \cdot s_a / b \approx 3.3 \cdot s_a$$

$$МКВ = 10 \cdot s_a / b \approx 10 \cdot s_a$$

з огляду на близькість у нормалізованих координатах величини  $b$  до одиниці.

У разі граничних випробувань МВ має бути незначущою в порівнянні з граничним нормованим значенням вмісту домішки. Для кількісних випробувань незначущою у порівнянні з граничним нормованим значенням вмісту домішки має бути МКВ.

Граничні випробування:  $MB(\%) \leq 32\%$ .

Кількісні випробування:  $МКВ(\%) \leq 32\%$ .

У цьому разі величини МВ і МКВ значуще не впливають на прийняття рішень про якість. ▲

## 2.3. ІДЕНТИФІКАЦІЯ

### 2.3.2. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЖИРНИХ ОЛІЙ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар октадецилсилільний силікагель для високоефективної тонкошарової хроматографії.

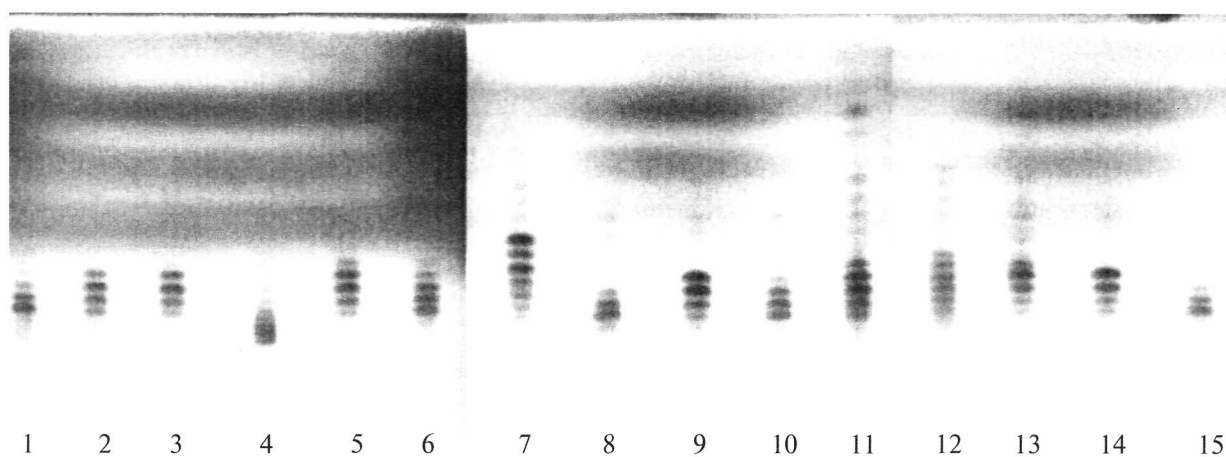
*Випробовуваний розчин.* Якщо немає інших зазначень в окремій статті, близько 20 мг (краплю) жирної олії розчиняють у 3 мл метиленхлориду *P*.

*Розчин порівняння.* Близько 20 мг (краплю) олії кукурудзяної *P* розчиняють у 3 мл метиленхлориду *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо наносять по 1 мкл випробовуваного розчину і розчи-

ну порівняння. Пластинку двічі хроматографують на відстань 0.5 см, використовуючи як рухому фазу ефір *P*, і двічі хроматографують на відстань 8 см, використовуючи як рухому фазу суміш розчинників: метиленхлорид *P* - кислота оцтова льодяна *P* - ацетон *P* (20:40:50). Потім пластинку сушать на повітрі, обприскують розчином 100 г/л кислоти фосфорномолібденової *P* у спирті *P*, нагрівають при температурі 120 °С протягом 3 хв і переглядають при денному світлі.

Типова хроматограма для ідентифікації жирних олій наведена на Рис. 2.3.2. -1.



- |  |                                   |  |
|--|-----------------------------------|--|
| 1 — арахісова олія;                                    | 7 — лляна олія;                   | 13 — олія енотери дворічної;             |
| 2 — кунжутна олія;                                     | 8 — маслинова (оливкова) олія;    | 14 — олія сафлору красильного (тип I);   |
| 3 — кукурудзяна олія;                                  | 9 — соняшникова олія;             | 15 — олія сафлору красильного (тип II).▲ |
| 4 — рапсова олія;                                      | 10 — мигдальна олія;              |  |
| 5 — соєва олія;  | 11 — олія зародків пшениці;       |  |
| 6 — рапсова олія (яка не містить<br>ерукової кислоти); | 12 — олія огірочнику лікарського; |  |

Рисунок 2.3.2.-1. Типова хроматограма для ідентифікації жирних олій

## 2.4. ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

### 2.4.27. ▼ ВАЖКІ МЕТАЛИ У ПРЕПАРАТАХ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ І ЖИРНИХ ОЛІЯХУ

Визначення ■ проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (2.2.23 ■).

**ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** При застосуванні закритих реакційних посудин високого тиску та мікрохвильового лабораторного обладнання слід суворо дотримуватися інструкцій з техніки безпеки і експлуатації обладнання, що надаються виробником.

#### ▼ ОБЛАДНАННЯ

Складовими частинами обладнання звичайно є:

- політетрафторетиленові реакційні колби місткістю близько 120 мл з герметичними пробками, клапан, що регулює тиск усередині контейнера, і політетрафторетиленова трубка, що дозволяє відводити газ;
- система герметизації колб із закручуванням кожної з них;
- мікрохвильова піч із магнетроном частотою 2450 МГц і діапазоном потужності від 0 Вт до (630±70) Вт на 1 % інкремента, мікрохвильовий резонатор з політетрафторетиленовим покриттям, електронним цифровим дисплеєм, та швидкістю конвектора, регулюється системою управління столом, що обертається, і системою уловлювання пари;
- атомно-абсорбційний спектрометр, укомплектований як джерелом випромінювання лампами з порожнистим катодом та для корекції фону дейтерієвими лампами;
- система, споряджена:

(а) графітовою піччю як генератором атомної пари для кадмію, міді, заліза, свинцю, нікелю та цинку;

(б) автоматизованою системою безупинного потоку гідридної пари для арсену та ртуті.

#### МЕТОДИКА

У разі використання альтернативного обладнання може бути необхідне регулювання інструментальних параметрів.

Перед використанням усі скляні пристосування та лабораторне обладнання очищають розчином 10 г/л кислоти азотної Р.

Випробовуваний розчин. Зазначену в окремій статті кількість випробовуваної речовини поміщають у ре-

акційну колбу (близько 0.50 г розтертого (1400) лікарського засобу або 0.50 г жирної олії). Додають 6 мл кислоти азотної, вільної від важких металів, Р і 4 мл кислоти хлористоводневої, вільної від важких металів, Р. Колби закупорюють.

Реакційні колби поміщають у мікрохвильову піч. Проводять процес озолування у 3 етапи у відповідності з такою програмою, використовуваною для 7 колб, у кожній з яких міститься випробовуваний розчин: 80 % потужності — протягом 15 хв, 100 % потужності - протягом 5 хв, 80 % потужності - протягом 20 хв.

Наприкінці циклу дають колбам охолонути на повітрі й у кожен додають по 4 мл кислоти сірчаної, вільної від важких металів, Р. Повторюють програму обробки. Після охолодження на повітрі відкривають кожну реакційну колбу й одержаний прозорий, безбарвний розчин переносять у мірну колбу місткістю 50 мл. Обполіскують кожну реакційну колбу 2 порціями, по 15 мл кожна, води Р і збирають промивні води в мірну колбу. Додають 1.0 мл розчину 10 г/л магнію нітрату Р та 1.0 мл розчину 100 г/л амонію гідрофосфату Р і доводять об'єм розчину водою Р до 50.0 мл.

**Холостий розчин.** Змішують 6 мл кислоти азотної, вільної від важких металів, Р і 4 мл кислоти хлористоводневої, вільної від важких металів, Р у колбі для озолування. Проводять обробку суміші аналогічно обробці випробовуваного розчину.

#### КАДМІЙ, МІДЬ, ЗАЛІЗО, СВИНЕЦЬ, НІКЕЛЬ І ЦИНК.

Визначають вміст кадмію, міді, заліза, свинцю, нікелю та цинку методом стандартних добавок (2.2.23, Метод II), використовуючи розчини порівняння для кожного важкого металу й інструментальні параметри, зазначені в Табл. 2.4.27.-1.

Таблиця 2.4.27.-1

		Cd	Cu	Fe	Ni	Pb	Zn
Довжина хвилі	нм	228.8	324.8	248.3	232	283.5	213.9
Ширина щілини	нм	0.5	0.5	0.2	0.2	0.5	0.5
Лампова сила струму	мА	6	7	5	10	5	7
Температура озолування	°С	800	800	800	800	800	800
Температура атомізації	°С	1800	2300	2300	2500	2200	2000
Корекція фону		увімкн.	вимкн.	вимкн.	вимкн.	вимкн.	вимкн.
Швидкість потоку азоту	л/мін	3	3	3	3	3	3

Величина поглинання холостого розчину автоматично віднімається від величини поглинання, одержаної для випробовуваного розчину.

#### АРСЕН І РТУТЬ

Визначають вміст арсену та ртуті в порівнянні з розчинами порівняння арсену або ртуті відомої концентрації методом прямого калібрування (2.2.23, *Метод I*), використовуючи автоматизовану систему безупинно-го потоку гідридної пари.

Величина поглинання холостого розчину автоматично віднімається від величини поглинання, одержаної для випробовуваного розчину.

#### Арсен

*Розчин зразка.* До 19.0 мл випробовуваного розчину або холостого розчину, що зазначені вище, додають 1 мл розчину 200 г/л калію йодиду Р. Витримують випробовуваний розчин при кімнатній температурі протягом 50 хв або при температурі 70 °С протягом 4 хв.

*Кислотний реагент.* Кислота хлористоводнева, вільна від важких металів, Р.

*Відновлюючий реагент.* Розчин 6 г/л натрію тетрагідроборату Р в розчині 5 г/л натрію гідроксиду Р.

Можуть бути використані інструментальні параметри, зазначені в Табл. 2.4.27.-2.

Таблиця 2.4.27.-2

		As	Hg
Довжина хвилі	нм	193.7	253.7
Ширина щілини	нм	0.2	0.5
Лампова сила струму	мА	10	4
Швидкість потоку кислотного реагенту	мл/хв	1.0	1.0
Швидкість потоку відновлюючого реагенту	мл/хв	1.0	1.0
Швидкість потоку розчину зразка	мл/хв	7.0	7.0
Абсорбційна кювета		кварц (нагр.)	кварц (ненагр.)
Корекція фону		вимкн.	вимкн.
Швидкість потоку азоту	л/мін	0.1	0.1

#### Ртуть

*Розчин зразка.* Випробовуваний розчин або холостий розчин, зазначені вище.

*Кислотний реагент.* Розчин 515 г/л кислоти хлористоводневої, вільної від важких металів, Р.

*Відновлюючий реагент.* Розчин 10 г/л олова хлорида Р в розведеній кислоті хлористоводневій, вільній від важких металів, Р.

Можуть бути використані інструментальні параметри, зазначені в Табл. 2.4.27.-2. ▲

# 2.5. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

### 2.5.13. АЛЮМІНІЙ В АДСОРБОВАНИХ ВАКЦИНАХ

Випробовуваний зразок гомогенізують і відповідну його кількість, що містить приблизно від 5 мг до 6 мг алюмінію, поміщають у колбу для спалювання місткістю 50 мл. Додають 1 мл *кислоти сірчаної Р*, 0.1 мл *кислоти азотної Р* і декілька скляних кульок. Розчин нагрівають до появи насиченої пари білого кольору. У разі обвуглювання на цій стадії додають ще декілька крапель *кислоти азотної Р* і продовжують кип'ятити до зникнення забарвлення. Охолоджують, додають 0.05 мл *розчину метилового оранжевого Р* і нейтралізують *розчином натрію гідроксиду концентрованим Р* у кількості від 6.5 мл до 7 мл. Якщо утвориться осад, його розчиняють, додаючи краплями необхідну кількість *кислоти сірчаної розведеної Р*. Розчин переносять у конічну колбу місткістю 250 мл, промиваючи колбу для спалювання 25 мл *води Р*. Додають 25.0 мл 0.02 М *розчину натрію едетату*, 10 мл *ацетатного буферного розчину рН 4.4 Р* і декілька скляних кульок, і обережно кип'ятять протягом 3 хв. Додають 0.1 мл *розчину піридилазонафтолу Р* і титрують гарячий розчин 0.02 М *розчином міді сульфату* до зміни забарвлення на багряно-коричневе.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.02 М *розчину натрію едетату* відповідає 0.5396 мг Al.

### 2.5.14. КАЛЬЦІЙ В АДСОРБОВАНИХ ВАКЦИНАХ

*Усі розчини, використовувані для даного випробування мають бути приготовані з використанням води Р.*

Вміст кальцію у випробовуваному зразку визначають методом атомно-емісійної спектроскопії (2.2.22, метод І). Випробовуваний зразок гомогенізують. До 1.0 мл гомогенізованого зразка додають 0.2 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 3.0 мл. Вимірюють поглинання одержаного розчину за довжини хвилі 620 нм.

### 2.5.15. ФЕНОЛ У ІМУНОСИРОВОТКАХ І ВАКЦИНАХ

Випробовуваний зразок гомогенізують. Підхожий об'єм гомогенізату розводять *водою Р* таким чином, щоб одержаний розчин містив близько 15 мкг/мл фенолу. Готують ряд стандартних розчинів *фенолу Р*, що містять відповідно 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 15 мкг/мл, 20 мкг/мл і 30 мкг/мл фенолу. До 5 мл випробовуваного розчину і кожного стандартного розчину додають

по 5 мл *буферного розчину рН 9.0 Р*, 5 мл *розчину амінопіразолону Р* і 5 мл *розчину калію феріціаніду Р*, витримують протягом 10 хв і вимірюють оптичну густину за довжини хвилі 546 нм.

Будують калібрувальну криву і розраховують вміст фенолу у випробовуваному зразку.

### 2.5.16. БІЛОК У ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Підбирають мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл сухого полісахариду. Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. 1 мл одержаного розчину поміщають у скляну пробірку і додають 0.15 мл розчину 400 г/л *кислоти трихлороцтової Р*. Струшують, витримують протягом 15 хв, центрифугують протягом 10 хв зі швидкістю 5000 об/хв і видаляють надосадову рідину. До осаду додають 0.4 мл 0.1 М *розчину натрію гідроксиду*.

*Стандартні розчини.* 0.100 г альбуміну бичачого *Р* розчиняють у 100 мл 0.1 М *розчину натрію гідроксиду* (основний розчин, що містить 1 г/л білка). 1 мл основного розчину розводять до 20 мл 0.1 М *розчином натрію гідроксиду* (робочий розчин 1; 50 мг/л білка). 1 мл основного розчину розводять до 4 мл 0.1 М *розчином натрію гідроксиду* (робочий розчин 2; 250 мг/л білка). У шість скляних пробірок поміщають 0.10 мл, 0.20 мл і 0.40 мл робочого розчину 1 і 0.15 мл, 0.20 мл і 0.25 мл робочого розчину 2. Об'єм розчину в кожній пробірці доводять 0.1 М *розчином натрію гідроксиду* до 0.40 мл.

Готують холостий розчин з використанням 0.40 мл 0.1 М *розчину натрію гідроксиду*.

У кожен пробірку додають по 2 мл *мідно-тартратного розчину Р3*, струшують і витримують протягом 10 хв. У кожен пробірку додають по 0.2 мл суміші: *фосфорно-вольфрамовий реактив Р - вода Р* (1:1), приготованої безпосередньо перед використанням. Закривають пробірки пробками, перемішують вміст, струшуючи пробірки, і витримують у темному місці протягом 30 хв. Розчини забарвлюються в синій колір, стійкий протягом 60 хв. Якщо необхідно, центрифугують для одержання прозорих розчинів.

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин. Будують калібрувальну криву залежності величин оптичної густини шести стандартних розчинів від вмісту в них білка і за калібрувальною кривою визначають вміст білка у випробовуваному розчині.

### 2.5.17. НУКЛЕІНОВІ КИСЛОТИ В ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду.

Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу, і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки.

Якщо необхідно, випробовуваний розчин розводять до досягнення величини оптичної густини, що відповідає розрізняльній здатності використовуваного приладу. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) за довжини хвилі 260 нм, використовуючи як компенсаційний розчин *воду Р*.

Величина оптичної густини нуклеїнових кислот з концентрацією 1 г/л за довжини хвилі 260 нм дорівнює 20.

### 2.5.18. ФОСФОР У ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду. Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. Розчин розводять таким чином, щоб використовуваній у випробовуванні об'єм (1 мл) даного розчину містив близько 6 мкг фосфору. 1.0 мл розведеного розчину поміщають у термостійку пробірку місткістю 10 мл.

*Стандартні розчини.* 0.2194 г *калію дигідрофосфату Р* розчиняють у 500 мл *води Р* і одержують розчин, що містить 0.1 мг/мл фосфору. 5.0 мл одержаного розчину доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл. 0.5 мл, 1.0 мл і 2.0 мл розведеного розчину поміщають у три термостійкі пробірки.

Холостий розчин готують у термостійкій пробірці з використанням 2.0 мл *води Р*.

В усі пробірки додають по 0.2 мл *кислоти сірчаної Р*, і нагрівають у масляній бані при 120 °С протягом 1 год, а потім при 160 °С до появи білої пари (приблизно протягом 1 год). Додають по 0.1 мл *кислоти хлорної Р* і нагрівають при 160 °С до знебарвлення розчину (приблизно протягом 90 хв). Охолоджують і додають у кожну пробірку по 4 мл *води Р* і по 4 мл *амонію молібдату реактиву Р*. Нагрівають на водяній бані при 37 °С протягом 90 хв і охолоджують. Доводять об'єм *водою Р* до 10.0 мл. Синій колір забарвлення стійкий протягом декількох годин.

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 820 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин. За трьома стандартними розчинами будують калібрувальну криву залежності оптичної густини від вмісту фосфору в розчині і визначають вміст фосфору у випробовуваному розчині.

### 2.5.19. О-АЦЕТИЛ У ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду.

Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. Одержаний розчин розводять таким чином, щоб використовувані при проведенні випробування об'єми розведеного розчину містили від 30 мкг до 600 мкг ацетилхолін хлориду (*о*-ацетил). Розведений розчин поміщають у 6 пробірок: у дві пробірки по 0.3 мл, у дві — по 0.5 мл і у дві — по 1.0 мл (три робочих розчини і три коригувальних розчини).

*Стандартні розчини.* 0.150 г *ацетилхолін хлориду Р* розчиняють у 10 мл *води Р* (основний розчин; 15 г/л ацетилхолінхлориду). Безпосередньо перед використанням 1 мл основного розчину розводять *водою Р* до 50 мл (розчин 1; 300 мкг/мл ацетилхолін хлориду). Безпосередньо перед використанням 1 мл основного розчину розводять *водою Р* до 25 мл (розчин 2; 600 мкг/мл ацетилхолін хлориду). У дві пробірки поміщають по 0.1 мл розчину 1, у дві — по 0.4 мл розчину 1, у дві — по 0.6 мл розчину 2 і в дві — по 1.0 мл розчину 2 (чотири робочих розчини і чотири коригувальних розчини).

Готують холостий розчин з використанням 1 мл *води Р*.

Об'єм розчинів у всіх пробірках доводять *водою Р* до 1 мл. До всіх коригувальних розчинів і до холостого розчину додають по 1.0 мл *4 М розчину кислоти хлористоводневої*. У кожну пробірку додають по 2.0 мл *розчину гідроксиламіну лужного Р*. Реакція має протікати точно 2 хв, після чого до кожного з робочих розчинів додають по 1.0 мл *4 М розчину кислоти хлористоводневої*. У кожну пробірку додають по 1.0 мл розчину 100 г/л *хлориду заліза III Р* в *0.1 М розчині кислоти хлористоводневої*, закривають пробірки пробками і ретельно струшують для видалення бульбашок.

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 540 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин. Для кожного робочого розчину корегують значення оптичної густини віднімаючи оптичну густину відповідного коригувального розчину. За скорегованими значеннями оптичної густини чотирьох стандартних розчинів будують калібрувальну криву і визначають вміст ацетилхоліну хлориду в кожному із узятих об'ємів випробовуваного розчину. Обчислюють середнє з трьох величин.

1 моль ацетилхолін хлориду (181.7 г) еквівалентний 1 молю *о*-ацетилю (43.05 г).

### 2.5.20. ГЕКСОЗАМІНИ В ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду. Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. Одержаний розчин розводять таким чином, щоб використовувані при проведенні випробування об'єми розведеного розчину містили від 125 мкг до 500 мкг

глюкозаміну (гексозаміну). 1.0 мл розведеного розчину поміщають у градуйовану пробірку.

**Стандартні розчини.** 60 мг глюкозаміну *гідрохлориду Р* розчиняють у 100 мл *води Р* (основний розчин; 0.500 г/л глюкозаміну), 0.25 мл, 0.50 мл, 0.75 мл і 1.0 мл розчину поміщають у 4 градуйовані пробірки.

Готують холостий розчин з використанням 1 мл *води Р*.

Об'єм розчину у кожній пробірці доводять *водою Р* до 1 мл. У кожену пробірку додають по 1 мл розчину 292 г/л *кислоти хлористоводневої Р*. Пробірки закривають пробками і витримують протягом 1 год у водяній бані. Потім охолоджують до кімнатної температури. У кожену пробірку додають по 0.05 мл розчину 5 г/л *тимолфталейну Р* у *спирті Р*; додають розчин 200 г/л *натрію гідроксиду Р* до одержання синього забарвлення. Потім додають 1 М розчин *кислоти хлористоводневої* до знебарвлення розчинів. Об'єм розчину у кожній пробірці доводять *водою Р* до 10 мл (нейтралізований гідролізат).

У другу серію градуйованих пробірок місткістю 10 мл поміщають по 1 мл кожного з нейтралізованих гідролізатів. У кожену пробірку додають по 1 мл ацетилацетонного реактиву (суміш розчинників: *ацетилацетон Р* - розчин 53 г/л *натрію карбонату безводного Р* (1:50); готують безпосередньо перед використанням). Пробірки закривають пробками і витримують протягом 45 хв у водяній бані при температурі 90 °С. Охолоджують до кімнатної температури. У кожену пробірку додають по 2.5 мл *спирту Р* і по 1.0 мл розчину диметиламінобензальдегіду (безпосередньо перед використанням 0.8 г *диметиламінобензальдегіду Р* розчиняють у 15 мл *спирту Р* і додають 15 мл *кислоти хлористоводневої Р*). Об'єм розчину у кожній пробірці доводять до 10 мл *спиртом Р*. Пробірки закривають пробками, перемішують вміст, перевертаючи пробірки, і витримують у темному місці протягом 90 хв.

Вимірюють оптичну густина (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 530 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин.

За результатами випробування для чотирьох стандартних розчинів з відомим вмістом гексозаміну будують калібрувальну криву і визначають вміст гексозаміну у випробовуваному розчині.

### 2.5.21. МЕТИЛПЕНТОЗИ В ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

**Випробовуваний розчин.** Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду. Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. Одержаний розчин розводять таким чином, щоб використувати при проведенні випробування об'єми розведеного розчину містили від 2 мкг до 20 мкг *рамнози* (метилпентози). 0.25 мл, 0.50 мл і 1.0 мл розведеного розчину поміщають у три пробірки.

**Стандартні розчини.** 0.100 г *рамнози Р* розчиняють у 100 мл *води Р* (основний розчин; 1 г/л метилпентози). Безпосередньо перед використанням 1 мл основного розчину розводять *водою Р* до 50 мл (робочий розчин; 20 мг/л метилпентози). 0.10 мл, 0.25 мл, 0.50 мл, 0.75 мл і 1.0 мл робочого розчину поміщають у 5 пробірок.

Готують холостий розчин з використанням 1 мл *води Р*.

Об'єм розчину у кожній пробірці доводять *водою Р* до 1 мл. Пробірки поміщають у крижану воду й у кожену пробірку при безупинному перемішуванні додають краплями по 4.5 мл охолодженої суміші розчинників: *вода Р* - *кислота сірчана Р* (1:6). Дають пробіркам нагрітися до кімнатної температури і поміщають на кілька хвилин у водяну баню. Охолоджують до кімнатної температури. У кожену пробірку додають по 0.10 мл розчину 30 г/л *цистейну гідрохлориду Р*, приготованого безпосередньо перед використанням. Струшують і витримують протягом 2 год.

Вимірюють оптичну густина (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 396 і 430 нм, використовуючи як компенсаційний розчин холостий розчин. Для кожного розчину розраховують різницю значень оптичної густини, одержаних за зазначених довжин хвилі. Будують калібрувальну криву за одержаними даними для п'яти стандартних розчинів з відомим вмістом метилпентози і визначають вміст метилпентози в кожному із узятих об'ємів випробовуваного розчину. Обчислюють середнє з трьох значень.

### 2.5.22. УРОНОВІ КИСЛОТИ В ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

**Випробовуваний розчин.** Використовують мірну колбу підхожого об'єму для приготування розчину, що містить близько 5 мг/мл зневодненого полісахариду. Вміст контейнера кількісно переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки. Одержаний розчин розводять таким чином, щоб використувати при проведенні випробування об'єми розведеного розчину містили від 4 мкг до 40 мкг *глюкуронової кислоти* (уронової кислоти). 0.25 мл, 0.50 мл і 1.0 мл розведеного розчину поміщають у три пробірки.

**Стандартні розчини.** 50 мг *глюкоронату натрію Р* розчиняють у 100 мл *води Р* (основний розчин; 0.4 г/л *глюкуронової кислоти*). Безпосередньо перед використанням 5 мл основного розчину розводять *водою Р* до 50 мл (робочий розчин; 40 мг/л *кислоти глюкуронової*). 0.10 мл, 0.25 мл, 0.50 мл, 0.75 мл і 1.0 мл робочого розчину поміщають у 5 пробірок.

Готують холостий розчин з використанням 1 мл *води Р*.

Об'єм розчину у кожній пробірці доводять *водою Р* до 1 мл. Пробірки поміщають у крижану воду й у кожену пробірку при безупинному перемішуванні краплями додають по 5.0 мл *бури розчину Р*. Пробірки закрива-



ють пробками і поміщають на 15 хв у водяну баню. Охолоджують до кімнатної температури. У кожен пробірник додають по 0.20 мл розчину 1.25 г/л карбазолу *P* в етанолі *P*. Пробірки закривають пробками і поміщають на 15 хв у водяну баню. Охолоджують до кімнатної температури. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) кожного розчину за довжини хвилі 530 нм, використовуючи як компенсаційний холостий розчин.

Будують калібрувальну криву за значеннями оптичної густини, отриманими для п'яти стандартних розчинів з відомим вмістом глюкуронової кислоти, і визначають вміст глюкуронової кислоти в кожному з об'ємів випробовуваного розчину. Обчислюють середнє з трьох значень.

### 2.5.23. СІАЛОВА КИСЛОТА В ПОЛІСАХАРИДНИХ ВАКЦИНАХ

*Випробовуваний розчин.* Вміст одного або декількох контейнерів кількісно переносять у мірну колбу підходящого об'єму для одержання розчину з концентрацією полісахариду близько 250 мкг/мл. Об'єм розчину доводять водою *P* до позначки. 4.0 мл одержаного розчину за допомогою шприца поміщають у комірчку для ультрафільтрації місткістю 10 мл, яка затримує молекули з відносною молекулярною масою 50 000 або більше. Шприц двічі промивають водою *P* і промивні води переносять у комірчку для ультрафільтрації. Ультрафільтрацію проводять при постійному перемішуванні в атмосфері азоту *P* під тиском 150 кПа. Коли об'єм рідини в комірці зменшиться до 1 мл, комірчку заповнюють водою *P*; операцію продовжують поки не буде профільтровано 200 мл рідини. Об'єм рідини, що залишається в комірці, має складати близько 2 мл. Рідину переносять за допомогою шприца в мірну колбу місткістю 10 мл. Комірчку промивають трьома порціями води *P* по 2 мл кожна. Промивні води поміщають у ту саму мірну колбу і доводять об'єм водою *P* до позначки (випробовуваний розчин). По 2.0 мл випробовуваного розчину поміщають у дві пробірки.

*Стандартний розчин.* Використовують стандартний розчин, зазначений в окремій статті.

Готують 2 ряди пробірок, по 3 пробірки у кожному. У пробірки кожного ряду поміщають 0.5 мл, 1.0 мл і 1.5 мл стандартного розчину, що відповідає типу випробовуваної вакцини, і доводять об'єм у кожній із пробірок водою *P* до 2.0 мл.

Готують холостий розчин з використанням 2.0 мл води *P*.

У кожен з пробірок додають по 5.0 мл реактиву резорцину *P*. Нагрівають протягом 15 хв при температурі 105 °С, охолоджують у холодній воді і поміщають пробірки у льодяну воду. У кожен пробірник додають 5 мл ізоамілового спирту *P* і ретельно перемішують. Пробірки поміщають у льодяну воду на 15 хв. Потім центрифугують і зберігають у льодяній воді до випробовування. Вимірюють оптичну густину (2.2.25)

надосадової рідини в кожній пробірці за довжин хвиль 580 нм і 450 нм, використовуючи як компенсаційний розчин ізоаміловий спирт *P*. Для кожного значення довжини хвилі розраховують середнє значення оптичної густини 2 ідентичних розчинів. Середнє значення, обчислене для холостого розчину, віднімають від середніх значень інших розчинів.

Будують графік залежності різниці значень оптичної густини стандартного розчину за довжин хвиль 580 нм і 450 нм від вмісту *N*-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти у випробовуваному розчині.

### 2.5.32. ВИЗНАЧЕННЯ ВОДИ МІКРОМЕТОДОМ

#### ПРИНЦИП МЕТОДУ

Кулонометричне титрування води засновано на кількісній реакції води з діоксидом сірки та йодом у безводному середовищі у присутності основи з відповідною буферною ємністю.

На відміну від об'ємного методу, описаного у статті 2.5.12, йод, що утворився на аноді, відразу реагує з водою та діоксидом сірки, що містяться у реакційній комірці. До досягнення кінцевої точки титрування, кількість води у речовині прямо пропорційна кількості електрики. Якщо уся вода у комірці прореагує, досягається кінцева точка і, відповідно, з'являється надлишок йоду. 1 моль йоду відповідає 1 молу води, а кількість електрики 10.71 Кл відповідає 1 мг води.

Волога видаляється із системи шляхом попереднього електролізу.

Окремі визначення можуть проводитися послідовно у розчині такого самого реактиву за таких умов:

- кожний компонент випробовуваної суміші сумісний з іншими компонентами;
- інші реакції не протікають;
- достатні об'єм і водна ємність реактиву електроліту.

Кулонометричне титрування обмежено кількісним визначенням невеликих кількостей води, рекомендується діапазон від 10 мкг до 10 мг води.

Правильність і прецизійність методики визначається, в основному, виключенням впливу атмосферної вологи на систему. Контроль системи має проводитися вимірюванням ступеня зсуву базової лінії.

#### ПРИЛАД

Прилад складається із реакційної комірчки, електродів і магнітної мішалки. Реакційна комірчка містить велику анодну камеру і катодну камеру меншого розміру. У залежності від призначення електрода обидві камери можуть бути відділені діафрагмою. У кожній камері розташовується платиновий електрод. Рідкі або солюбілізовані зразки вводяться крізь мембрану з використанням шприца. Як альтернативні методики можуть

бути використані методики паротворення, якщо зразок нагрівають із використанням лампи (печі), при цьому вода випаровується та вводиться у комірку у струмені сухого інертного газу. Введення твердих зразків у комірку звичайно уникають. Однак, якщо це необхідно, введення таких зразків здійснюється крізь герметичний канал. При цьому має бути прийняті відповідні заходи для виключення потрапляння вологи з повітря, наприклад, шляхом проведення аналізу у захисній камері з рукавичками в атмосфері сухого інертного газу. Проведення аналізу контролюється відповідними електронними пристроями, які також виводять результат на екран дисплея.

### МЕТОДИКА

Камери реакційної комірки заповнюють *реактивом електrolіту для визначення води мікрометодом Р* відповідно до інструкції виробника приладу і виконують кулонометричне титрування до кінцевої точки. Зазначену кількість випробовуваної речовини вводять у реакційну комірку, перемішують протягом 30 с, якщо

немає інших зазначень в окремій статті, і знову титрують до кінцевої точки. При використанні печі зазначену кількість зразка помішають у пробірку та нагрівають. Після випаровування води зі зразка у титрометричну комірку починають титрування. Зчитують значення із пристрою для виводу інформації та розраховують, якщо необхідно, відсоток або кількість води, що міститься у випробовуваній речовині. Для відповідних типів зразка та пробопідготовки проводять контрольний дослід.

### ПЕРЕВІРКА ПРАВИЛЬНОСТІ

Між двома послідовними титруваннями зразка вводять точно зважену таку саму кількість води, як і кількість води у зразку, або у вигляді *води Р*, або у вигляді *стандартного розчину для визначення води мікрометодом Рі* проводять кулонометричне титрування. Відношення, у відсотках, знайденого значення від введеної кількості знаходиться у діапазоні від 97.5 % до 102.5 % при додаванні 1000 мкг  $H_2O$  та у діапазоні від 90.0 % до 110.0 % при додаванні 100 мкг  $H_2O$ .

## 2.6. БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

### 2.6.1. СТЕРИЛЬНІСТЬ

Випробування проводять для контролю субстанцій, готових лікарських засобів або виробів, які у відповідності до вимог Фармакопеї мають бути стерильними. Однак задовільний результат аналізу означає лише те, що в умовах випробування у зразку не були виявлені життєздатні мікроорганізми. ▼ Рекомендації з виконання випробування на стерильність наведені наприкінці даної статті. ▲

#### ЗАПОБІГАННЯ МІКРОБНОГО ЗАБРУДНЕННЯ

▼ Випробування на стерильність проводять за асептичних умов. З метою досягнення таких умов навколишнє середовище має бути адаптоване до способу проведення випробування. ▲ Заходи, що вживаються для запобігання мікробного забруднення, не мають чинити впливу на мікроорганізми, які можуть бути виявлені у зразку в результаті випробування. Умови проведення випробування слід регулярно контролювати шляхом аналізу проб, відібраних відповідним чином у робочій зоні, або проведенням інших контрольних заходів ▼ (наприклад, ▲ викладених у відповідних Директивах Європейського Співтовариства і примітках до настанов із GMP).

#### ЖИВИЛЬНІ СЕРЕДОВИЩА ▼ ТА ТЕМПЕРАТУРА ІНКУБАЦІЇ ▲

Живильні середовища для випробування можуть готуватися, як описано нижче, або можуть бути використані ▼ еквівалентні готові середовища ▲ за умови, що вони відповідають вимогам за ростовими властивостями.

Для проведення випробування на стерильність можуть бути використані живильні середовища, наведені нижче. Рідке тіогліколеве середовище призначене насамперед для вирощування анаеробних бактерій, однак ▼ воно також підходить ▲ для виділення аеробних бактерій. ▼ Соево-казеїнове середовище призначене для вирощування грибів і аеробних бактерій. ▲

Допускається використання інших живильних середовищ за умови, що ▼ вони відповідають вимогам за ростовими властивостями і забезпечують придатність методики випробування. ▲

#### Рідке тіогліколеве середовище

L-Цистин	0.5 г
Гранульований агар (вміст вологи не більше 15 %)	0.75 г
Натрію хлорид	2.5 г
Глюкоза моногідрат/▼ безводна ▲	5.5 г/▼ 5.0 г ▲
Дріжджовий екстракт (водорозчинний)	5.0 г
Панкреатичний гідролізат казеїну	15.0 г
Натрію тіогліколят або	0.5 г

Кислота тіогліколева	0.3 мл
Розчин резазурину натрію ▼ (розчин 1 г/л резазурину натрію), ▲ свіжоприготований	1.0 мл
Вода P	1000 мл

pH середовища після стерилізації 7.1±0.2

Змішують L-цистин, агар, натрію хлорид, глюкозу, водорозчинний дріжджовий екстракт і панкреатичний гідролізат казеїну з водою P і нагрівають до розчинення інгредієнтів. До одержаного розчину додають натрію тіогліколят або кислоту тіогліколеву і перемішують до розчинення. Якщо необхідно, додають 1 M розчин натрію гідроксиду так, щоб значення pH живильного середовища після стерилізації становило 7.1±0.2. Якщо необхідно, розчин нагрівають, не доводячи до кипіння, а потім фільтрують гарячим крізь зволожений паперовий фільтр. Додають розчин резазурину натрію і перемішують. Живильне середовище розливають у контейнери, які забезпечують таке співвідношення площі поверхні живильного середовища до його глибини, щоб на кінець періоду інкубації зміна кольору середовища, що свідчить про збільшення концентрації кисню, спостерігалася не більше як у верхній третині середовища. Стерилізують, застосовуючи валідований метод. Якщо середовище не призначене для негайного використання, його зберігають при температурі від 2 °C до 25 °C у стерильному повітронепроникному контейнері. ▼ Якщо більше верхньої третини середовища набуло рожевий колір, середовище може бути один раз регенероване шляхом нагрівання контейнерів на водяній бані або плинною парою до зникнення рожевого кольору та наступного швидкого охолодження. Необхідно вживати заходи для попередження потрапляння нестерильного повітря в середину контейнера. При цьому необхідно вживати заходів щодо попередження контакту нестерильного повітря з живильним середовищем. Не слід використовувати середовище по закінченні валідованого терміну зберігання.

Рідке тіогліколеве середовище інкубують при температурі від 30 °C до 35 °C. ▲

#### Соево-казеїнове живильне середовище

Панкреатичний гідролізат казеїну	17.0 г
Папаїновий гідролізат соєвої муки	3.0 г
Натрію хлорид	5.0 г
Дикалію гідрофосфат	2.5 г
Глюкоза моногідрат/▼ безводна ▲	2.5 г/▼ 2,3 г ▲
Вода P	1000 мл

pH середовища після стерилізації 7.3±0.2

Інгредієнти складу змішують із водою P і злегка нагрівають до розчинення. Охолоджують розчин до кімнатної температури. Якщо необхідно, додають 1 M розчин натрію гідроксиду так, щоб значення pH живильного середовища після стерилізації становило 7.3±0.2. Якщо необхідно, фільтрують для одержання прозорого середовища, розливають у підходящі посудини та стерилізують, застосовуючи валідований метод. Якщо середовище не призначене для негайного вико-

## 2.6. Біологічні випробування

ристання, його зберігають при температурі від 2 °С до 25 °С у стерильному щільно закупореному контейнері. Не слід використовувати середовище по закінченні валідованого періоду зберігання.

Соево-казеїнове середовище інкубують при температурі від 20 °С до 25 °С.

Використовувані живильні середовища мають задовольняти наведені нижче вимоги щодо стерильності та ростових властивостей. Випробування на відповідність живильних середовищ зазначеним вимогам проводять за наведеними нижче методиками перед випробуванням лікарського засобу на стерильність або одночасно з ним.

**Стерильність.** Порції живильних середовищ інкубують протягом 14 діб. Після закінчення періоду інкубації не має спостерігатися ріст мікроорганізмів.

**Ростові властивості. Випробування для аеробів, анаеробів і грибів.** Випробування проводять для кожної партії готового живильного середовища та для кожної партії середовища, що приготоване з сухого середовища або з окремих інгредієнтів. Рекомендовані тест-мікроорганізми наведені в Табл. 2.6.1.-1.

Порції рідкого тьогліколевого середовища інокують невеликою кількістю (не більше 100 КУО) кожного з таких видів мікроорганізмів: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Порції соєво-казеїнового середовища інокують невеликою кількістю (не більше 100 КУО) таких видів мікроорганізмів: *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*. Використовують окремі порції середовища для кожного з тест-мікроорганізмів. Інкубують не більше трьох діб (для бактерій) і не більше п'яти діб (для грибів).

Робочу культуру, використовувану при випробуванні, одержують таким чином, щоб кількість пересівань, зроблена від вихідного тест-штаму, не перевищувала п'яти.

Якщо після закінчення періоду інкубації у випробуваному живильному середовищі спостерігається виразно видимий ріст мікроорганізмів, його вважають придатним для подальшого використання.

## ПЕРЕВІРКА ПРИДАТНОСТІ МЕТОДИКИ ВИПРОБУВАННЯ

Проводять випробування відповідно до методики, описаної нижче у розділі «Випробування лікарського засобу на стерильність», але з такими змінами.

**Випробування методом мембранної фільтрації.** Вміст контейнера(ів) із випробовуваним зразком пропускають крізь мембранний фільтр, мембранний фільтр відмивають, додавши до останньої порції стерильного розчинника невелику кількість (не більше 100 КУО) відповідного тест-мікроорганізму.

**Випробування методом прямого висівання.** Вміст контейнера(ів) з випробовуваним зразком (для кетгуту і інших шовних матеріалів для ветеринарії - нитки) вносять у живильне середовище, потім інокують середовище невеликою кількістю (не більше 100 КУО) відповідного тест-мікроорганізму.

Незалежно від методу випробування, використовують мікроорганізми, наведені вище у розділі «Ростові властивості. Випробування для аеробів, анаеробів і грибів». Позитивний контрольний дослід проводять, як описано вище у розділі «Ростові властивості. Випробування для аеробів, анаеробів і грибів». Усі посіви інкубують не більше п'яти діб.

Якщо після закінчення періоду інкубації у посівах, що містять лікарський засіб, спостерігається виразно видимий ріст тест-мікроорганізмів, що не поступається за інтенсивністю контролю, то вважають, що випробовуваний лікарський засіб або не має антимікробної активності за умов випробування на стерильність, або антимікробна активність повністю нейтралізується. У подальшому випробування на стерильність проводять без зміни методики.

Якщо після закінчення періоду інкубації у посівах, що містять лікарський засіб, виразно видимий ріст тест-мікроорганізму відсутній або поступається за інтенсивністю контролю, то вважають, що антимікробна активність лікарського засобу за умов випробування на стерильність не була повністю нейтралізована. Змінюють умови випробування так, щоб повністю нейтралізувати антимікробну активність, і повторюють перевірку придатності методики.

Перевірку придатності методики проводять:

Таблиця 2.6.1.-1.

Штами тест-мікроорганізмів, рекомендовані для контролю ростових властивостей живильних середовищ і для перевірки придатності методики

Аеробні бактерії	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118
Анаеробні бактерії	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 або ATCC 11437
Гриби	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007

- а) при випробуванні на стерильність нового лікарського засобу;
- б) завжди, при внесенні зміни в умови проведення випробування на стерильність.

Допускається проводити перевірку придатності методики одночасно з випробуванням лікарського засобу на стерильність.

### ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА СТЕРИЛЬНІСТЬ

Випробування проводять, використовуючи метод мембранної фільтрації або метод прямого висівання. ▀Проводять відповідні негативні контрольні досліди. ▀Метод мембранної фільтрації треба використовувати в усіх випадках, коли природа випробовуваного лікарського засобу це дозволяє - для випробування лікарських засобів у вигляді водних розчинів, що піддаються фільтрації, спиртових або олійних лікарських засобів, лікарських засобів, які змішуються або розчиняються у водних або олійних розчинниках, які не мають антимікробної активності за умов випробування.

**Випробування методом мембранної фільтрації.** Використовують мембранні фільтри з номінальним розміром пор не більше 0.45 мкм, здатні ефективно затримувати мікроорганізми. Для водних, розведених спиртових розчинів та розчинів в оліях використовують, наприклад, целюлозно-нітратні мембранні фільтри, а для концентрованих спиртових розчинів - целюлозно-ацетатні мембранні фільтри. Якщо необхідно, для деяких лікарських засобів, наприклад, для антибіотиків, можуть бути використані спеціальні мембранні фільтри.

Використовують мембранні фільтри діаметром близько 50 мм. При використанні мембранних фільтрів іншого діаметра об'єм розчинника і промивної рідини змінюють відповідним чином. Фільтраційну установку і мембранні фільтри стерилізують підходящим способом. Конструкція фільтраційної установки має забезпечувати асептичні умови при внесенні та фільтрації лікарського засобу, а також при видаленні мембранного фільтра для переносу його у живильне середовище або має дозволяти проводити інкубацію посівів безпосередньо у самій установці після додавання в неї живильного середовища.

**Водні розчини.** Перед початком випробування рекомендується пропустити крізь мембранний фільтр невелику кількість підходящого стерильного розчинника, наприклад, нейтрального розчину 1 г/л м'ясного або казеїнового пептону з рН  $7.1 \pm 0.2$ . Розчинник може містити відповідні нейтралізатори і/або відповідні інактиватори, наприклад, при випробуванні антибіотиків.

Увесь вміст контейнера (ів) з випробовуваним зразком переносять на мембранний фільтр або мембранні фільтри. ▀Якщо необхідно, попередньо доводять об'єм зразка відповідним стерильним розчинником до того

самого об'єму, що і при перевірці придатності методики. ▀ У будь-якому разі кількість лікарського засобу, взята для аналізу, має бути не меншою зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Відразу фільтрують. Якщо лікарський засіб має антимікробну активність за умов випробування, мембранний фільтр відмивають не менше трьох разів, пропускаючи крізь нього при кожному відмиванні той самий об'єм вибраного стерильного розчинника, що і при перевірці придатності методики. ▀Загальний об'єм промивної рідини не має перевищувати п'яти порцій по 200 мл, навіть у тому разі, коли при перевірці придатності методики встановлено, що такий режим відмивання мембранних фільтрів не дозволяє повністю усунути антимікробну активність лікарського засобу. ▀ Після відмивання мембранний фільтр переносять у живильне середовище або розрізають його, дотримуючися правил асептики, на дві рівні частини, кожна з яких поміщають у відповідне живильне середовище. Використовують ті самі кількості живильного середовища, що і при перевірці придатності методики. При використанні установки закритого типу живильне середовище вносять безпосередньо у установку. ▀Посіви інкубують не менше 14 діб. ▀

**Тверді розчинні речовини.** Кількість лікарського засобу, взята для висівання на кожне живильне середовище, має бути не меншою зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Зразок розчиняють у підходящому розчиннику, наприклад, нейтральному розчині 1 г/л м'ясного або казеїнового пептону, і проводять випробування, як описано для водних розчинів, використовуючи тип мембранних фільтрів відповідно до вибраного розчинника.

**Олії та розчини в оліях.** Кількість лікарського засобу, взята для висівання на кожне живильне середовище, має бути не меншою зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Олії та розчини в оліях з досить малою в'язкістю допускається фільтрувати крізь сухий мембранний фільтр без попереднього розведення. В'язкі олії, якщо необхідно, розчиняють у підходящому стерильному розчиннику, наприклад, ізопропілміристаті, який не виявляє антимікробної активності за умов випробування. Дають можливість олії проникнути в пори мембранного фільтра самопливом, а потім фільтрують, використовуючи тиск або вакуум. Мембранний фільтр відмивають не менше трьох разів, пропускаючи крізь нього щоразу близько 100 мл відповідної стерильної промивної рідини, наприклад, розчину 1 г/л м'ясного або казеїнового пептону, ▀що містить підходящий емульгатор в тій самій кількості, що і при перевірці придатності методики, наприклад розчин 10 г/л полісорбату-80. ▀ Мембранний фільтр або мембранні фільтри поміщають у живильне середовище або живильні середовища або вносять живильне середовище у фільтраційну установку й інкубують, як описано для водних розчинів, ▀при тих самих значеннях температури протягом того самого часу. ▀

**Мазі та креми.** Кількість лікарського засобу, взята для висівання на кожне живильне середовище, має бути

не меншою зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Мазі на жировій основі і емульсії типу вода/олія допускається розводити ізопропілмірикатом до 1 % ▲, як описано вище, використовуючи, якщо необхідно, нагрівання до температури не більше 40 °С. У виняткових випадках допускається нагрівання до температури не більше 44 °С. Фільтрацію проводять відразу з максимально можливою швидкістю. Далі випробування проводять, як описано вище для олій та розчинів в оліях.

**Випробування методом прямого висівання.** Випробовуваний лікарський засіб вносять безпосередньо у живильне середовище у кількості, зазначеній у Табл. 2.6.1.-2. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, кількість лікарського засобу має становити не більше 10 % від об'єму живильного середовища.

Якщо лікарський засіб має антимікробну активність за умов випробування, її нейтралізують шляхом додавання підходящих нейтралізаторів або збільшення об'єму живильного середовища. Якщо для висівання необхідно використати велику кількість зразка, то краще застосовувати концентроване живильне середовище, приготоване з урахуванням подальшого розведення. Там, де це можливо, концентроване живильне середовище рекомендується додавати безпосередньо у контейнер з лікарським засобом.

*Рідини, що містять олії.* ► Використовують живильні середовища, до яких додають підходящий емульгатор у тій самій кількості, що і при перевірці придатності методики, наприклад, розчин 10 г/л полісорбату 80. ▲

*Мазі та креми.* Лікарський засіб емульгують у розведенні 1:10 за допомогою підходящого емульгатора у підходящому стерильному розчиннику, наприклад, нейтральному розчині 1 г/л м'ясного або казеїнового пептону. Одержану емульсію вносять у живильне середовище, яке не містить емульгатора.

► Посіви інкубують не менше 14 діб. ▲ Посіви переглядають кілька разів у період інкубації. Посіви олійних лікарських засобів щодня обережно струшують. Однак якщо тіогліколеве або аналогічне йому середовище застосовується для виявлення анаеробних мікроорганізмів, струшування або перемішування має бути зведене до мінімуму для того, щоб не порушувати анаеробних умов.

*Кетгут та інші шовні матеріали для ветеринарії.* Кількість зразка, взята для посіву на кожне живильне середовище, має бути не меншою від зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Розкривають упаковку, дотримуючися правил асептики, і переносять по три відрізка, відібрані від початку, середини і кінця нитки, у кожне живильне середовище. Довжина кожного відрізка має становити 30 см. При випробуванні матеріалів у касетній упаковці використовують усю нитку. Кожний відрізок нитки вносять у відповідне живильне середовище. Живильне середовище має цілком покривати випробовуваний матеріал (використовують від 20 мл до 150 мл живильного середовища).

## ОБЛІК І ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Посіви переглядають періодично під час і після закінчення інкубаційного періоду, відмічаючи наявність візуально виявлюваного росту мікроорганізмів. Якщо випробовуваний зразок викликає помутніння живильного середовища, яке робить неможливим візуальний облік, то через 14 діб після початку інкубації з кожної посудини переносять ► порції середовища (не менше 1 мл кожна) ▲ в нові посудини з тим самим живильним середовищем. Продовжують інкубацію вихідних і повторних посівів ► протягом не менше чотирьох діб. ▲

Лікарський засіб витримує випробування на стерильність, якщо при візуальному обліку не виявляється ріст мікроорганізмів. При наявності росту мікроорганізмів вважають, що лікарський засіб не витримує випробування на стерильність, якщо не доведена невірогідність результатів випробування, викликана причинами, не пов'язаними з випробовуваним лікарським засобом. Результати випробування можуть бути визнані невірогідними, тільки якщо виконується одна або кілька з умов, наведених нижче:

- а) одержані незадовільні результати мікробіологічного контролю навколишнього середовища у ході проведення випробування на стерильність;
- б) виявлені помилки, допущені в ході випробування;
- в) виявлений ріст мікроорганізмів у негативних контролях;
- д) після ідентифікації мікроорганізмів, виділених з лікарського засобу, однозначно визнано, що причиною виникнення росту цього виду або видів є матеріали і/або технічні прийоми, використані при випробуванні на стерильність.

Якщо результати випробування визнані невірогідними, його повторюють на тій самій кількості зразків, що і початкове.

Якщо в результаті повторного випробування не було виявлено росту мікроорганізмів, вважають, що лікарський засіб витримує випробування на стерильність. Якщо в результаті повторного випробування було виявлено ріст мікроорганізмів, то лікарський засіб не витримує випробування на стерильність.

## КОНТРОЛЬ СТЕРИЛЬНОСТІ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ, ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ І ІНШИХ НЕІН'ЄКЦІЙНИХ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ДО ЯКИХ СТАВЛЯТЬСЯ ВИМОГИ ЩОДО СТЕРИЛЬНОСТІ

При випробуванні методом мембранної фільтрації використовують, якщо це можливо, увесь вміст контейнера, але не менше кількості, зазначеної в Табл. 2.6.1.-2. Якщо необхідно, доводять об'єм зразка до 100 мл відповідним стерильним розчинником, наприклад, нейтральним розчином 1 г/л м'ясного або казеїнового пептону.

При випробуванні методом прямого висівання використовують кількість зразка, зазначену в Табл. 2.6.1.-2,

▼ якщо немає інших зазначень в окремій статті. ▲ Із кожного контейнера проводять висівання на середовище для виявлення бактерій і на середовище для виявлення грибів. Якщо об'єм або кількість лікарського засобу в одному контейнері недостатня для проведення випробування, використовують вміст двох і більше контейнерів для висівання на різні живильні середовища.

#### ІНСТРУКЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ВИПРОБУВАННЯ НА СТЕРИЛЬНІСТЬ

Наведена методика випробування на стерильність так само, як і всі інші фармакопейні методики, призначена для того, щоб дати змогу незалежному контролюючому органу встановити, чи відповідає конкретний лікарський засіб вимогам Фармакопеї. Виробник не зобов'язаний дотримуватися наведених методик, він може вносити в них зміни або використовувати інші, якщо гарантує, що при випробуванні описаними вище офіційними методами його продукція буде відповідати вимогам Фармакопеї.

▼ **Запобігання мікробного забруднення.** Асептичні умови при випробуванні на стерильність можуть бути досягнуті, наприклад, використанням ламінар-боксу класу А, розташованого у чистому приміщенні класу В, або ізолятора. ▲

**Рекомендації виробникам.** Рівень надійності, з яким за задовільним результатом випробування на стерильність (відсутність нестерильних контейнерів у зразку) можна зробити висновок про якість всієї серії, залежить від однорідності серії, умов виробництва і прийнятого порядку відбору проб. У даній статті під серією розуміють сукупність герметично закупорених

контейнерів, вироблених таким чином, що під час виробничого процесу ризик мікробного забруднення однаковий для кожного з них.

Якщо лікарський засіб піддається процедурі кінцевої стерилізації, результати автоматичного контролю обґрунтованих із точки зору біології фізичних параметрів, що підтверджують дотримання встановлених режимів при стерилізації серії, характеризують її стерильність з більшою надійністю за результати випробування на стерильність. Умови, в яких допускається випуск за параметрами, наведені у статті «*Методи приготування стерильних продуктів*» (5.1.1). Для підтвердження дотримання асептичних умов у процесі виробництва може бути використаний метод наповнення живильними середовищами. Однак випробування на стерильність є єдиним аналітичним методом, що дозволяє оцінити стерильність лікарського засобу, виготовленого в асептичних умовах, і, крім того, у будь-якому випадку це єдиний аналітичний метод, що дозволяє оцінити стерильність зразка лікарського засобу при проведенні експертизи.

При проведенні випробування на стерильність можливість виявлення мікроорганізмів прямо пропорційна їх кількості у випробовуваному зразку і залежить від здатності цих мікроорганізмів давати видимий ріст на живильних середовищах за умов випробування. Ймовірність виявлення мікроорганізмів мала при дуже низькому рівні забруднення лікарського засобу навіть при рівномірному мікробному забрудненні серії. Інтерпретація результатів випробування на стерильність ґрунтується на тому припущенні, що одержувані результати були б ідентичні для кожного контейнера, що входить до складу серії. Оскільки випробування кожного контейнера провести неможливо, необхідно розробити план відбору проб. При

Таблиця 2.6.1.-2.

▼ *Мінімальна кількість готового лікарського засобу, необхідна для висівання на кожне живильне середовище*

Кількість готового лікарського засобу в одному контейнері	Мінімальна кількість зразка, яку необхідно використовувати для висівання на кожне живильне середовище, якщо немає інших зазначень в окремій статті
<i>Рідини</i>	
– менше 1 мл	Увесь вміст кожного контейнера
– від 1 мл до 40 мл	Половина вмісту кожного контейнера, але не менше 1 мл
– більше 40 мл, але не більше 100 мл	20 мл
– більше 100 мл	10 % від вмісту контейнера, але не менше 20 мл
<i>Рідини, що містять антибіотики</i>	1 мл
<i>Інші лікарські засоби, розчинні у воді або ізопропілмірестаті</i>	Увесь вміст кожного контейнера, але не менше 200 мг
<i>Нерозчинні лікарські засоби, креми та мазі, що емульгують або суспендують</i>	Увесь вміст кожного контейнера, але не менше 200 мг
<i>Порошки</i>	
– менше 50 мг	Увесь вміст кожного контейнера
– 50 мг і більше, але не більше 300 мг	Половина вмісту кожного контейнера, але не менше 50 мг
– від 300 мг до 5 г	150 мг
– більше 5 г	500 мг
<i>Кетгут та інші шовні матеріали для ветеринарії</i>	3 відрізки нитки (по 30 см кожний)

випробуванні продукції, виробленої за асептичних умов, рекомендується відбирати контейнери, наповнені на початку і в кінці серії, а також після впливу істотних перешкод.

У Табл. 2.6.1.-3. наведені рекомендовані мінімальні кількості зразків для аналізу у залежності від кількості контейнерів у серії. При складанні плану відбору проб необхідно враховувати об'єм лікарського засобу в одному контейнері, валідацію методу стерилізації, а також інші фактори, які можуть чинити вплив на стерильність лікарського засобу.

▼ **Облік та інтерпретація результатів.** Для ідентифікації мікроорганізмів, виявлених у лікарському засобі при випробуванні на стерильність, добре підходять мікробіологічні/біохімічні методи Європейської Фармакопейної Конвенції. Однак, якщо виробник хоче визнати результати випробування на стерильність невірними тільки на підставі умови (d), для доказу ідентичності мікроорганізмів, виділених з лікарського засобу, і матеріалів, що використовувалися при випробуванні, або з навколишнього середовища може бути необхідно використовувати чутливі методи типування. Незважаючи на те, що за допомогою класичних методів мікробіологічної/біохімічної ідентифікації можна довести, що два ізоляти не є ідентичними, ці методи можуть бути недостатньо чутливими або надійними для того, щоб однозначно визнати, що два ізоляти походять з одного джерела. Більш чутливі методи, наприклад, молекулярне типування гомологічності РНК/ДНК, можуть стати необхідними для доказу того, що мікроорганізми є наступниками однієї клітини і походять із одного джерела. ▲

**ЖИВИЛЬНІ СЕРЕДОВИЩА**

▼ При проведенні випробування на стерильність може бути також використане рідке тіогліколеве середовище, що призначене для вирощування бактерій.

**Рідке тіогліколеве середовище**

Цистин (цистеїн)	0.75 г
Агар	0.75 г
Натрію хлорид	2.5 г
Глюкоза	5.0 г
Дріжджовий екстракт (10 %)	5.0 г
Панкреатичний гідролізат казеїну	15.0 г
Натрію тіогліколят або кислота тіогліколева	0.5 г 0.3 мл
Розчин резазурину натрію 1:1000 свіжоприготований	1.0 мл
Вода очищена	1000 мл

pH після стерилізації 7.0±0.2



Середовище стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °C протягом 15 хв.

При проведенні випробування на стерильність замість соєво-казеїнового середовища допускається використання інших середовищ за умови, що вони відповідають вимогам щодо ростових властивостей, зазначеним у даній статті. ▲

Таблиця 2.6.1.-3.

*Рекомендовані мінімальні кількості контейнерів для аналізу*

Кількість контейнерів у серії	Мінімальна кількість контейнерів, необхідна для випробування на стерильність на кожному живильному середовищі, ▼ якщо немає інших зазначень в окремій статті ▲*
<i>Парентеральні готові лікарські засоби</i> – Не більше 100 контейнерів – Більше 100, але не більше 500 контейнерів – Більше 500 контейнерів	10 % від серії, але не менше 4 контейнерів 10 контейнерів 2 % ▼ від серії ▲, але не більше 20 контейнерів
<i>Офтальмологічні й інші неін'єкційні готові лікарські засоби</i> – Не більше 200 контейнерів – Більше 200 контейнерів – Якщо готовий лікарський засіб випускається в однодозових контейнерах, мінімальну кількість контейнерів, необхідну для випробування, визначають, як описано вище для парентеральних готових лікарських засобів	5 % від серії, але не менше 2 контейнерів 10 контейнерів
<i>Кетгут та інші шовні матеріали для ветеринарії</i>	2 % від серії, але не менше 5 і не більше 20 контейнерів
<i>Порошки в упаковці «in bulk»</i> – ▼ 4 контейнери, або менше ▲ – Більше 4, але не більше 50 контейнерів – Більше 50 контейнерів	Кожний контейнер 20 % від серії, але не менше 4 контейнерів 2 % від серії, але не менше 10 контейнерів
▼ Антибіотики в упаковці «in bulk» (більше 5 г) ▲	▼ 6 контейнерів ▲
* Якщо вміст одного контейнера є достатнім для висівання на двох середовищах, то в цій колонці наведена кількість контейнерів, необхідних для випробування на стерильність на двох живильних середовищах	



## РОЗЧИННИКИ ТА ПРОМИВНІ РІДИНИ

Для розчинення лікарських засобів і відмивання мембранних фільтрів можуть бути використані розчинники, які не мають антимікробної активності за умов випробування. Рекомендовані розчинники та промивні рідини наведені нижче.

## Розчин 9 г/л натрію хлориду

## Рідина № 1

Пептон ферментативний	1 г
Вода очищена	1000 мл

pH після стерилізації  $7.1 \pm 0.2$

## Рідина № 2

Пептон ферментативний	5 г
Полісорбат-80	10 г
Вода очищена	1000 мл

pH після стерилізації  $7.1 \pm 0.2$

Стерилізують у паровому стерилізаторі, як описано вище для живильних середовищ. Час стерилізації визначають при валідації методу стерилізації залежно від об'єму рідин, які стерилізуються.

## ТЕСТ-МІКРООРГАНІЗМИ

При перевірці придатності методики і для контролю ростових властивостей живильних середовищ можуть бути також використані такі штами тест-мікроорганізмів:

— замість тест-мікроорганізму *Candida albicans* ATCC 10231 (IP 48. 72, ATCC 2091, IP 1180. 79) може бути використаний тест-мікроорганізм *Candida albicans* NTCC 885-653;

— замість тест-мікроорганізму *Clostridium sporogenes* ATCC 19404 (CIP 79.3) може бути використаний тест-мікроорганізм *Clostridium sporogenes* № 272.

## 2.6.14. БАКТЕРІАЛЬНІ ЕНДОТОКСИНИ

Випробування на бактеріальні ендотоксини з використанням лізату амебоцитів мечохвоста (*Limulus polyphemus* або *Tachypleus tridentatus*) призначене для виявлення або кількісного визначення ендотоксинів, джерелом яких є грам-негативні бактерії. Існують три основні методологічні підходи проведення даного випробування: гель-тромб метод, заснований на утворенні гелю; турбідиметричний метод, заснований на появі каламутності після розщеплення ендогенного субстра-

ту; хромогенний метод, заснований на появі забарвлення після розщеплення синтетичного пептид-хромогенного комплексу.▲

У даній статті▲ описані такі ▽шість▲ методів.

Метод А — гель-тромб метод: граничне випробування;

Метод В — гель-тромб метод: напівкількісне випробування;

Метод С — турбідиметричний кінетичний метод;

Метод D — хромогенний кінетичний метод;

Метод Е — хромогенний метод кінцевої точки;

Метод F — турбідиметричний метод кінцевої точки

Випробування проводять будь-яким із шести наведених методів. При сумнівах або розбіжностях остаточний висновок приймають на підставі результатів, одержаних при проведенні випробування методом А, якщо немає інших зазначень в окремій статті.▲

Випробування проводять за методикою, що дозволяє уникнути забруднення ▽ендотоксинами▲.

## Обладнання

Проводять депірогенізацію всього скляного посуду й іншого термостійкого обладнання у сушильній шафі з використанням валідованого процесу. Звичайно використовуються мінімальні час і температура — 250 °C протягом 30 хв. Для пластмасового обладнання, наприклад, планшет для мікротитрування та наконечників для автоматичних піпеток, має бути показано, що воно не містить визначуваних ендотоксинів і заважаючих факторів, що впливають на результати випробування.

**ПРИМІТКА:** У даній статті термін «пробірка» включає всі типи ємностей, наприклад, планшети для мікротитрування.

## Приготування основного розчину стандартного препарату ендотоксину

Основний розчин стандартного препарату ендотоксину готують зі стандартного препарату ендотоксину, каліброваного відносно Міжнародного Стандарту, наприклад, ендотоксину БСП.

Активність ендотоксину виражають у Міжнародних Одиницях (МО). Еквівалентність Міжнародного Стандарту в Міжнародних Одиницях затверджена Всесвітньою Організацією Охорони здоров'я.

**ПРИМІТКА:** Одна Міжнародна Одиниця (МО) ендотоксину відповідає одній Ендотоксиновій одиниці (ЕО).

При приготуванні і зберіганні основного розчину стандартного препарату ендотоксину дотримуються умов інструкції, доданої до упаковки та зазначеній на етикетці.

## 2.6. Біологічні випробування

### Приготування розчинів стандартного препарату ендотоксину

Після енергійного перемішування основного розчину стандартного препарату ендотоксину готують відповідну серію розведень цього розчину, використовуючи воду для проведення випробування на бактеріальні ендотоксини (вода для БЕТ).

Розчини використовують свіжоприготованими, щоб уникнути втрати їх активності в результаті адсорбції.

### Приготування випробовуваних розчинів

Випробовувані розчини готують розчиненням або розведенням лікарських субстанцій або лікарських препаратів з використанням води для БЕТ. Деякі субстанції або препарати розчиняють або розводять в інших водних розчинах. Якщо необхідно, доводять значення рН випробовуваного розчину (або одержаного з нього розведення) таким чином, щоб значення рН суміші лізату і випробовуваного розчину знаходилося в інтервалі значень, зазначеному виробником лізату. Звичайно, цей інтервал для випробовуваного зразка має бути від 6.0 до 8.0 одиниць рН. Доведення рН можна проводити за допомогою кислоти, луку або підходячого буферного розчину, відповідно до рекомендацій виробника лізату. Розчини кислот або лугів можуть бути приготовані з концентрованих розчинів або твердих речовин за допомогою води для БЕТ у посуді, що не містить визначуваних ендотоксинів. Буферні розчини мають бути валідованими щодо відсутності визначуваних ендотоксинів та заважаючих факторів.

### Визначення максимально допустимого розведення

Максимально допустиме розведення (МДР) є максимально можливим розведенням зразка, при якому може бути визначений граничний вміст ендотоксинів. МДР обчислюють за формулою:

$$\text{МДР} = \frac{\text{Граничний вміст ендотоксинів} \times \text{концентрація розчину}}{\lambda},$$

Граничний вміст ендотоксинів для парентеральних лікарських засобів обчислюють виходячи з максимальної дози лікарського засобу:

$$\frac{K}{M},$$

де:

*K* — гранична пірогенна доза ендотоксинів на кілограм маси тіла за годину,

*M* — максимальна рекомендована доза лікарського засобу на кілограм маси тіла за годину.

Граничний вміст ендотоксинів для парентеральних лікарських засобів зазначають в окремих статтях у

МО/мл, МО/мг, МО/одиницю біологічної активності і т.п.

### Концентрація випробовуваного розчину:

- у мг/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю маси (МО/мг),
- в Одиницях/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю біологічної активності (МО/Одиницю),
- у мл/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю об'єму (МО/мл).

$\lambda$  — зазначена на етикетці чутливість лізату (МО/мл) у гелі-тромб методі або точка з мінімальним значенням на стандартній кривій у турбідиметричному або хромогенному методах.

## ГЕЛЬ-ТРОМБ МЕТОДИ ( А і В)

Метод ґрунтується на утворенні щільного гелю в присутності ендотоксинів і дозволяє виявити або кількісно визначити ендотоксини. Значення концентрації ендотоксинів, необхідне для того, щоб викликати у стандартних умовах утворення згустку лізату, дорівнює значенню чутливості лізату, зазначеному на етикетці. Для валідації випробування і гарантії його точності, підтверджують зазначену на етикетці чутливість лізату і проводять випробування на наявність заважаючих факторів відповідно до зазначень розділу 1. Попередні випробування.

### 1. ПОПЕРЕДНІ ВИПРОБУВАННЯ

#### (і) Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці

Перед використанням розчину лізату у випробуванні підтверджують зазначену на етикетці чутливість  $\lambda$ , виражену в МО/мл, у чотирьох паралелях. Підтвердження чутливості лізату проводять у тих випадках, коли використовують нову серію лізату, або у випадку зміни в умовах експерименту, що може вплинути на результати випробування.

Готують розчини стандарту ендотоксину принаймні в чотирьох концентраціях, що дорівнюють  $2\lambda$ ,  $\lambda$ ,  $0.5\lambda$  і  $0.25\lambda$ , розводячи основний розчин стандартного препарату ендотоксину водою для БЕТ.

Змішують у кожній пробірці розчин лізату з таким самим об'ємом одного з розчинів стандарту ендотоксину (наприклад, аліквотним 0.1 мл). При використанні флаконів або ампул з ліофілізованим лізатом, призначених для проведення одного випробування, розчини додають безпосередньо в флакон або ампулу. Реакційну суміш інкубують, уникаючи вібрації, протягом постійного періоду часу відповідно до рекомендацій виробника лізату (звичайно при температурі  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом  $(60 \pm 2)$  хв). Випробування на цілісність гелю для пробірок: беруть кожну пробірку по черзі безпосередньо з інкубатора і перевертають її одним по-

Таблиця 2.6.14.-1

Розчин	Концентрація ендотоксину/ розчин, до якого додається ендотоксин (розріджувач)	Розріджувач	Коефіцієнт розведення	Одержана концентрація	Кількість паралельних проб
A	Відсутній / Випробовуваний розчин	-	-	-	4
B	2 л / Випробовуваний розчин	Випробовуваний розчин	1	2 л	4
			2	1 л	4
			4	0.5 л	4
			8	0.25 л	4
C	2 л / Вода для БЕТ	Вода для БЕТ	1	2 л	2
			2	1 л	2
			4	0.5 л	2
			8	0.25 л	2
D	Відсутній / Вода для БЕТ	-	-	-	2

Розчин А — для випробування розчину зразка, що не містить визначуваних ендотоксинів.

Розчин С — для контролю чутливості лізату, зазначеної на етикетці.

Розчин В — для випробування на наявність заважаючих факторів.

Розчин D — для негативного контролю (вода для БЕТ).

вільним рухом, приблизно на 180°. Якщо утворився стійкий гель, що залишається на місці після перевертання, результат реєструють як позитивний. Результат вважається негативним, якщо стійкий гель не утворився.

Випробування дійсне, якщо при найнижчій концентрації розчинів стандартного препарату ендотоксину одержаний негативний результат у всіх паралельних рядах.

Останній позитивний результат у ряду концентрацій ендотоксинів, що знижуються, є кінцевою точкою. Середнє значення логарифмів концентрацій у кінцевих точках, а потім - антилогарифм середнього значення обчислюють за формулою:

Середнє геометричне значень концентрацій у кінцевих точках =

$$= \text{антилогарифм} \frac{\sum e}{f},$$

де:

$\Sigma e$  — сума логарифмів концентрацій у кінцевій точці використовуваних рядів розведень;

$f$  — кількість паралельних проб.

Середнє геометричне значення концентрацій у кінцевих точках є розрахунковою чутливістю розчину лізату (МО/мл). Якщо вона не менша 0.5л і не більша 2л, зазначена на етикетці чутливість лізату вважається підтвердженою і використовується при виконанні випробувань з використанням цього лізату.

#### (ii) Випробування на наявність заважаючих факторів

Готують розчини А, В, С і D, як зазначено в Табл. 2.6.14.-1, використовуючи випробовувані розчини в розведенні, меншому МДР, що не містять визначуваних ендотоксинів відповідно до зазначень розділу 1. Попередні випробування, (i) Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці.

Середнє геометричне значення концентрацій розчинів В і С у кінцевій точці обчислюють за формулою, зазначеною у розділі 1. Попередні випробування, (i)

Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці.

Якщо в умови експерименту вносять зміни, які можуть вплинути на результат випробування, то випробування на наявність заважаючих факторів повторюють.

Випробування вважають не дійсне, якщо не всі паралельні ряди розчинів А і D показують відсутність реакції, та результат для розчину С не підтверджує зазначену на етикетці чутливість лізату.

Якщо чутливість лізату, визначена для розчину В, не менша 0.5л і не більша 2л, випробовуваний розчин не містить заважаючих факторів в умовах випробування. У протилежному разі розчин включає фактори, що заважають проведенню випробування.

Якщо при проведенні випробування випробовуваний зразок включає заважаючі фактори у розведенні, меншому за значення МДР, повторюють випробування на наявність заважаючих факторів, використовуючи більш високе розведення, але не перевищуюче значення МДР. Використання більш чутливого лізату дозволяє використовувати більш розведений випробовуваний зразок. Це може бути застосоване для усунення заважаючих факторів.

Заважаючі фактори можна усунути, використовуючи відповідну методику пробопідготовки, що включає, наприклад, фільтрацію, нейтралізацію, діаліз або термообробку. Для підтвердження, того що обрана методика пробопідготовки ефективно усуває заважаючі фактори без втрати ендотоксинів, повторюють випробування на наявність заважаючих факторів, використовуючи випробовуваний зразок, що піддавали обробці обраним методом після додавання до нього стандартного препарату ендотоксину.

## 2. ГРАНИЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ (МЕТОД А)

### (i) Методика

Розчини А, В, С і D готують, як зазначено в Табл. 2.6.14.-2, і проводять випробування для цих роз-

## 2.6. Біологічні випробування

чинів за методикою, зазначеною в розділі 1. Попередні випробування, (i) Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці.

Таблиця 2.6.14.-2

Розчин	Концентрація ендотоксину/розчин, до якого додається ендотоксин	Кількість паралельних проб
A	Відсутній/Розведений випробовуваний розчин	2
B	2 λ / Розведений випробовуваний розчин	2
C	2 λ / Вода для БЕТ	2
D	Відсутній/ Вода для БЕТ	2

Готують розчин А і розчин В (позитивний контроль препарату), використовуючи розведення, що не перевищує значення МДР, та проводять випробування за методикою, зазначеною в розділі 1. Попередні випробування, (ii) Випробування на наявність заважаючих факторів. Розчини В і С (позитивні контролю) містять стандартний препарат ендотоксину в концентрації, у два рази перевищуючої чутливість лізату, зазначену на етикетці. Розчин D (негативний контроль) містить воду БЕТ.

### (ii) Інтерпретація результатів

Випробування вважається не дійсне, якщо обидві паралельні проби двох позитивних контрольних розчинів В і С не дають позитивного результату та дві паралельні проби негативного контрольного розчину D не дають негативного результату.

Випробовуваний зразок відповідає вимогам випробування, якщо негативний результат виявлений для обох паралельних проб розчину А.

Якщо для обох паралельних проб розчину А одержаний позитивний результат:

- та якщо випробовуваний зразок розведений до значення МДР, він не витримує випробування;
- та якщо випробовуваний зразок розведений до розведення, меншого за значення МДР, випробування повторюють при розведенні, що не перевищує значення МДР.

Якщо для однієї з паралельних проб розчину А одержаний позитивний результат, а для іншої паралельної проби — негативний результат, випробування повторюють. Випробовуваний зразок відповідає вимогам випробування, якщо при проведенні повторного випробування для обох паралельних проб розчину А одержаний негативний результат.

## 3. НАПІВКІЛЬКІСНЕ ВИПРОБУВАННЯ (МЕТОД В)

### (i) Методика

Дана методика дозволяє визначити вміст бактеріальних ендотоксинів у випробовуваному розчині за до-

помогою титрування до кінцевої точки. Розчини А, В, С і D готують, як зазначено в Табл. 2.6.14.-3, та проводять випробування цих розчинів відповідно до методики, описаної у розділі 1. Попередні випробування, (i) Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці.

### (ii) Розрахунок і інтерпретація результатів

Випробування дійсне, якщо виконуються такі три умови:

(а) обидві паралельні проби розчину D (негативний контроль) дають негативний результат,

(б) обидві паралельні проби розчину В (позитивний контроль препарату) дають позитивний результат,

(с) середнє геометричне значень концентрацій, одержане для розчину С в кінцевій точці, знаходиться в межах від 0.5λ до 2λ.

Для визначення концентрації ендотоксинів у розчині А, обчислюють концентрації для кожного ряду розведень у кінцевій точці, множачи коефіцієнт розведення кожної кінцевої точки на λ.

Концентрація ендотоксинів у випробовуваному розчині дорівнює середньому геометричному значенню концентрацій у кінцевій точці у використуваних рядах розведень (див. формулу, зазначену у розділі 1. Попередні випробування, (i) Підтвердження чутливості лізату, зазначеної на етикетці. Якщо випробування проводиться для розведеного випробовуваного розчину, обчислюють концентрацію ендотоксинів у вихідному розчині, множачи результат на коефіцієнт розведення.

Якщо жодне з розведень випробовуваного розчину не дає позитивного результату при проведенні випробування, дійсність якого підтверджена, реєструють концентрацію ендотоксинів як меншу за λ (або, якщо випробування проводилось для розведеного зразка, як меншу за значення λ, помножене на найнижчий коефіцієнт розведення зразка). Якщо всі розведення дають позитивний результат, реєструють концентрацію ендотоксинів як таку, що дорівнює або перевищує найбільший коефіцієнт розведення, помножений на І (наприклад, у Табл. 2.6.14.-3, вихідний коефіцієнт розведення  $\times 8 \times \lambda$ ).

Зразок відповідає вимогам випробування, якщо концентрація ендотоксинів менша за зазначену у відповідній окремій статті.

## ФОТОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ (С, D, E і F)

### 1. ТУРБІДИМЕТРИЧНІ МЕТОДИ (С і F)

Дані методи належать до фотометричних методів виміру збільшення ступеня каламутності. У залежності від принципу, покладеного в основу проведення випробування, зазначений метод класифікують як турбі-

Таблиця 2.6.14.-3

Розчин	Концентрація ендотоксину/ розчин до якого додається ендотоксин (розріджувач)	Розріджувач	Коефіцієнт розведення розчину стандартного препарату ендотоксину	Одержана концентрація	Кількість паралельних проб
А	Відсутній / Випробовуваний розчин	Вода для БЕТ	1	-	2
			2	-	2
			4	-	2
			8	-	2
В	2 λ / Випробовуваний розчин		1	2 λ	2
С	2 λ / Вода для БЕТ	Вода для БЕТ	1	2 λ	2
			2	1 λ	2
			4	0.5 λ	2
			8	0.25 λ	2
Д	Відсутній / Вода для БЕТ	-	-	-	2

Розчин А — випробовуваний розчин в розведенні, що не перевищує МДР, для якого були проведені випробування на наявність заважаючих факторів. Подальше розведення випробовуваного розчину не повинно перевищувати МДР. Для приготування двох паралельних рядів розведень 1, 1/2, 1/4, 1/8, що використовувались при проведенні випробувань на наявність заважаючих факторів, застосовують воду для БЕТ. Можуть бути використані інші підхожі розведення.

Розчин В — розчин А, що містить стандарт ендотоксину в концентрації 2λ (позитивний контроль препарату).

Розчин С — два паралельних ряди води для БЕТ, що містить стандарт ендотоксину в концентраціях 2λ, λ, 0.5λ, 0.25λ.

Розчин Д — вода для БЕТ (негативний контроль).

диметричний метод кінцевої точки або турбідиметричний кінетичний метод.

Турбідиметричний метод кінцевої точки (Метод F) заснований на кількісній залежності концентрації ендотоксинів від ступеня каламутності (поглинання або пропускання) реакційної суміші наприкінці інкубаційного періоду.

Турбідиметричний кінетичний метод (Метод С) заснований на вимірі часу (порогового часу), необхідного для досягнення попередньо визначеної величини поглинання, або ступеня каламутності реакційної суміші.

Випробування проводять при температурі інкубації, рекомендованої виробником лізату (звичайно  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ ).

## 2. ХРОМОГЕННІ МЕТОДИ (D і E)

Дані методи використовують для виміру кількості хромофору, що вивільнився з відповідного хромогенного пептиду в результаті реакції ендотоксинів з лізатом. У залежності від принципу, покладеного в основу випробування, цей метод класифікують як хромогенний метод кінцевої точки або хромогенний кінетичний метод.

Хромогенний кінетичний метод (Метод E) заснований на кількісній залежності концентрації ендотоксинів від кількості хромофору, що вивільнився до кінця інкубаційного періоду.

У процесі випробування хромогенного кінетичного методу (метод D) вимірюють час (час початку), необхідний для досягнення попередньо визначеної величини оптичної густини реакційної суміші або інтенсивності забарвлення реакційної суміші.

Випробування проводять при температурі інкубації, рекомендованої виробником лізату (звичайно  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ ).

## 3. ПОПЕРЕДНІ ВИПРОБУВАННЯ

Для перевірки точності або валідації випробування турбідиметричним методом або хромогенним методом проводять попередні випробування, що дозволяють переконатися в надійності критеріїв для стандартної кривої та в тому, що випробовуваний розчин не є фактором, заважаючим проведенню випробування.

Валідація методики випробування необхідна, якщо в умови експерименту внесені будь-які зміни, що можуть вплинути на результати випробування.

### (i) Перевірка надійності критеріїв для стандартної кривої

Готують не менше як три розведення розчину стандартного препарату ендотоксину для побудови стандартної кривої. Використовуючи не менше як три паралельні ряди кожного розведення розчину стандартного препарату ендотоксину; проводять випробування відповідно до рекомендацій виробника лізату (об'ємні співвідношення, час інкубації, температура, рН та ін.).

Якщо при проведенні випробування кінетичним методом необхідний інтервал перевищує 2 логарифми, включають додаткові розведення стандартного препарату ендотоксину для того, щоб розмежувати кожне підвищення логарифма на одиницю в інтервалі значень стандартної кривої.

Абсолютна величина коефіцієнта кореляції,  $|r|$ , має дорівнювати або бути вищою за 0.980 для інтервалу концентрацій ендотоксинів, зазначених виробником лізату.

### (ii) Випробування на наявність заважаючих факторів

Вибирають значення концентрації ендотоксинів, що лежить у середині інтервалу значень стандартної кривої або близьке до цього значення.

Готують розчини А, В, С і D, як зазначено в Табл. 2.6.14.-4. Проводять випробування для не менше як двох паралельних проб цих розчинів відповідно до рекомендацій виробника лізату (об'єм випробовуваного розчину і розчину лізату, об'ємне співвідношення випробовуваного розчину і розчину лізату, час інкубації та ін.).

Обчислюють середнє значення кількості доданих ендотоксинів, віднімаючи середню концентрацію ендотоксинів у розчині (якщо вони присутні) із середньої концентрації ендотоксинів у розчині, що містить додані ендотоксини.

Випробовуваний розчин не містить заважаючих факторів, якщо в умовах проведення випробування концентрація ендотоксинів, доданих у випробовуваний розчин, знаходиться в інтервалі від 50 % до 200 % від відомої концентрації ендотоксинів, після віднімання концентрації ендотоксинів, виявлених у розчині без доданих ендотоксинів.

Якщо значення вмісту ендотоксинів перебуває за межами зазначеного інтервалу, заважаючі фактори слід усунути, як зазначено в пункті «Гель-тромб метод», у розділі 1. Попередні випробування, (ii) Випробування на наявність заважаючих факторів. Ефективність обробки контролюють за допомогою проведення повторного випробування на наявність заважаючих факторів.

Таблиця 2.6.14.-4

Розчин	Концентрація ендотоксину	Розчин, до якого додається ендотоксин	Кількість паралельних проб
A	Відсутній	Випробовуваний розчин	Не менше 2
B	Середня концентрація на стандартній кривій	Випробовуваний розчин	Не менше 2
C	Не менше 3 концентрацій (найнижчу концентрацію позначають $\lambda$ )	Вода для БЕТ	Кожна концентрація не менше 2
D	Відсутній	Вода для БЕТ	Не менше 2

Розчин А — випробовуваний розчин, який треба розводити до значення, що не перевищує МДР;

Розчин В — випробовуваний зразок у тій самій розведенні, що і розчин А, який містить додані ендотоксини в концентрації, що дорівнює значенню середньої концентрації на стандартній кривій або близькій до неї;

Розчин С — розчин стандартного препарату ендотоксину у концентраціях, використовуваних при валідації методу відповідно до зазначеного в розділі 3. Попередні випробування, (i) Перевірка надійності критеріїв для стандартної кривої (для позитивного контролю);

Розчин D — вода для БЕТ (для негативного контролю).

## 4. ВИПРОБУВАННЯ

### (i) Методика

Проводять випробування відповідно до методики, зазначеної у розділі 3. Попередні випробування, (ii) Випробування на наявність заважаючих факторів.

### (ii) Розрахунок

Концентрацію ендотоксинів у кожному з паралельних розчинів А розраховують, використовуючи стандартну криву, одержану для рядів позитивних контролів (розчин С).

Випробування вважається дійсним, якщо виконуються такі три умови:

(а) результат, одержаний для розчину D (негативний контроль), не перевищує граничного контрольного значення, зазначеного в інструкції до використовуваного лізату;

(б) результати, одержані для паралельних рядів позитивних контролів (розчин С), відповідають вимогам, зазначеним для валідаційних випробувань, як зазначено у розділі 3. Попередні випробування, (i) Перевірка надійності критеріїв для стандартної кривої;

(с) величина вмісту ендотоксинів, одержана після вирахування з концентрації ендотоксинів, виявлених у розчині В, після віднімання концентрації ендотоксинів, виявлених у розчині А, знаходиться в інтервалі від 50 % до 200 %.

### (iii) Інтерпретація результатів

Випробовуваний зразок відповідає вимогам випробування, якщо середнє значення вмісту ендотоксинів у паралельних пробах розчину А з урахуванням розведення і концентрації випробовуваного розчину менше за межу вмісту ендотоксинів для препарату.

## 5. РЕАКТИВИ

### (i) Розчин лізату

Лізат амебоцитів розчиняють при легкому перемішуванні у воді для БЕТ або буферному розчині відповідно до рекомендацій виробника лізату. Розчин лізату зберігають охолодженим або замороженим відповідно до зазначень виробника лізату.

### (ii) Лізат амебоцитів

Лізат амебоцитів являє собою ліофілізований продукт, одержаний з лізату амебоцитів мечохвоста (*Limulus polyphemus* або *Tachypleus tridentatus*). Цей реактив має бути вироблений відповідно до вимог уповноваженого органу.

Лізат амебоцитів реагує не тільки з ендотоксинами, але і  $\beta$ -глюканами. Можливе використання реактивів ліза-

ту амебоцитів, що не реагують із глюкозами. Їх готують, видаляючи з лізату амебоцитів фактор G, що реагує з глюкозами, або інгібуючи реакційну систему фактора G у лізаті амебоцитів. Ці реактиви можуть бути використані для випробування на наявність ендотоксинів у присутності глюкозів.

### (iii) Вода для БЕТ (вода для випробування на бактеріальні ендотоксини)

Вода для БЕТ являє собою *воду для ін'єкцій Ра* або одержану іншими способами воду, для якої показана відсутність реакції з використовуваним лізатом у визначуваній ним межі.▲

*Наступний розділ наведений для інформації* ■

## Випробування на бактеріальні ендотоксини. Рекомендації

### 1. ВСТУП

Ендотоксини, джерелом яких є грамнегативні мікроорганізми, є найбільш розповсюдженою причиною токсичних реакцій, виникаючих при забрудненні лікарських засобів пірогенами; їхня пірогенна активність набагато вища, ніж активність більшості інших пірогенних речовин. Ці ендотоксини є ліпополісахаридами. Незважаючи на те, що є незначна кількість пірогенів іншої хімічної природи, які мають різну структуру, звичайно саме відсутність бактеріальних ендотоксинів у лікарському засобі має на увазі відсутність пірогенних компонентів, за умови, що наявність пірогенних речовин, які не є ендотоксинами, можна виключити.

Наявність ендотоксинів у лікарському засобі може маскуватися факторами, що заважають реакції між ендотоксинами та лізатом амебоцитів. Отже, при бажанні замінити передбачене окремою статтею випробування на пірогени на кроликах випробуванням на бактеріальні ендотоксини необхідно довести, що це випробування може бути здійснене для даного лікарського засобу; для цього може знадобитись розробка процедури усунення заважаючих факторів.

Перш ніж розглядати можливість використання випробування на бактеріальні ендотоксини стосовно конкретного лікарського засобу, необхідно одержати таку інформацію.

1.1. Установити придатність матеріалів, використовуваних для проведення випробування. Має бути гарантована відсутність ендотоксинів у воді для БЕТ▲ й інших реактивах; необхідно перевірити заявлену виробником чутливість лізату амебоцитів.

1.2. Оскільки випробовуваний лікарський засіб може служити перешкодою для результатів випробування, чутливість лізату визначають у присутності та відсутності цього лікарського засобу. Між двома значеннями чутливості не має бути істотного розходження.

У методиці випробування на бактеріальні ендотоксини ▼(2.6.14)▲ мають зазначити методи усунення заважаючих факторів; ■ при наявності заважаючих факторів потрібно усунути заважаючі фактори підходящим методом, провести перевірку усунення заважаючих факторів та провести інше випробування.

Даний розділ пояснює причини вимог випробування на бактеріальні ендотоксини і крім того надає інформацію щодо обліку й інтерпретації результатів.

Заміна випробування на пірогени на кроликах ■ ▼випробуванням з використанням лізату амебоцитів▲ фактично означає використання альтернативного методу аналізу і, отже, має потребу у валідації; у ■ розділі ▼11▲ наведені деякі вказівки про те, як треба чинити.

У окремій статті на лікарський засіб зазначають основний метод проведення випробування на бактеріальні ендотоксини. Якщо метод не зазначений, метод А використовують як основний метод. Якщо передбачається використовувати метод, відмінний від основного, необхідно довести, що цей метод є придатним для даного лікарського засобу і дає результати, що узгоджуються з одержаними за основним методом (див. також ▼розділ 13▲ ■).

■

### 2. МЕТОД

Додавання ендотоксинів до лізату амебоцитів може призвести до появи каламутності, утворенню осаду або гелю ▼(метод гелеутворення). При проведенні випробувань на бактеріальні ендотоксини для першої групи методів як критерій оцінки в Фармакопії використовувався тільки гелі-тромб метод▲ Перевагою цього методу є простота вирішення про те, чи витримав зразок лікарського засобу випробування на основі наявності або відсутності гелеутворення, видимого неозброєним оком. Кількісні методи, описані як методи С, D, E ▼і F▲, були розроблені пізніше; для їх виконання необхідна більша кількість обладнання, але їх легше автоматизувати для цілей регулярних випробувань великих кількостей зразків одного і того самого лікарського засобу.

Ендотоксини можуть адсорбуватися на поверхні пробірок і піпеток, виготовлених з деяких видів пластика або типів скла. Можуть виникнути перешкоди, зумовлені вивільненням речовин із пластикових матеріалів. Отже, використовувані матеріали треба перевіряти; наступні партії пробірок або піпеток можуть незначно відрізнитися за складом, і, тому, рекомендується повторювати такі випробування, починаючи працювати з новими партіями матеріалів.

■

Рішення використовувати випробування на бактеріальні ендотоксини як граничного випробування має на увазі, по-перше, що для лікарських засобів, які підлягають випробуванню, треба визначити межу вмісту ендотоксинів і, по-друге, необхідно знати, чи

перевищує вміст ендотоксинів у випробовуваному зразку цю граничну межу, чи її значення нижче цієї величини. Кількісні методи С, D, E і F роблять можливим визначення вмісту ендотоксинів у випробовуваному зразку, але при встановленні відповідності зразка вимогам Фармакопеї та проведенні контролю якості за рутинною методикою заключне питання полягає в тому, чи перевищує цей вміст певну межу.

При встановленні межі вмісту ендотоксину для випробовуваного зразка треба приділити належну увагу дозі випробовуваного лікарського засобу для людини. Мета цього полягає в тому, щоб гарантувати, що доти, поки вміст ендотоксинів у зразку залишається нижчим за межу, навіть максимальна доза лікарського засобу, введена зазначеним шляхом за годину, не буде містити такої кількості ендотоксинів, що викликає токсичну реакцію.

Якщо вміст ендотоксинів у зразку точно дорівнює граничній величині, як і в тому випадку, коли вміст ендотоксинів значно вищою за цю величину, відбувається гелеутворення, і зразок не проходить випробування, оскільки характер випробування «усе або нічого» робить неможливим розмежування вмісту, що точно дорівнює граничній концентрації, і вмісту, що перевищує граничну концентрацію. Тільки в тому разі, коли гелеутворення не спостерігається, можна зробити висновок, що концентрація ендотоксинів нижча за межу вмісту.

Для лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді порошків цей граничний вміст ендотоксину на одиницю маси або на Міжнародну Одиницю (МО) лікарського засобу треба перевести в вміст ендотоксинів на мілілітр розчину, який підлягає випробуванню, оскільки випробування може бути проведене лише для розчину. Випадок, коли лікарські засоби вже перебувають в рідкому стані (наприклад, інфузійні розчини), обговорюється нижче.

Граничний вміст ендотоксинів для лікарських засобів, що вводяться парентерально, розраховують за формулою:

$$\frac{K}{M}$$

де:

*K* — максимальна пірогенна доза ендотоксину на кілограм маси тіла за годину,

*M* — максимальна рекомендована доза лікарського засобу на кілограм маси тіла за годину.

Граничний вміст ендотоксинів залежить від лікарського засобу і шляху його введення і зазначається в окремих статтях. Значення *K* зазначені в Табл. 2.6.14.-5.

Для інших шляхів введення лікарського засобу критерій прийнятності для нормування бактеріальних ендотоксинів визначають на основі результатів, одержаних при розробці даного лікарського засобу.

Шлях введення	<i>K</i> , МО ендотоксину на кілограм маси тіла за годину
Внутрішньовенно	5.0
Внутрішньовенно, для радіофармацевтичних лікарських засобів	2.5
Інтратекально	0.2

Яке розведення лікарського засобу треба використовувати у випробуванні для того, щоб бути впевненими у тому, що негативний результат випробування свідчить про те, що концентрація ендотоксинів у ньому нижча за межу вмісту ендотоксинів, а позитивний результат означає, що лізатом визначається вміст, що дорівнює або перевищує межі вмісту ендотоксинів? Ступінь розведення у даному випадку залежить від межі вмісту ендотоксинів і чутливості лізату; вона називається «Максимально допустимим розведенням» (МДР), і її величину можна одержати розрахунковим шляхом за формулою:

$$\text{МДР} = \frac{\text{граничний вміст ендотоксинів} \times \text{концентрація випробовуваного розчину}}{\lambda}$$

Концентрація випробовуваного розчину:

- у мг/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю маси (МО/мг),
  - в Одиницях/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю біологічної активності (МО/Одиницю),
  - у мл/мл, якщо граничний вміст ендотоксинів зазначений на одиницю об'єму (МО/мл).
- $\lambda$  — зазначена на етикетці чутливість лізату (МО/мл) у гель-тромб методі або точка з мінімальним значенням на стандартній кривій у турбідиметричному методі або хромогенному методі.

Якщо величина максимально допустимого розведення не є цілим числом, для рутинних цілей можна використовувати найближче ціле число, менше за МДР (що означає, що розчин лікарського засобу розводять у меншому ступені за МДР). У такому разі негативний результат випробування показує, що вміст ендотоксинів у зразку нижчий за граничну величину. Однак, якщо концентрація ендотоксинів у зразку при проведенні випробування нижча за межу вмісту ендотоксинів, але достатньо висока для того, щоб реакція з лізатом призвела до утворення гелю, випробування за цих умов може бути позитивним. Отже, якщо випробування з таким «зручним» коефіцієнтом розведення є позитивним, зразок треба розбавити до МДР і повторити випробування. У випадку будь-яких сумнівів треба використовувати МДР.

Це підкреслює важливість підтвердження чутливості лізату.



**Приклад**

Треба провести випробування для розчину 50 мг/мл натрію фенітоїну, призначеного для внутрішньовенного введення. Визначають МДР, задаючи такі значення змінних:

$M$  — максимальна доза для людини становить 15 мг на кілограм маси тіла за годину;

$c$  — 50 мг/мл;

$K$  — 5 МО ендотоксину на кілограм маси тіла за годину;

$\lambda$  — 0.4 МО ендотоксину на мілілітр.

$$\text{МДР} = \frac{5 \times 50}{15} \times \frac{1}{0.4} = 41.67$$

Для рутинних випробувань цього лікарського засобу може бути доцільним розвести 1 мл випробовуваного розчину до 20 мл (величина МДР/2 заокруглена до більш низького цілого числа). Однак, результат цього випробування є позитивним, необхідно розвести 1 мл до 41.67 мл і повторити випробування. Розведення до 41.67 мл необхідне також у тих випадках, коли випробування виконують для перевірки сумнівних результатів.

**3. СТАНДАРТНИЙ ПРЕПАРАТ**

Як стандартний препарат використовують *ендотоксин БСП*. Його кількісний аналіз проведений порівняно з Міжнародним стандартом ВООЗ, а його активність виражена у Міжнародних Одиницях (МО) ендотоксину на ампулу. Міжнародна Одиниця ендотоксину визначається як специфічна активність певної маси Міжнародного Стандарту.

Для рутинних цілей може бути використаний інший стандартний препарат ендотоксину, за умови, що проведено його кількісний аналіз порівняно з Міжнародним Стандартом ендотоксину або *ендотоксином БСП* і його активність виражена в Міжнародних Одиницях ендотоксину.

▼ **ПРИМІТКА:** Одна Міжнародна Одиниця (МО) ендотоксину відповідає одній Ендотоксиновій Одиниці (Е.О.). ▲

■

**4. ВОДА ▼ДЛЯ БЕТ▲**

Визначення відсутності ендотоксину в цьому реактиві у випробуванні на пірогени на кроликах відхилено з практичних і теоретичних причин:

4.1. кролик не має чутливості, достатньої для того, щоб визначити ендотоксин у воді ▼для БЕТ▲, призначеній для проведення випробувань для зразків з дуже низькою граничною концентрацією ендотоксинів ;

4.2. внаслідок відносно низької точності температурної реакції у кроликів потрібно було б багато повторних випробувань;

4.3. терміни «пірогени» і «ендотоксини» позначають групи речовин, які не повністю співпадають одна з одною.

При описі випробування на бактеріальні ендотоксини показано, що для приготування води ▼для БЕТ▲ можуть бути використані методи, відмінні від потрійної перегонки. Із хорошими результатами було використано метод зворотного осмосу. Можна віддати перевагу дистилуванню води більше трьох разів. Який би метод не використовувався, одержаний реактив має бути вільний від визначуваних ендотоксинів.

**5. рН СУМІШІ**

Оптимальне гелеутворення суміші у випробуванні на бактеріальні ендотоксини спостерігається при ▼рН 6.0-8.0▲. Однак, додавання лізату до зразка може призвести до зниження рН.

**6. ВАЛІДАЦІЯ ЛІЗАТУ**

При приготуванні розчинів лізату важливо дотримуватись інструкції виробника.

Позитивні коефіцієнти розведення у гелетромбах методах А і В переводять у логарифми. Причина цього полягає в тому, що, якщо побудувати криву розподілу за частотою цих логарифмічних величин, вона звичайно наближається до кривої нормального розподілу набагато ближче ніж крива розподілу за частотою самих коефіцієнтів розведення; фактично вони настільки подібні, що допускається використання нормального розподілу за частотою як математичної моделі й обчислення меж, взятих за основу порівняння, за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента.

■

**7. ПОПЕРЕДНЄ ВИПРОБУВАННЯ НА ЗАВАЖАЮЧІ ФАКТОРИ**

Деякі лікарські засоби не можна піддавати випробуванню на наявність ендотоксинів безпосередньо, бо вони не змішуються з реактивами, не можуть бути доведені до ▼рН 6.0-8.0▲ або інгібують, або активують гелеутворення. Отже, потрібне проведення попереднього випробування для перевірки наявності заважаючих факторів. Якщо вони виявлені, необхідно продемонструвати, що процедура їхнього видалення є ефективною.

Мета попереднього випробування — перевірити нульову гіпотезу про те, що чутливість лізату в присутності випробовуваного зразка не відрізняється значимо від його чутливості у відсутності зразка. У методах А і В використовують простий критерій: нульова гіпотеза приймається, якщо чутливість лізату у присутності зразка становить, принаймні, 0.5 чутливості самого лізату і не більше як удвічі перевищує цю величину.

Класичним підходом було б обчислення середніх значень логарифма коефіцієнта розведення для чутливості лізату у присутності й у відсутності зразка й перевірка різниці між двома середніми значеннями за допомогою *t*-критерію Стьюдента.

Випробування на заважаючі фактори у гель-тромб методах А і В вимагає використання зразка лікарського засобу, в якому ендотоксини не виявлені. Це являє теоретичну проблему, якщо необхідно випробовувати зовсім новий лікарський засіб. Для кількісних методів С, D, E і F передбачений інший підхід.

### 8. УСУНЕННЯ ЗАВАЖАЮЧИХ ФАКТОРІВ

Способи усунення заважаючих факторів не мають призводити до підвищення або зниження кількості ендотоксину у випробовуваному зразку (наприклад, зниженні в результаті адсорбції). Для перевірки цього до випробовуваного зразка додають відому кількість ендотоксину і потім після усунення заважаючих факторів вимірюють кількість виявленого ендотоксину.

*Методи С і D.* Якщо властивості випробовуваного лікарського засобу виявляють заважаючу дію, яку не можна усунути класичними методами, можлива побудова стандартної кривої для аналогічного лікарського засобу, звільненого від ендотоксинів за допомогою належної обробки або розведення. Потім проводять випробування на ендотоксини у порівнянні з цією стандартною кривою.

Установлено, що в багатьох випадках підходимо методом є ультрафільтрація крізь асиметричні мембранні фільтри з триацетату целюлози. Фільтри мають відповідним чином пройти валідацію, оскільки іноді похідні целюлози ( $\beta$ -D-глюкани) можуть викликати помилково позитивні результати.

Установлено, що полісульфонові фільтри є непридатними і при їх використанні були одержані помилково позитивні результати.

### 9. МЕТА ПРОВЕДЕННЯ КОНТРОЛЬНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Метою контролю, що містить воду для БЕТ і стандартний препарат ендотоксину з концентрацією, що у два рази перевищує зазначену на етикетці чутливість лізату, є підтвердження активності лізату при проведенні випробування за передбачених для цього умов. Метою негативного контролю є підтвердження відсутності визначуваної концентрації ендотоксину у воді для БЕТ.

Позитивний контроль, що містить випробовуваний зразок у концентрації, використовуваний у випробуванні, призначений для того, щоб показати відсутність інгібуючих факторів за умов проведення випробування.

## 10. ОБЛІК І ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незначні кількості ендотоксинів у воді для БЕТ або в будь-якому іншому реактиві, або матеріалі, впливу якого піддається ЛАЛ-реактив при проведенні випробування, можуть не визначатися доти, доки вони не досягнуть межі чутливості лізату. Однак вони можуть підвищувати кількість ендотоксину в розчині, що містить випробовуваний зразок, до величини, що ледве перевищує межу чутливості, і викликати позитивну реакцію.

Ризик того, що це відбудеться, може бути знижений шляхом перевірки води для БЕТ і інших реактивів за допомогою найбільш чутливого з усіх наявних лізатів або принаймні більш чутливого за лізат, використовуваний при випробуванні зразка. Навіть у цьому разі ризик такого «помилково позитивного результату» не можна цілком виключити. Однак треба розуміти, яка щодо цього методика випробування є «безпечною щодо невдачі» на відміну від методики, яка допускає випробування, що дає помилково негативний результат, що може призвести до випуску недоброякісного лікарського засобу, небезпечного для здоров'я пацієнта.

### 11. ЗАМІНА ВИПРОБУВАННЯ НА ПИРОГЕНИ НА КРОЛИКАХ ВИПРОБУВАННЯМ НА БАКТЕРІАЛЬНІ ЕНДОТОКСИНИ

Окремі статті на лікарські засоби, призначені для парентерального застосування, що можуть містити токсичні кількості бактеріальних ендотоксинів, вимагають проведення або випробування на пирогени на кроликах, або випробування на бактеріальні ендотоксини.

Загальні рекомендації:

11.1. Окремі статті, що передбачають проведення випробування, можуть включати тільки одне випробування: або випробування на пирогени на кроликах, або випробування на бактеріальні ендотоксини.

11.2. При відсутності доказів навпаки випробування на бактеріальні ендотоксини є кращим за випробування на кроликах, оскільки вважається, що випробування на бактеріальні ендотоксини забезпечує рівноцінну або більшу безпеку для здоров'я пацієнта.

11.3. До включення випробування на бактеріальні ендотоксини в окрему статтю потрібно довести, що лікарський засіб, який розглядається, може бути підданий випробуванню на бактеріальні ендотоксини одним з методів, зазначених у розділі 2.6.14.

4.4. Необхідна відповідна інформація від виробників. Компанії мають представити усі валідаційні дані, які являють інтерес і які у них є для проведення випробу-

вання на бактеріальні ендотоксини у субстанціях та лікарських засобах. Такі дані включають деталі пробо- підготовки зразка і всі процедури, необхідні для усунення заважаючих факторів. Крім того мають бути подані всі наявні в розпорядженні дані про паралельні випробування на кроликах, які б гарантували, що заміна випробування на пірогени на кроликах випробуванням на бактеріальні ендотоксини є доцільною.

Додаткові вимоги зазначені у наступних розділах.

## 12. ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ВИПРОБУВАННЯ НА БАКТЕРІАЛЬНІ ЕНДОТОКСИНИ, НЕ ОПИСАНИХ У ДАНІЙ СТАТТІ

Якщо зазначене проведення випробування на бактеріальні ендотоксини і жоден із шести методів (від А до F), описаних у даній статті, не зазначений, для такого лікарського засобу вважається дійсним гель-тромб метод А (граничне випробування). Якщо зазначений один з інших методів (від В до F), тоді саме він є дійсним для даного лікарського засобу.

## 13. ВАЛІДАЦІЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ МЕТОДІВ

Заміна випробування на пірогени на кроликах випробуванням на бактеріальні ендотоксини або заміна існуючого методу випробування на бактеріальні ендотоксини іншим методом має розглядатися як використання альтернативного методу при заміні фармакопейного випробування, як описано в розділі 1. «Загальні зауваження»:

«Випробування та методики кількісного визначення, наведені у Фармакопеї, є офіційними методами, проте за узгодженням із компетентним уповноваженим органом можуть використовуватися й інші методики, за умови, що ці методики дають результати, які відповідають фармакопейним методам. У випадку сумнівів або розбіжностей вирішальною є фармакопейна методика».

Для валідації методу випробування на бактеріальні ендотоксини, відмінного від зазначеного в окремій статті, пропонуються наступні методичні рекомендації.

13.1. Методики, матеріали і реактиви, використовувані згідно даного методу, мають пройти валідацію, як описано для даного випробування.

13.2. Наявність заважаючих факторів (і якщо необхідно, спосіб їх усунення) треба випробувати на зразках, відібраних принаймні з трьох виробничих серій. Треба мати на увазі, що для хромогенних методів D і E потрібні реактиви, які не застосовуються для методів А, В, С та F, і, отже, відповідність методів А, В, С та F вимогам щодо заважаючих факторів не можна екстраполювати на метод D або метод E без додаткового випробування. ▲

## 14. ВАЛІДАЦІЯ ВИПРОБУВАННЯ ДЛЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рекомендації, описані в п.п. ►13.1 і 13.2▲, треба застосовувати до всіх нових лікарських засобів, що призначені для парентерального застосування і таких, що підлягають випробуванню на наявність бактеріальних ендотоксинів відповідно до вимог Фармакопеї.

■

N

►Для твердих лікарських засобів рекомендується використовувати величину «Мінімально допустима концентрація» (МДК). МДК є мінімально допустимою концентрацією випробовуваного розчину, за якої можливе визначення граничного вмісту ендотоксинів. МДК визначають, використовуючи таку формулу:

$$\text{МДК} = \lambda / \text{ГВ}$$

де:

$\lambda$  — зазначена на етикетці чутливість лізату (МО/мл) у гель-тромб методі або точка з найменшим значенням на стандартній кривій у турбідиметричному або хромогенному методах.

ГВ — граничний вміст ендотоксинів для лікарського засобу, зазначений на одиницю маси (МО/мг);

Контейнери для фармацевтичного застосування, для яких в окремій статті передбачений контроль пірогенів, можна піддавати випробуванню на пірогени на кроликах або випробуванню на бактеріальні ендотоксини. ▲

## 2.8. МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ

## 2.8.1. ЗОЛА, НЕ РОЗЧИННА В ХЛОРИСТОВОДНЕВІЙ КИСЛОТІ

Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті, являє собою залишок, одержаний після обробки сульфатної або загальної золи хлористоводневою кислотою, у перерахунку на 100 г лікарського засобу.

До залишку в тиглі, одержаного після визначення сульфатної або загальної золи, додають 15 мл *води Р* і 10 мл *кислоти хлористоводневої Р*, суміш накривають годинниковим склом, обережно кип'ячать протягом 10 хв на водяній бані та залишають до охолодження. Суміш фільтрують крізь беззолний фільтр, залишок на фільтрі промивають гарячою *водою Р* до нейтральної реакції фільтрату, висушують, спалюють при слабкому червоному жару, охолоджують в ексикаторі та зважують. Прожарювання повторюють, доки розходження у вазі тигля із залишком між двома послідовними зважуваннями не буде менше 1 мг.

## 2.8.3. ПРОДИХИ ТА ПРОДИХОВИЙ ІНДЕКС

## ПРОДИХИ

У залежності від форми та розташування оточуючих клітин розрізняють кілька типів продихового апарату (див. Рис. 2.8.3.-1):

(1) *аномоцитний* (невизначено-комірковий тип): продох, оточений невизначеною кількістю клітин, що ніяк не відрізняються від інших клітин епідерми;

(2) *анізоцитний* (різнокомірковий) тип: продох звичайно оточений трьома навколопродиховими клітинами, одна з яких помітно менша інших;

(3) *діацитний* (поперечно - комірковий) тип: продох оточений двома навколопродиховими клітинами, спільна стінка яких розташована під прямим кутом до продихової щілини;

(4) *парацитний* (паралельно - комірковий) тип: із кожного боку продишу розташовані паралельно до його подовжньої осі або продихової щілини одна або більше навколопродихових клітин.

## ПРОДИХОВИЙ ІНДЕКС

$$\text{Продиховий індекс} = \frac{100 \times S}{E + S}$$

S — кількість продихів на дану площу поверхні листа,

E — кількість клітин епідерми (включаючи трихоми) на таку ж площу поверхні листа.

Для кожного зразку, що випробовується листя проводять не менше як 10 визначень і розраховують середнє значення.

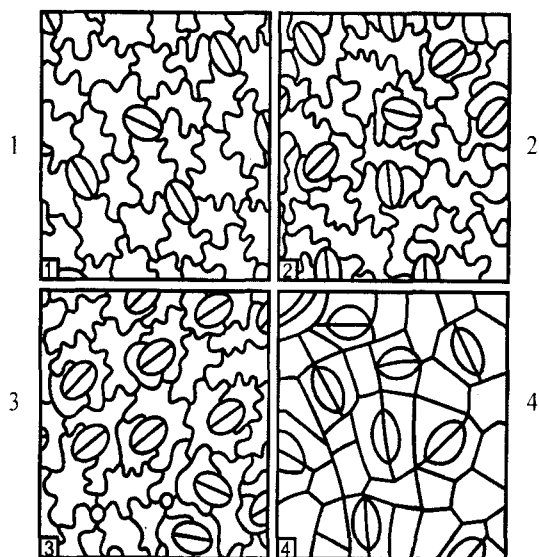


Рисунок 2.8.3.-1

N

У дводольних рослин розрізняють чотири основних типи продихового апарату, характеристики яких приведені вище.

В однодольних рослин розрізняють п'ять типів продихового апарату:

(1) *анеперигенний* тип: продихи не мають типових продихових клітин;

(2) *біперигенний* тип: продихи оточені двома продиховими клітинами, розташованими латерально відносно замикаючих;

(3) *тетраперигенний* тип: продихи оточені чотирма навколопродиховими клітинами: із них дві клітини розташовані латерально, а дві інші — полярно, або всі клітини латеральні, по дві з кожного боку;

(4) *гексаперигенний тип*: продихи мають шість навколопродихових клітин, із них дві полярні, чотири латеральні;

(5) *мультиперигенний тип*: кількість навколопродихових клітин більше шести; вони розташовані навколо продишу кільцем або без визначеного порядку.

Для листя деяких рослин характерна наявність водяних продихів (гідатоди), що відзначаються великим розміром і розташовані звичайно на верхівці листку або зубчику листової пластинки.

## 2.8.4. ПОКАЗНИК НАБУХАННЯ

Показник набухання являє собою об'єм, у мілілітрах, що займає 1 г випробовуваного зразка після його набухання у водному середовищі протягом 4 год, з урахуванням клейкого слизу.

1.0 г лікарського засобу, у вихідному вигляді або здрібненого відповідно до зазначень в окремій статті, поміщають у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл, висотою  $(125 \pm 5)$  мм, із ціною позначки 0.5 мл, споряджений притертою пробкою. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, випробовуваний зразок змочують 1.0 мл 96 % спирту *P*, додають 25 мл води *P* і закривають циліндр. Циліндр енергійно струшують через кожні 10 хв протягом 1 год, потім залишають на 3 год. Через 90 хв після початку випробування шляхом обертання циліндра навколо вертикальної осі вивільняють основний об'єм рідини, утримуваній шаром випробовуваного зразка, та частки лікарського засобу, що знаходяться на поверхні рідини.

Через 4 год після початку випробування вимірюють об'єм, що займає випробовуваний зразок з урахуванням клейкого слизу.

Паралельно виконують три випробування.

Показник набухання розраховують як середнє значення результатів трьох випробувань.

### 2.8.5. ВОДА В ЕФІРНИХ ОЛІЯХ

10 крапель ефірної олії змішують з 1 мл вуглецю дисульфиду *P*.

При стоянні розчин має залишатися прозорим.

### 2.8.6. СТОРОННІ ЕФІРИ В ЕФІРНИХ ОЛІЯХ

Суміш 1 мл ефірної олії з 3.0 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л калію гідроксиду *P* у 96 % спирті *P* нагрівають на водяній бані протягом 2 хв. Не повинно спостерігатися утворення кристалів протягом 30 хв, навіть після охолодження.

### 2.8.7. ЖИРНІ ОЛІЇ Й ОСМОЛЕНІ ЕФІРНІ ОЛІЇ В ЕФІРНИХ ОЛІЯХ

1 краплю ефірної олії капають на фільтрувальний папір. Крапля має цілком випаруватися протягом 24 год, не залишаючи ніяких маслянистих плям, або плям, що просвічуються.

### 2.8.8. ЗАПАХ ТА СМАК ЕФІРНИХ ОЛІЙ

Суміш 3 крапель ефірної олії і 5 мл 90 % (об/об) спирту *P* перемішують з 10 г розтертої у порошок сахарози *P*. Запах і смак одержаної суміші мають бути аналогічними запаху та смаку рослини або частин рослини, із якої була одержана ефірна олія.

### 2.8.9. ЗАЛИШОК ПІСЛЯ ВИПАРЮВАННЯ ЕФІРНИХ ОЛІЙ

Залишок після випарювання ефірної олії являє собою виражену у відсотках частку маси ефірної олії, що залишилася після її випарювання на водяній бані в умовах, зазначених нижче.

Обладнання (див. Рис. 2.8.9.-1):

- водяна баня із кришкою, яка має отвори діаметром 70 мм;
- випарна чашка з термостійкого скла, інертного до вмісту;
- ексикатор.

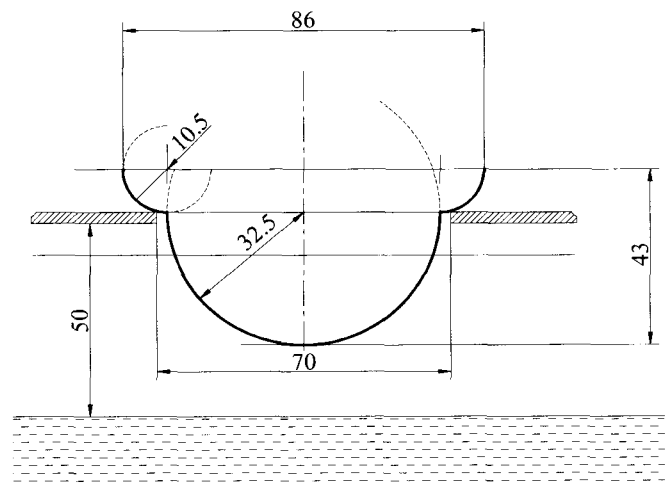


Рисунок 2.8.9.-1

Розміри зазначені у міліметрах

**Методика.** Випарну чашку нагрівають на водяній бані протягом 1 год, охолоджують в ексикаторі та зважують. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, у випарній чашці зважують 5.00 г ефірної олії. Випарну чашку з олією нагрівають на сильнокиплячій водяній бані при відсутності витяжної вентиляції протягом зазначеного часу, охолоджують в ексикаторі та зважують. Протягом випробування підтримують рівень води в бані приблизно на 50 мм нижче рівня кришки.

### 2.8.10. РОЗЧИННІСТЬ ЕФІРНИХ ОЛІЙ У СПИРТІ

1.0 мл ефірної олії поміщають у скляний циліндр місткістю 25 мл або 30 мл із притертою пробкою. Циліндр поміщають у термостат, що підтримує температуру  $(20 \pm 2)$  °С. Використовуючи бюретку місткістю не менше 20 мл, додають спирт у концентрації, зазначеній в окремій статті, порціями по 0.1 мл до повного розчинення ефірної олії. Потім, часто і енергійно струшуючи, продовжують додавати спирт порціями по 0.5 мл, поки не додадуть усього 20 мл. Позначають об'єм спирту, доданий до моменту одержання прозорого розчину. Якщо розчин стає каламутним або з'являється опалесценція раніше, ніж було додано 20 мл спирту, позначають об'єм спирту, доданий до моменту появи каламуті або опалесценції і, якщо можливо,

об'єм, доданий до моменту зникнення каламуті або опалесценції.

Якщо не вдається одержати прозорий розчин при додаванні 20 мл спирту зазначеної в окремій статті концентрації, повторюють випробування, використовуючи спирт більш високої концентрації.

Для ефірної олії зазначають: «розчинна в  $n$  або більше мл спирту зазначеної концентрації  $t$ », якщо прозорий в  $n$  мл спирту розчин залишається прозорим у порівнянні з нерозведеною олією після подальшого додавання спирту такої самої концентрації до загального об'єму спирту 20 мл.

Для ефірної олії зазначають: «розчинна в  $n$  мл спирту даної концентрації  $t$  і стає каламутною при подальшому розведенні», якщо прозорий в  $n$  мл спирту розчин стає каламутним в  $n_1$  мл спирту ( $n_1$  менше 20) і залишається таким самим після подальшого поступового додавання спирту такої самої концентрації, до загального об'єму спирту 20 мл.

Для ефірної олії зазначають: «розчинна в  $n$  мл спирту даної концентрації  $t$  з появою каламуті при об'ємі доданого спирту між  $n_1$  мл і  $n_2$  мл», якщо прозорий в  $n$  мл спирту розчин стає каламутним в  $n_1$  мл спирту ( $n_1$  менше 20) і залишається таким самим після подальшого поступового додавання спирту такої самої концентрації до загального об'єму спирту  $n_2$  мл, після чого стає прозорим ( $n_2$  менше 20).

Для ефірної олії зазначають: «розчинна з опалесценцією», якщо спиртовий розчин має блакитнуватий відтінок, подібний до відтінку опалесцентного еталона, приготованого безпосередньо перед використанням таким чином: 0.5 мл розчину срібла нітрату  $P_2$  змішують із 0.05 мл кислоти азотної  $P$ , додають 50 мл розчину 12 мг/л натрію хлориду  $P$ , перемішують і залишають у захищеному від світла місці протягом 5 хв.

### 2.8.11. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ 1,8-ЦИНЕОЛУ В ЕФІРНИХ ОЛІЯХ

3.00 г олії, зневоженої безпосередньо перед випробуванням з використанням натрію сульфату безводного  $P$ , зважують у суху пробірку для випробування і додають 2.10 г розплавленого крезолу  $P$ . Поміщають пробірку у прилад для визначення температури тверднення (2.2.18) і залишають для охолодження, безупинно перемішуючи. При кристалізації суміші відбувається невелике підвищення температури. Відзначають найбільш високу температуру ( $t_1$ ). Переплавляють суміш на водяній бані при температурі, що не перевищує значення  $t_1$  більше, ніж на 5 °С, і поміщають пробірку у прилад, що підтримує температуру на 5 °С нижче значення  $t_1$ . Коли суміш починає кристалізуватися або температура суміші знизиться на 3 °С нижче значення  $t_1$ , суміш починають безупинно перемішувати. Відзначають найбільш високу температуру, при якій суміш закристалізувалася ( $t_2$ ). Повторюють операцію,

поки 2 найвищих значення, одержаних для  $t_2$ , будуть відрізнятися не більше, ніж на 0.2 °С. Якщо відбулося переохолодження, викликають кристалізацію, додаючи невеликий кристал комплексу, що складається з 3.00 г цинеолу  $P$  і 2.10 г розплавленого крезолу  $P$ . Якщо значення  $t_2$  нижче 27.4 °С, повторюють визначення після додавання 5.10 г кристалічного комплексу.

Вміст цинеолу, що відповідає найбільш високій зареєстрованій температурі ( $t_2$ ), зазначено в Табл. 2.8.11.-1. У разі додавання 5.10 г кристалічного комплексу обчислюють вміст цинеолу у відсотках ( $m/m$ ) за формулою:

$$2(A - 50),$$

де:

$A$  — число, зазначене в Табл. 2.8.11-1.

Якщо необхідно, вміст цинеолу, що відповідає найбільш високій зареєстрованій температурі ( $t_2$ ), визначають інтерполяцією.

Таблиця 2.8.11.-1

$t_2$ °C	Вміст цинеолу, % м/м	$t_2$ °C	Вміст цинеолу, % м/м	$t_2$ °C	Вміст цинеолу, % м/м	$t_2$ °C	Вміст цинеолу, % м/м
24	45.5	32	56.0	40	67.0	48	82.0
25	47.0	33	57.0	41	68.5	49	84.0
26	48.5	34	58.5	42	70.0	50	86.0
27	49.5	35	60.0	43	72.5	51	88.5
28	50.5	36	61.0	44	74.0	52	91.0
29	52.0	37	62.5	45	76.0	53	93.5
30	53.5	38	63.5	46	78.0	54	96.0
31	54.5	39	65.0	47	80.0	55	99.0

N

Допускається використання інших валидованих методик.

### 2.8.14. ВИЗНАЧЕННЯ ТАНІНІВ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Проведення операцій екстрагування та розведення здійснюють у захищеному від світла місці.

При випробуванні лікарського засобу рослинного походження або сухого екстракту зазначену кількість лікарського засобу, здрібненого на порошок (180), або екстракту поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають 150 мл води  $P$ . Нагрівають протягом 30 хв на водяній бані, охолоджують під проточною водою та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскують водою  $P$ , промивні води переносять в мірну колбу і доводять об'єм розчину водою  $P$  до 250.0 мл. Дають осаді осісти та рідину фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидають перші 50 мл фільтрату.

При випробуванні рідкого екстракту або настойки доводять зазначену кількість рідкого екстракту або

настойки водою *P* до об'єму 250.0 мл. Суміш фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидають перші 50 мл фільтрату.

**Сума поліфенолів.** 5.0 мл фільтрату доводять водою *P* до 25.0 мл. Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву *P* і 10.0 мл води *P* доводять розчином 290 г/л натрію карбонату *P* до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм ( $A_1$ ), використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

**Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком.** До 10 мл фільтрату додають 0.10 г ФСЗ шкірного порошку і енергійно струшують протягом 60 хв. Суміш фільтрують і доводять 5.0 мл фільтрату водою *P* до об'єму 25.0 мл.

Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву *P* і 10.0 мл води *P* доводять розчином 290 г/л натрію карбонату *P* до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм ( $A_2$ ), використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

**Стандартний розчин.** Безпосередньо перед випробуванням 50.0 мг пірогалолу *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву *P* і 10.0 мл води *P* доводять розчином 290 г/л натрію карбонату *P* до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм ( $A_3$ ), використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{62.5(A_1 - A_2)m_2}{A_3 \times m_1},$$

де:

$m_1$  — маса випробовуваного зразка, у грамах;

$m_2$  — маса пірогалолу, у грамах.

### 2.8.15. ПОКАЗНИК ГІРКОТИ

Показник гіркоти являє собою величину, зворотну розведенню суміші, рідини або екстракту, за якого ще відчувається гіркий смак.

Даний показник визначають шляхом порівняння з хініну гідрохлоридом, показник гіркоти якого дорівнює 200 000.

#### Визначення коефіцієнта кореляції

Рекомендується проводити смакову експертизу за участю як мінімум 6 осіб. Перед випробуванням експерт має прополоскати рот водою *P*.

Для корекції індивідуальних розходжень при визначенні гіркоти серед членів комісії необхідно визначити коефіцієнт кореляції для кожного експерта.

**Основний розчин.** 0.100 г хініну гідрохлориду *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують серію розведень, помістивши в першу пробірку 3.6 мл основного розчину і збільшуючи об'єм на 0.2 мл у кожній наступній пробірці до загального об'єму 5.8 мл. Об'єм розчину в кожній пробірці доводять водою *P* до 10.0 мл.

Розведення з найменшою концентрацією, за якої ще відчувається гіркий смак, визначають наступним чином. 10.0 мл розчину найменшої концентрації набирають у рот і перемішують з боку вбік над основою язика протягом 30 с. Якщо в розчині гіркота не визначається, розчин видаляють із порожнини рота й очікують протягом 1 хв. Рот прополіскують водою *P*. Через 10 хв випробовують наступне розведення в порядку збільшення концентрації.

Розраховують коефіцієнт кореляції  $k$  для кожного експерта за формулою:

$$k = \frac{n}{5.00},$$

де:

$n$  — кількість мілілітрів основного розчину в розведенні найменшої концентрації, у якому був визначений гіркий смак.

Експерти, що не відчувають гіркий смак при випробуванні розчину порівняння, приготовленого з 5.8 мл основного розчину, виключаються з комісії.

#### Приготування зразків

Якщо необхідно, зразок здрібнюють на порошок (710). До 1.0 г зразка додають 100 мл киплячої води *P* и нагрівають на водяній бані протягом 30 хв при постійному перемішуванні. Охолоджують, доводять водою *P* до об'єму 100 мл, енергійно струшують і фільтрують, відкидаючи перші 2 мл фільтрату. Отриманий фільтрат (С-1) має фактор розведення (ФР) — 100.

При випробуванні рідин 1 мл рідини доводять відповідним розчинником до 100 мл і позначають С-1.

#### Визначення показника гіркоти

Випробовувані розчини:

10.0 мл С-1 доводять водою *P* до 100 мл: С-2 (ФР = 1000)

10.0 мл С-2 доводять водою *P* до 100 мл: С-3 (ФР = 10 000)

20.0 мл С-3 доводять водою *P* до 100 мл: С-3А (ФР = 50 000)

10.0 мл С-3 доводять водою *P* до 100 мл: С-4 (ФР = 100 000)

## 2.8. Методи фармакогнозії

Починаючи з розведення С-4, кожен експерт визначає розведення, за якого ще відчувається гіркий смак. Цей розчин позначають як D. Для розчину D визначають фактор розведення (Y).

Починаючи з розчину D, готують розведення в такій послідовності:

Розчин D (мл)	1.2	1.5	2.0	3.0	6.0	8.0
Вода P (мл)	8.8	8.5	8.0	7.0	4.0	2.0

Визначають кількість мілілітрів (X) розчину D, які при доведенні водою P до об'єму 10.0 мл дають розчин, який ще має гіркий смак.

Показник гіркоти для кожного експерта обчислюють за формулою:

$$\left( \frac{Y \times k}{X \times 0.1} \right)$$

Показник гіркоти випробовуваного зразка розраховують як середнє значення показників гіркоти, визначених всіма членами комісії.



## 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.

З точки зору даного випробування, розпад не означає повне розчинення дозованої одиниці або навіть його активних компонентів. Вважають, що зразки розпалися повністю, якщо на сітці приладу, що використовують при випробуванні, немає залишків дозованої одиниці, крім фрагментів не розчинного покриття або оболонки капсул, або прилиплої до нижньої поверхні диска, якщо вони використані, або залишається м'яка маса, що не має відчутно твердого ядра. ▲

Якщо довжина таблеток та капсул не більше 18 мм, використовують обладнання А, для більших таблеток і капсул використовують обладнання В.

#### ▼ ТЕСТ А — ТАБЛЕТКИ ТА КАПСУЛИ НОРМАЛЬНИХ РОЗМІРІВ

**Обладнання.** Обладнання складається із кошика з сітчастим дном-підставкою (кошик), низької склянки місткістю 1 л, висотою  $(149 \pm 1)$  мм і внутрішнім діаметром  $(106 \pm 9)$  мм для рідини занурення, пристроєм із термостатом для підігрівання рідини до температури від  $35^\circ\text{C}$  до  $39^\circ\text{C}$  і пристроєм для підняття і опускання кошика в рідину для занурення з постійною частотою в межах 29-32 цикли за хвилину на відстань  $(55 \pm 2)$  мм. Об'єм рідини у посудині 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. Верхня частина кошика ніколи не має бути повністю занурена. Час ходу вгору має дорівнювати часу ходу вниз і зміна напрямку має відбуватися плавно без різких зворотних рухів. Кошик рухається вертикально вздовж своєї осі. Не має бути помітного горизонтального ходу або руху осі від вертикалі.

*Кошик із сітчастим дном-підставкою (кошик).* Складається із шести порожнистих, прозорих трубок завдовжки  $(77.5 \pm 2.5)$  мм із внутрішнім діаметром  $(21.85 \pm 1.25)$  мм і стінкою завтовшки  $(1.9 \pm 0.9)$  мм; трубки підтримуються у вертикальному положенні двома пластинами діаметром  $(90 \pm 2)$  мм і завтовшки  $(6.75 \pm 1.75)$  мм із шістьма отворами кожна з діаметром  $(24 \pm 2)$  мм. 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

$(0.615 \pm 0.045)$  мм, з розміром отворів  $(2.0 \pm 0.2)$  мм. Частини кошика збираються і жорстко утримуються трьома болтами, що проходять крізь дві пластини. Передбачені підхожі засоби витягання кошика з підіймаючого й опускаючого пристрою, використовуючи точку на його осі.

Конструкція кошика може змінюватися за умови подержання зазначених вище вимог для скляних трубок та дротяної сітки. Кошик зазначених розмірів показаний на Рис. 2.9.1.-1.

*Диски.* Диски використовують лише, якщо дозволено або зазначено у відповідних загальних або окремих статтях. Кожна трубка забезпечена циліндричним диском діаметром  $(20.7 \pm 0.15)$  мм і завтовшки  $(9.5 \pm 0.15)$  мм. Вони виготовлені з підхожої прозорої пластмаси з відносною густиною від 1.18 до 1.20. У кожному диску просвердлені п'ять паралельних отворів діаметром  $(2 \pm 0.1)$  мм, розташованих між краями циліндра. Один із них розташований у центрі циліндричної осі диска, інші рівномірно по колу на відстані  $(6 \pm 0.2)$  мм від осей на уявних лініях, перпендикулярних до осей, і паралельним один одному. На бічній поверхні циліндра вирізані чотири однакові, трапецієподібне грані, майже перпендикулярні до краю циліндра. Трапецієподібна форма симетрична: її паралельні сторони співпадають із краями циліндра і паралельні до уявної осі, що з'єднує центри двох суміжних отворів, розташованих на відстані 6 мм від циліндричної осі. Паралельна сторона трапеції на дні циліндра має довжину  $(1.6 \pm 0.1)$  мм і її нижні краї лежать на глибині  $(1.6 \pm 0.1)$  мм від краю циліндра. Паралельна сторона трапеції на верхівці циліндра завдовжки  $(9.4 \pm 0.2)$  мм, і її центр лежить на глибині  $(2.6 \pm 0.1)$  мм від краю циліндра. Вся площа диска гладка.

Диски поміщають у кожену трубку, якщо зазначено їх використання, і вмикають прилад, проводячи випробування, як зазначено в методиці. Диск зазначених розмірів показаний на Рис. 2.9.1.-1.

При використанні пристрою автоматичного визначення можливе застосування модифікованих дисків, якщо застосування дисків зазначене або дозволене. Такі диски мають витримувати вимоги щодо густини і розмірів, наведені вище.

**Методика.** У кожену з шести трубок кошика поміщають одну дозовану одиницю, якщо зазначено, поміщають диск. Вмикають прилад, використовуючи зазначену рідину, підтримуючи температуру рідини для занурення  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Після закінчення зазначеного часу підіймають кошик із рідини і досліджують стан дозованих одиниць:

- всі дозовані одиниці розпалися повністю;
- якщо 1 або 2 дозовані одиниці не розпалися, випробування повторюють на 12 додаткових дозованих одиницях. Вимоги випробування вважаються виконаними, якщо не менше 16 із 18 випробовуваних дозованих одиниць розпалися. ▲

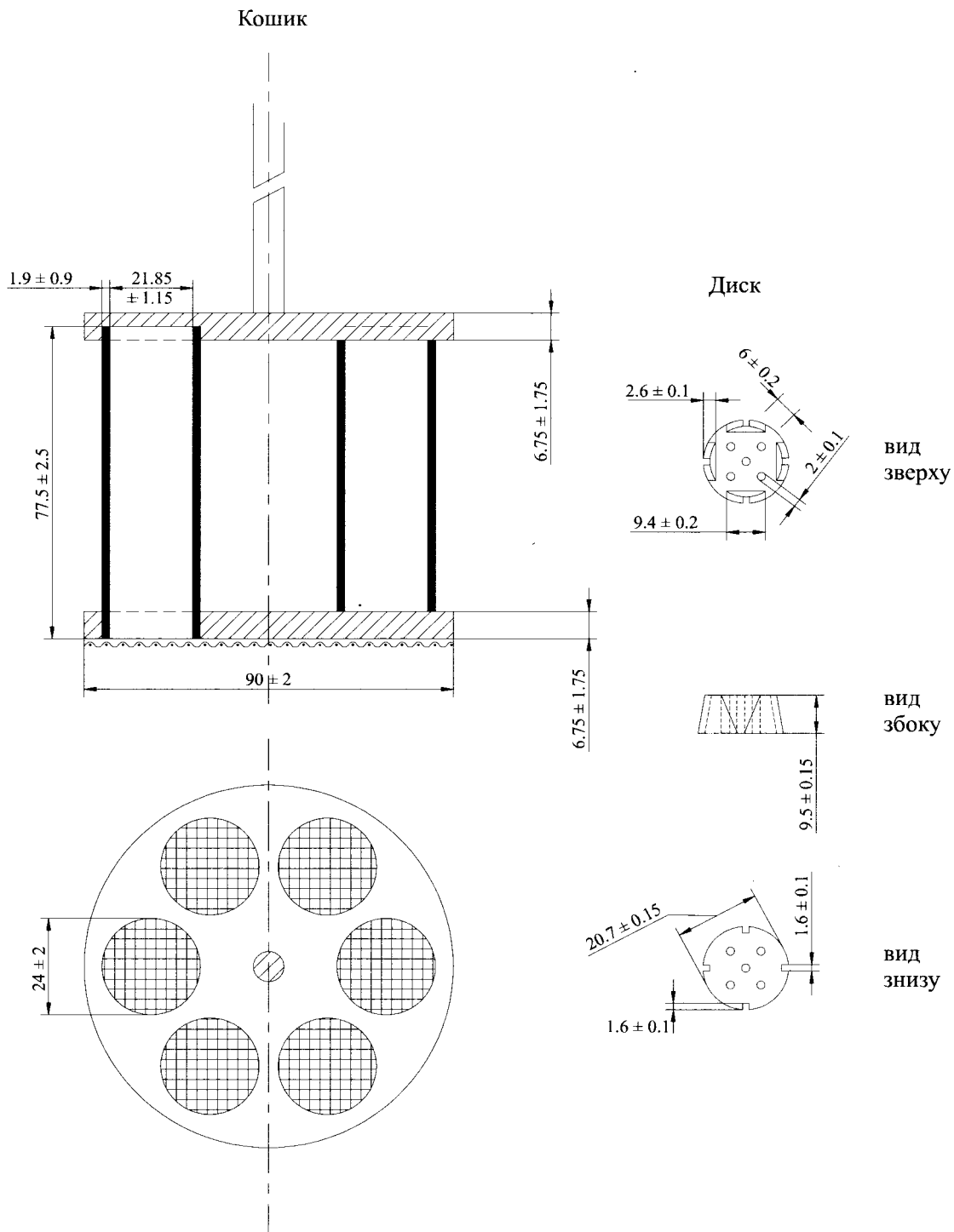


Рисунок 2.9.1.-1. Обладнання А  
Розміри зазначені в міліметрах

**ТЕСТ В — ТАБЛЕТКИ ТА КАПСУЛИ ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ**

**Обладнання.** Головна частина обладнання (див. Рис. 2.9.1.-2) складається з жорсткого кошика із сітчастим дном-підставкою (кошик), яка підтримує три циліндричні прозорі 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 ■. 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  $(4.2 \pm 0.1)$  мм від центра диска. Трубки втримуються 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

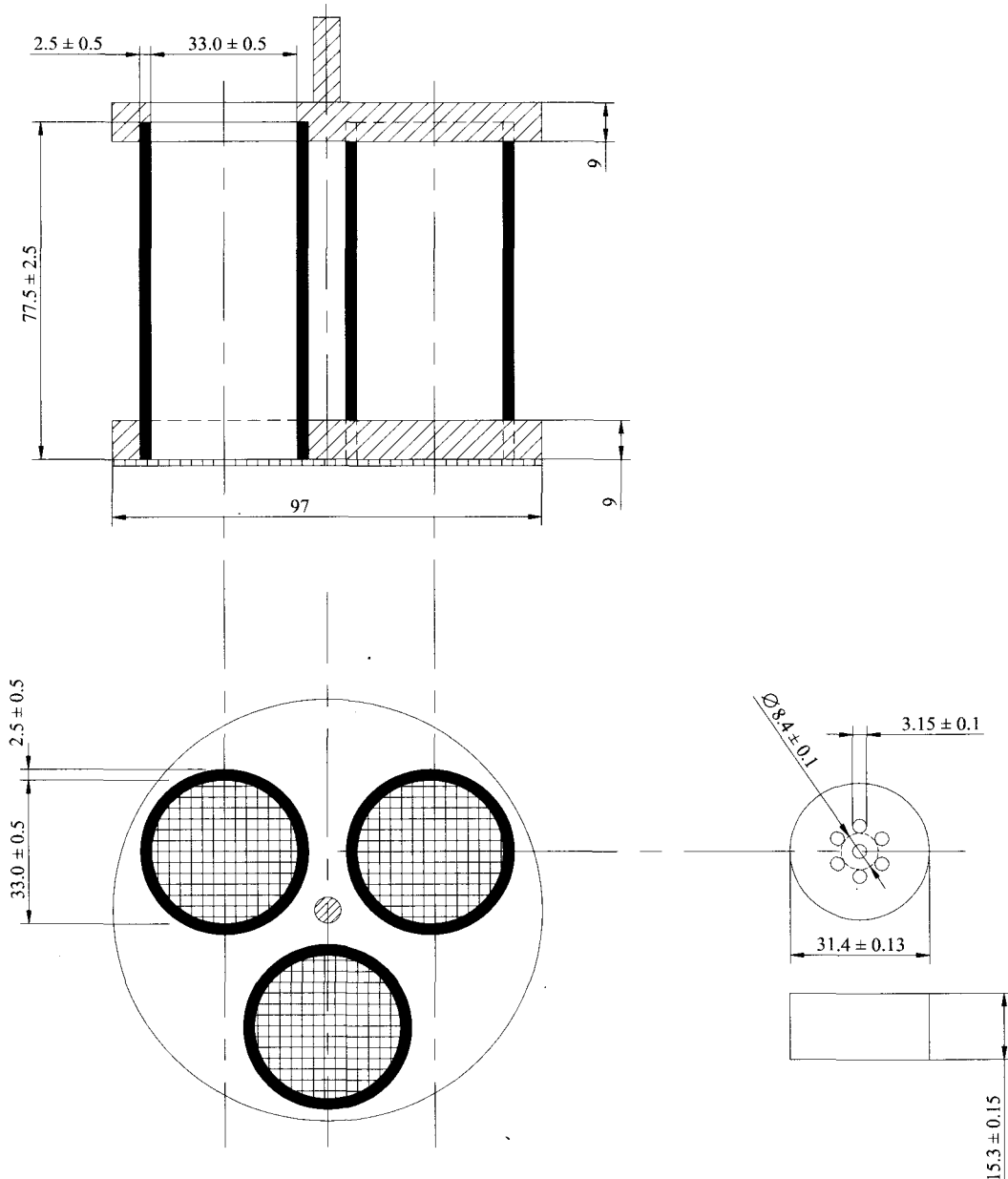


Рисунок 2.9.1.-2. Обладнання В  
Розміри зазначені в міліметрах

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  $(55 \pm 2)$  мм.

Кошик поміщають у рідину, зазначену у відповідних загальних та окремих статтях, у підходящій посудині, переважно в склянці 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 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 дрітної сітки.

**Методика.** Випробовують шість таблеток або капсул, використовуючи два паралельних кошика, або повторною процедурою. У кожному з трьох трубок поміщають одну таблетку або капсулу і, якщо вказано, 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 витримує випробування, якщо всі шість таблеток або капсул розпалися.

2.9.3. ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

Даний тест використовується для визначення відповідності розчинення твердих дозованих форм для орального застосування фармакопейним вимогам. У цій статті як дозовану одиницю слід розуміти 1 таблетку або 1 капсулу, або їх зазначену кількість.

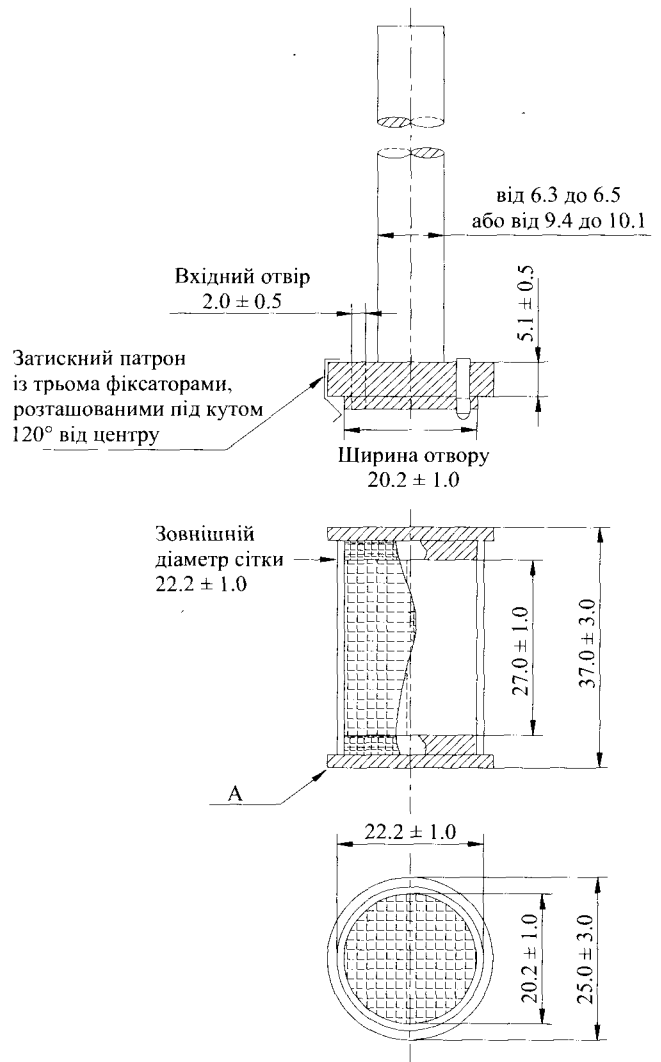
ОБЛАДНАННЯ

**Прилад 1 (прилад із кошиком).** Прилад складається із посудини зі скла або іншого інертного прозорого матеріалу<sup>(1)</sup>, що може закриватися; мотора; ведучого вала; циліндричного кошика (перемішувачий елемент). Посудину частково занурюють у підходячу водяну баню будь-якого підходячого розміру або нагрівають підходячим пристроєм, наприклад, нагрівальним кожухом. Водяна баня або нагрівачий пристрій дозволяють у ході випробування підтримувати температуру всередині посудини ( $37 \pm 0.5$ ) °C і підтримувати середовище розчинення в постійному плавному русі. Складові частини приладу, а також зовнішнє оточення, в якому він знаходиться, не мають спричиняти помітного руху, коливання або вібрацій, які виходять за межі плавного обертання перемішувачого елемента. Бажано використовувати прилад, що дозволяє в ході випробування спостерігати за випробовуваним препаратом і перемішувачим елементом. Посудина має бути циліндричною, із напівсферичним дном та номінальним об'ємом 1 л. Висота посудини має бути 160-210 мм, внутрішній діаметр 98-106 мм. Стінки посудини зверху повинні мати заломлену кромку (фланець). Можна використовувати підігнану кришку для сповільнення випаровування<sup>(2)</sup>. Вал має розташовуватися таким чином, щоб його вісь знаходилася на відстані не більше 2 мм від будь-якої точки вертикальної осі посудини і має обертатися плавно без значних коливань, здатних впливати на результати. Використовують пристрій із регулятором швидкості, що дозволяє вибирати швидкість обертання вала та підтримувати зазначену швидкість у межах ( $\pm 4$  %).

Вал і кошик перемішувачого елемента виготовлені з нержавіючої сталі (марки 316 або еквівалентної) за специфікацією, наведеною на Рис. 2.9.3.-1.

Може бути використаний кошик із золотим покриттям завтовшки близько 2.5 мкм (0.0001 дюйм). На початку кожного випробування у сухий кошик поміщають дозовану одиницю. Відстань між внутрішньою поверхнею дна посудини і дном кошика протягом випробування підтримується на рівні ( $25 \pm 2$ ) мм.

**Прилад 2 (прилад із лопаттю).** Використовують описану вище комплектацію Приладу 1, але як перемішувачий



1) Сітка зі зварним швом: сітка із дроту діаметром 0.25-0.31 мм із квадратними отворами зі стороною 0.36-0.44 мм. Після зварювання сітка може злегка змінитися.

2) Максимально допустимий зсув «А» має бути 1.0 мм, при обертанні за центральною віссю із закріпленням кошиком

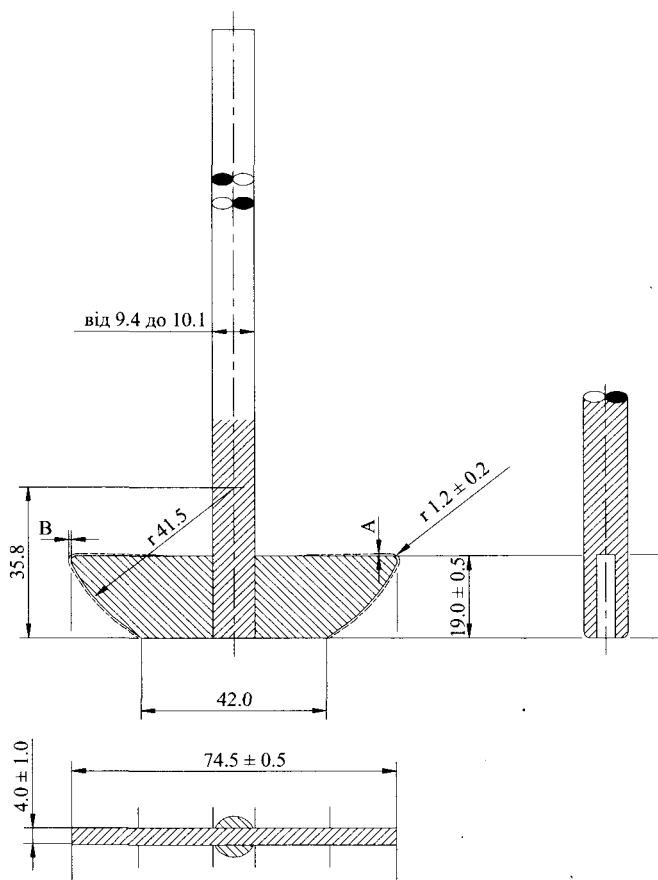
Рисунок 2.9.3.-1. Прилад 1. Перемішувачий елемент - кошик

Розміри зазначені в міліметрах

чий елемент встановлюють лопать, що складається із самої лопаті та вала. Вал має розташовуватися таким чином, щоб його вісь знаходилася на відстані не більше 2 мм від будь-якої точки вертикальної осі посудини та оберталася плавно без значних коливань, здатних вплинути на результати випробування. Центральна вертикальна лінія лопаті проходить через вісь вала так, щоб нижня частина лопаті знаходилася урівень із нижньою частиною вала. Лопать, відповідна специфікаціям, наведена на Рис. 2.9.3.-2. Відстань між нижньою частиною лопаті та внутрішньою поверхнею дна посудини у ході випробування підтримується на рівні ( $25 \pm 2$ ) мм. Лопать і вал, виготовлені з металу або підходячого інертного жорсткого матеріалу, мають складати

<sup>(1)</sup> Матеріали не мають адсорбувати, взаємодіяти або впливати на випробовуваний препарат.

<sup>(2)</sup> Якщо використовується кришка, вона повинна мати достатню кількість отворів, що дозволяють легко вставляти термометр і відбирати проби.



Розходження в розмірах А і В має складати не більше 0.5 мм, при обертанні за центральною віссю. Допуски мають бути ( $\pm 1.0$ ) мм, якщо немає інших зазначень.

Рисунок 2.9.3.-2. Прилад 2. Перемішувачий елемент - лопать

Розміри зазначені в міліметрах

єдине ціле. Може бути використаний відповідний пристрій, що складається із двох роз'ємних частин, який залишається щільно закріпленим у ході випробування. На лопать і вал може бути нанесене відповідне інертне покриття. Дозовану одиницю занурюють на дно посудини перед початком обертання лопаті. Для запобігання спливання до дозованої одиниці можна прикріпити маленький шматок інертного матеріалу, наприклад, декілька обертів дротяної спіралі. Альтернативний пристрій для занурення дозованої одиниці наведений на Рис. 2.9.3.-3. Можуть бути використані інші валідовані занурюючі пристрої.

**Прилад 3 (циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи).** Прилад складається з набору циліндричних плоскодонних скляних посудин; набору скляних циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи; інертних штуцерів (виготовлених із нержавіючої сталі типу 316 або іншого підходячого матеріалу) і сит, виготовлених із підходящих несорбуючих і неакційноздатних матеріалів, сконструйованих так, щоб закривати дно і верх циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи; мотора і системи приводу, що приводить у вертикальний поворотно-поступальний рух циліндри всередині посудин, і, при бажанні, переміщує циліндри, що здійснюють зворотно-поступальні рухи,

горизонтально в різних рядах посудин. Посудини частково занурені у піджою водяну баню зручного розміру, що дозволяє підтримувати температуру ( $37 \pm 0.5$ ) °С у ході випробування. Складові частини приладу, а також зовнішнє оточення, в якому він знаходиться, не мають спричинити помітного руху, коливання або вібрацій, які виходять за межі плавного зворотно-поступального руху циліндра. Використовується пристрій, що дозволяє вибирати швидкість зворотно-поступального руху та підтримувати вибрану швидкість у межах ( $\pm 5$  %). Бажано використовувати прилад, який дозволяє спостерігати за препаратом і циліндрами, що здійснюють зворотно-поступальні рухи. У ході випробування посудини закривають кришкою для запобігання випаровуванню. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, компоненти приладу відповідають розмірам, наведеним на Рис. 2.9.3.-4.

**Прилад 4 (проточна кювета).** Прилад складається із резервуара та насоса для середовища розчинення; проточної кювети; водяної бані, що підтримує температуру середовища розчинення ( $37 \pm 0.5$ ) °С. Використовують кювету розміром, зазначеним в окремій статті.

Насос прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету. Насос повинен мати діапазон зміни подачі від 240 мл/год до 960 мл/год зі стандартними швидкостями потоку 4 мл/хв, 8 мл/хв і 16 мл/хв. Він має забезпечувати незмінність потоку з точністю ( $\pm 5$  %) від номінальної швидкості потоку; профіль потоку має бути синусоїдальним із пульсацією ( $120 \pm 10$ ) пульсацій/хв. Може використовуватися також неппульсуючий потік.

Проточну кювету (див. Рис. 2.9.3.-5 і 2.9.3.-6) із прозорого інертного матеріалу встановлюють вертикально, із системою фільтрів, що запобігають попаданню нерозчинених часток із верхньої частини кювети; стандартний діаметр кювет становить 12 мм і 22.6 мм; нижній конус звичайно заповнений маленькими скляними кульками діаметром близько 1 мм, для захисту трубки входу рідини на вершині конуса розташована 1 кулька діаметром близько 5 мм; для спеціальних дозованих форм (див. Рис. 2.9.3.-5 і 2.9.3.-6) можлива установка тримача таблеток. Кювету занурюють у водяну баню та підтримують температуру ( $37 \pm 0.5$ ) °С.

У приладі використовують затискний механізм і 2 ущільнювачих кільця для фіксації кюветного пристрою. Модуль розчинення відділений від насоса для захисту від викликаних насосом вібрацій. Положення насоса не має бути вищим за рівень резервуарних флаконів. З'єднувальні трубки мають бути якомога коротшими. Використовують підходні інертні трубки, наприклад, із політетрафторетилену з внутрішнім діаметром 1.6 мм та інертні фланцеві з'єднання.

**Придатність приладів.** Визначення придатності приладу для проведення випробування розчинення має включати відповідність розмірам і допускам приладу, наведеним вище. Крім того, у ході використання слід

періодично перевіряти критичні параметри випробування, такі як об'єм і температура середовища розчинення, швидкість обертання (Прилади 1 і 2), швидкість занурення (Прилад 3) і швидкість потоку середовища (Прилад 4).

Періодично проводять визначення прийнятності характеристик обладнання для випробування на розчинення.

### МЕТОДИКА

#### Прилади 1 та 2

#### Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

**Методика.** Зазначений об'єм середовища розчинення ( $\pm 1\%$ ) поміщають у посудину зазначеного приладу. Збирають прилад, нагрівають середовище розчинення до температури ( $37 \pm 0.5$ ) °С і видаляють термометр. Випробування можна проводити і зі встановленим термометром, якщо показано, що результати еквівалентні результатам, одержаним у випробуваннях без термометра.

1 дозовану одиницю поміщають у прилад, уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні дозованої одиниці. Починають обертання перемішуючого елемента із зазначеною швидкістю. Відбір проб проводять у зазначений час або через зазначені інтервали часу з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошика, що обертається, або лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Якщо зазначено, що слід відбирати пробу декілька разів, витягнувши аліквоту для аналізу компенсують рівним об'ємом свіжого середовища розчинення,

підігрітого до температури 37 °С. Там, де можна показати, що в такій компенсації немає необхідності, при розрахунках вносять поправку на зміну об'єму середовища розчинення. У ході випробування посудину закривають і контролюють температуру середовища розчинення через відповідні проміжки часу. Аналіз проби проводять, використовуючи підходящий метод кількісного визначення<sup>(3)</sup>. Повторюють випробування із додатковими дозованими одиницями.

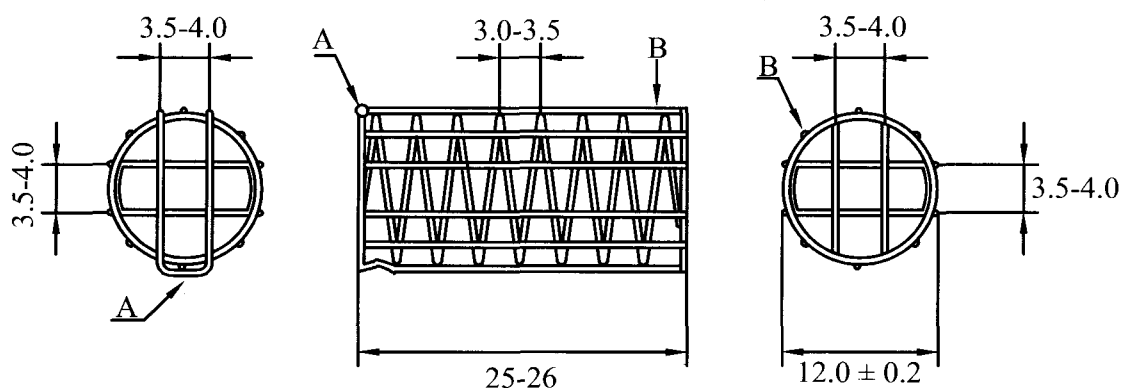
Якщо використовується обладнання з автоматичним відбором проб або з іншими модифікаціями, необхідно пересвідчитися, що результати, одержані на модифікованому приладі, еквівалентні результатам, одержаним на приладі, описаному в цьому розділі.

**Середовище розчинення.** Використовують підходяще середовище розчинення. Зазначений об'єм належить до вимірювань, що проводяться при температурі від 20 °С до 25 °С. Якщо середовище розчинення являє собою буферний розчин, рН середовища регулюють таким чином, щоб значення рН знаходилося в межах 0.05 одиниць від зазначеного рН. Розчинені гази можуть спричинити утворення бульбашок, здатних вплинути на результати випробування. Із цієї причини розчинені гази мають бути видалені перед випробуванням<sup>(4)</sup>.

**Час.** Якщо у специфікації наведено одне значення часу розчинення, випробування може бути завершено раніше, якщо виконана вимога про мінімальну кількість розчиненої речовини. Відбір проб слід проводити суворо у зазначений час із точністю ( $\pm 2\%$ ).

#### Тверді дозовані форми із пролонгованим вивільненням

**Методика.** Проводять так само, як і для дозованих форм із традиційним вивільненням.



A: стійкий до дії кислот дротяний затискач  
B: стійка до дії кислот дротяна основа

Рисунок 2.9.3.-3. Альтернативний пристрій для занурення  
Розміри зазначені в міліметрах

<sup>(3)</sup> Випробовувані проби фільтрують відразу після їх відбору, якщо не показано, що в цьому немає необхідності. Використовують інертний фільтр, який не адсорбує діючу речовину і не містить речовин, що екстрагуються і здатні вплинути на результати випробування.

<sup>(4)</sup> Метод дегазації такий: при обережному перемішуванні нагрівають середовище розчинення до температури 41 °С, відразу фільтрують під вакуумом, використовуючи фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, інтенсивно перемішуючи під вакуумом протягом близько 5 хв. Може бути використаний інший валідований метод дегазації.

*Середовище розчинення.* Те саме, що описане для дозованих форм із традиційним вивільненням.

*Час.* Точки випробування, звичайно 3, зазначають у годинах.

### Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

*Методика.* Використовують метод А або метод В.

#### Метод А

— *Кислотна стадія.* 750 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої поміщають у посудину і збирають прилад. Середовище розчинення нагрівають до температури  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ . 1 дозовану одиницю поміщають у прилад, закривають посудину та вмикають прилад із зазначеною швидкістю. Через 2 год проведення випробування в 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої витягують аліквоту рідини і відразу проводять випробування, як зазначено в Буферній стадії. Проводять аналіз аліквоти, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

— *Буферна стадія.* Протягом 5 хв завершують операції додавання буферного розчину та встановлення рН середовища. У посудину працюючого з встановленою швидкістю приладу додають 250 мл 0.20 М розчину натрію фосфату додекагідрату Р, підігрітого до температури  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ . Якщо необхідно, доводять рН розчину до  $(6.8 \pm 0.05)$  2 М розчином кислоти хлористоводневої або 2 М розчином натрію гідроксиду. Продовжують роботу приладу ще протягом 45 хв або протягом зазначеного часу. Наприкінці зазначеного часу відбирають аліквоту рідини та проводять аналіз, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

#### Метод В

— *Кислотна стадія.* 1000 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої поміщають у посудину і збирають прилад, нагрівають середовища розчинення до температури  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ . 1 дозовану одиницю поміщають у прилад, закривають посудину та вмикають прилад із зазначеною швидкістю. Через 2 год проведення випробування в 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої витягують аліквоту рідини і відразу проводять випробування, як зазначено в Буферній стадії. Проводять аналіз аліквоти, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

— *Буферна стадія.* Для цієї стадії методики використовують буферний розчин, заздалегідь підігрітий до температури  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ . Зливають кислоту із посудини і додають 1000 мл фосфатного буферного розчину рН 6.8, приготованого змішуванням 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0.20 М розчину натрію фосфату додекагідрату Р (3:1 об/об) і, якщо необхідно, доведенням величини рН до  $(6.8 \pm 0.05)$  2 М розчином кислоти хлористоводневої або 2 М розчином натрію гідроксиду. Це можна зробити також витяганням посудини з кислотою із приладу і заміною її іншою посудиною, що містить буферний роз-

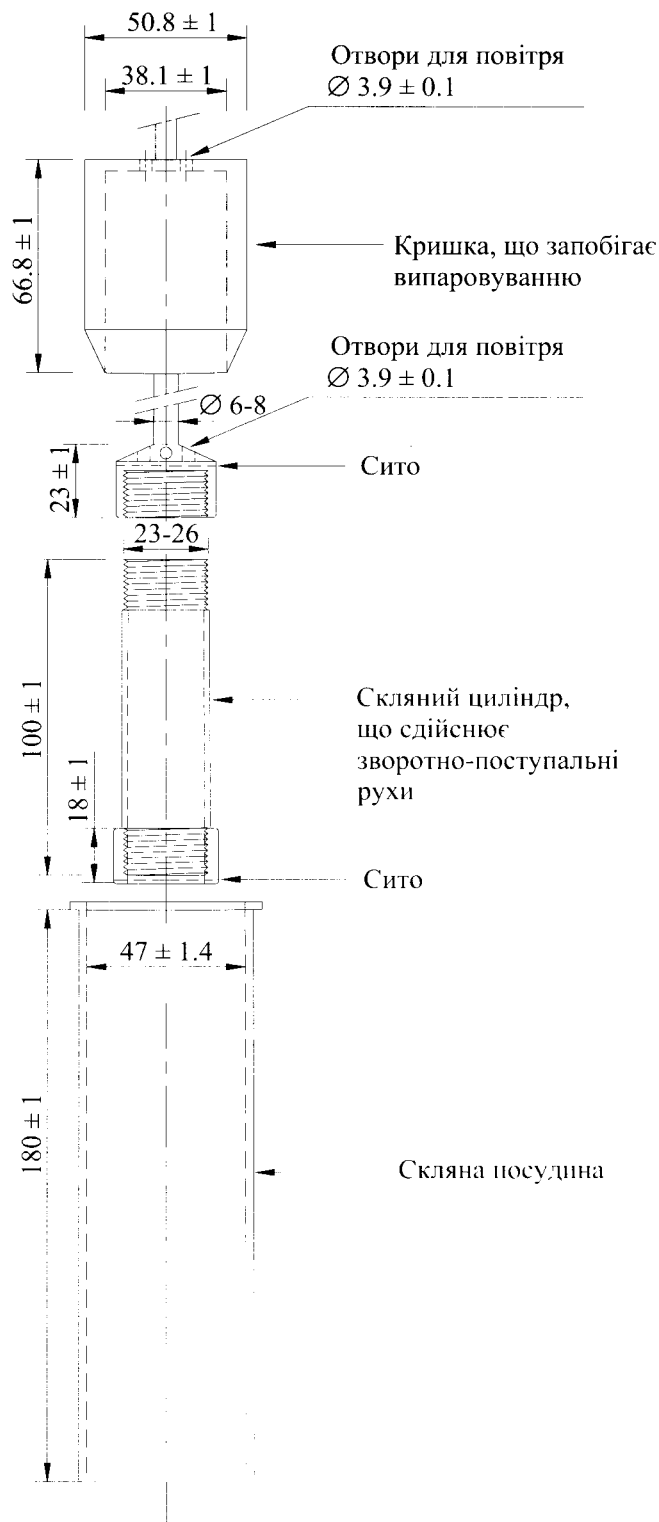


Рисунок 2.9.3.-4. Прилад 3, скляна посудина та циліндр, що здійснює зворотньо-поступальні рухи. Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

чин, і подальшим перенесенням дозованої одиниці в посудину з буферним розчином. Продовжують роботу приладу ще протягом 45 хв або протягом зазначеного часу. Наприкінці зазначеного часу відбирають аліквоту рідини та проводять аналіз, використовуючи відповідний метод кількісного визначення.

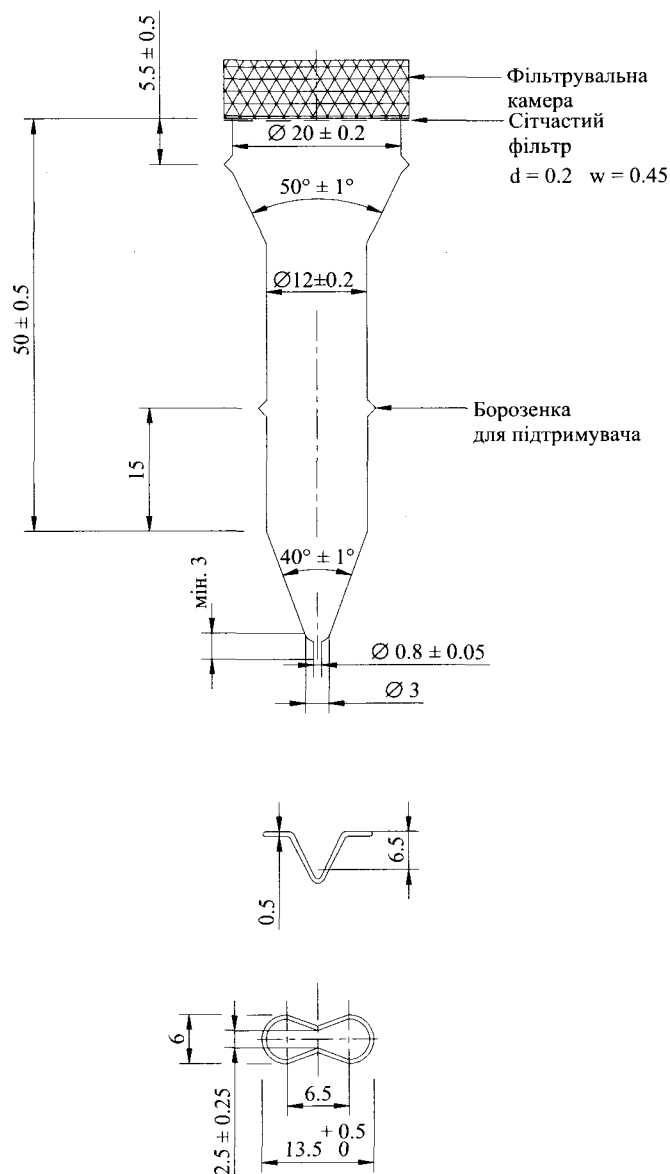
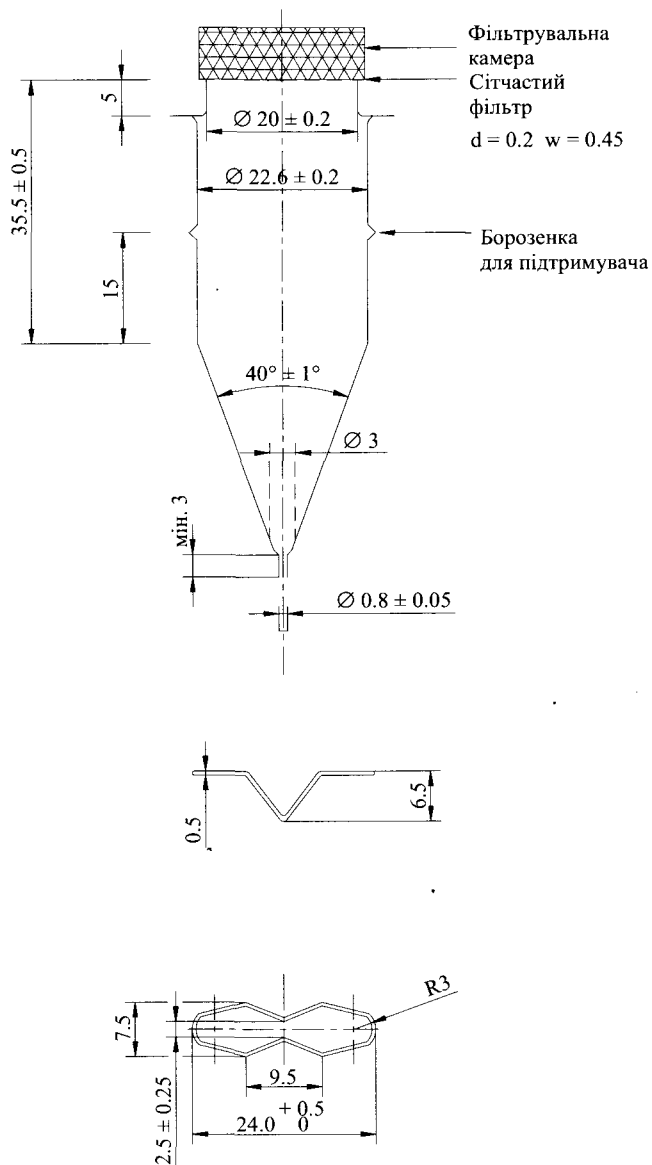


Рисунок 2.9.3.-5. Прилад 4, велика кювета для таблеток і капсул (зверху), підтримувач таблеток для великої кювети (знизу)

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

Час. Усі зазначення часу у випробуваннях мають витримуватися із точністю ( $\pm 2\%$ ), якщо немає інших зазначень в окремих статтях.

### ПРИЛАД 3

#### Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

**Методика.** Зазначений об'єм середовища розчинення ( $\pm 1\%$ ) поміщають у кожну посудину приладу, вмикують прилад, нагрівають середовище розчинення до температури ( $37 \pm 0.5$ ) °C і видаляють термометр. Поміщають по 1 дозованій одиниці в кожний циліндр, що здійснює зворотно-поступальні рухи, уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні дозованої одиниці. Відразу приводять у дію прилад, як зазначено. Під час висхідного і низхідного ходу циліндри проходять загальну відстань, що дорівнює 9.9-10.1 см.

Рисунок 2.9.3.-6. Прилад 4, маленька кювета для таблеток і капсул (зверху), підтримувач таблеток для маленької кювети (знизу)

Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

Протягом зазначеного інтервалу часу або в кожному із зазначених проміжків часу піднімають циліндри і відбирають порцію проби з області посередині між поверхнею середовища розчинення і дном кожної посудини. Аналіз проби проводять відповідним методом. Якщо необхідно, повторюють випробування із додатковими дозованими одиницями.

Витягнуту для аналізу аліквоту компенсують таким самим об'ємом свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури 37 °C. Там, де можна показати, що немає необхідності компенсувати середовище розчинення, при розрахунках вносять поправку на зміни об'єму середовища розчинення. У ході випробування посудину закривають кришкою, що запобігає випаровуванню, і контролюють температуру середовища у відповідний час.

**Середовище розчинення.** Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.



*Час.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

#### Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

*Методика.* Діють так само, як описано для дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 3.

*Середовище розчинення.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

*Час.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

#### Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

*Методика.* Діють так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням за методом В із приладами 1 і 2, використовуючи один ряд посудин для кислотної стадії та наступний ряд посудин для буферної стадії і використовуючи зазначений об'єм середовища (звичайно 300 мл).

*Час.* Діють так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

#### Прилад 4

#### Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

*Методика.* Поміщають скляні кульки у зазначену кювету. Зверху кульок або, якщо зазначено, на дротяний носій поміщають 1 дозовану одиницю. Збирають фільтруючу голівку та фіксують частини приладу за допомогою відповідних затискачів. Насосом крізь нижню частину кювети для одержання зазначеної швидкості потоку вимірної з точністю 5 %, прокачують середовище розчинення, підігріте до температури  $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ . Елюат збирають фракціями у зазначений час і аналізують проби відповідним методом. Випробування повторюють із додатковими дозованими одиницями.

*Середовище розчинення.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

*Час.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

#### Тверді дозовані форми із пролонгованим вивільненням

*Методика.* Діють так само, як описано для дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

*Середовище розчинення.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

*Час.* Діють так само, як описано для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням із використанням Приладу 4.

#### Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

*Методика.* Діють так само, як для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2, використовуючи зазначене середовище.

*Час.* Діють так само, як описано для дозованих форм із відстроченим вивільненням із використанням Приладів 1 і 2.

### ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

#### Тверді дозовані форми із традиційним вивільненням

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-1. Якщо одержані результати не відповідають рівням  $S_1$  або  $S_2$ , випробування продовжують до рівня  $S_3$ . Величина  $Q$  - це регламентований ступінь розчинення діючої речовини, виражений у відсотках від номінального вмісту; значення 5 %, 15 % і 25 %, наведені у Таблиці, розраховані у відсотках від номінального вмісту та мають ту саму розмірність, що і  $Q$ .

Таблиця 2.9.3.-1

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
$S_1$	6	Не менше $Q+5\%$ для кожної одиниці.
$S_2$	6	Середнє значення із 12 одиниць $(S_1+S_2)$ дорівнює або більше $Q$ , і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-15\%$ .
$S_3$	12	Середнє значення із 24 одиниць $(S_1+S_2+S_3)$ дорівнює або більше $Q$ , і не більше 2 одиниць мають ступінь розчинення менше $Q-15\%$ , і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-25\%$ .

#### Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-2. Якщо одержані результати не відповідають рівням  $L_1$  або  $L_2$ , випробування продовжують до рівня  $L_3$ . Межі ступеня розчинення діючої речовини виражають у відсотках від номінального вмісту. Межі охоплюють кожне значення  $Q_i$  - ступінь розчинення на зазначений момент часу. Там, де зазначено більше однієї межі,

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
$L_1$	6	Жодне індивідуальне значення не виходить за встановлені межі, і жодне індивідуальне значення не нижче межі, встановленої для моменту завершення випробування.
$L_2$	6	Середнє значення з 12 одиниць ( $L_1+L_2$ ) знаходиться в кожній встановленій межі і становить не менше величини, встановленої для моменту завершення випробування; жодне значення не має виходити за кожен встановлену межу більше як на 10 % від номінального вмісту; жодне значення не має бути нижчим за межу, встановлену для моменту завершення випробування, більше як на 10 % від номінального вмісту.
$L_3$	12	Середнє значення із 24 одиниць ( $L_1+L_2+L_3$ ) знаходиться у встановлених межах і становить не менше величини, встановленої для моменту завершення випробування; значення не більше 2 одиниць із 24 може виходити за кожен встановлену межу більше як на 10 % від номінального вмісту; значення ступеня розчинення не більше 2 одиниць із 24 може бути нижче величини, встановленої для моменту завершення випробування, більше ніж на 10 % від номінального вмісту; жодне значення не має виходити за кожен встановлену межу більше як на 20 % від номінального вмісту; жодне значення не має бути нижчим за значення, встановлене для моменту завершення випробування, більше як на 20 % від номінального вмісту.

критерії прийнятності відносять до кожної індивідуальної межі.

#### Тверді дозовані форми із відстроченим вивільненням

**Кислотна стадія.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує цю частину випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць, розрахований як відсотки від номінального вмісту, відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-3. Продовжують випробування до 3-го рівня, якщо не підтверджуються результати обох (кислотної і буферної) стадій на більш ранньому рівні.

Таблиця 2.9.3.-3

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
$A_1$	6	Жодне індивідуальне значення ступеня розчинення не перевищує 10 %.
$A_2$	6	Середнє значення ступеня розчинення із 12 одиниць ( $A_1+A_2$ ) не перевищує 10 %, і жодна індивідуальна одиниця не має ступінь розчинення вище 25 %.
$A_3$	12	Середнє значення ступеня розчинення із 24 одиниць ( $A_1+A_2+A_3$ ) не перевищує 10 %, і жодна індивідуальна одиниця не має ступінь розчинення вище 25 %.

**Буферна стадія.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, препарат витримує випробування, якщо ступінь розчинення діючої речовини з випробовуваних дозованих одиниць відповідає вимогам, наведеним у Табл. 2.9.3.-4. Продовжують випробування до 3-го рівня, якщо не підтверджуються результати обох (кислотної і буферної) стадій на більш ранньому рівні. Якщо немає інших зазначень, значення  $Q$ , наведене в Табл. 2.9.3.-4, становить 75 %. Величина  $Q$  - це регламенто-

вана загальна ступінь розчинення діючої речовини в обох (кислотній і буферній) стадіях, виражена у відсотках від номінального вмісту. Значення 5 %, 15 % і 25 %, наведені в Таблиці, розраховані від номінального вмісту і мають ту саму розмірність, що і  $Q$ .

Таблиця 2.9.3.-4

Рівень	Кількість випробовуваних дозованих одиниць	Критерії прийнятності ступеня розчинення
$B_1$	6	Не менше $Q+5$ % для кожної одиниці.
$B_2$	6	Середнє значення із 12 одиниць ( $B_1+B_2$ ) дорівнює або більше $Q$ , і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-15$ %.
$B_3$	12	Середнє значення із 24 одиниць ( $B_1+B_2+B_3$ ) дорівнює або більше $Q$ , не більше 2 одиниць менше $Q-15$ %, і немає жодної одиниці зі ступенем розчинення менше $Q-25$ %.

Даний розділ наведений як інформація

### Настанова з проведення тесту «Розчинення»

При визначенні ступеня розчинення діючої речовини/речовин твердих дозованих форм слід зазначати:

- використовуваний прилад; у разі використання приладу із проточною кюветою - тип проточної кювети;
- склад, об'єм і температуру середовища розчинення;
- швидкість обертання або потоку середовища розчинення;
- час, метод відбору: кількість випробовуваного зразка або умови безперервного контролю;
- метод кількісного визначення;

— критерії прийнятності.

Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик дозованої форми. Коли необхідне використання великої кількості середовища розчинення для забезпечення умов занурення або необхідно змінити рН, переважає застосування приладу з проточною кюветою.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ УМОВИ ПРОВЕДЕННЯ ВИПРОБУВАННЯ

Застосування приладів із кошиком, лопаттю або циліндрів, що здійснюють зворотно-поступальні рухи, звичайно засноване на принципі «умов занурення», тобто в таких умовах, коли вже розчинена випробовувана речовина не справляє істотного модифікуючого ефекту на швидкість розчинення залишку. Звичайно «умови занурення» передбачають наявність об'єму середовища розчинення не менш як у 3-10 разів більше за об'єм насичення.

Звичайно використовують водне середовище. Склад середовища вибирають на основі фізико-хімічних характеристик діючих і допоміжних речовин у діапазоні умов вірогідного застосування даної дозованої форми. Це особливо стосується рН та іонної сили середовища розчинення.

рН середовища розчинення звичайно встановлюють між 1 і 8. В обґрунтованих випадках можна використовувати більш високі значення рН. Для низьких значень рН у кислому діапазоні звичайно використовують 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Нижче наведені середовища розчинення, що рекомендуються.

Вода як середовище розчинення рекомендується тільки у тому разі, коли доведено, що зміни рН не впливають на характеристики розчинення.

В особливих випадках середовища розчинення можуть містити ферменти, поверхнево-активні речовини й інші неорганічні та органічні речовини. Для випробування препаратів, що містять важко розчинні у воді діючі речовини, може знадобитися модифікування середовища розчинення. У цьому разі рекомендується використовувати низькі концентрації поверхнево-активних речовин і уникати застосування органічних розчинників.

Розчинені в середовищі розчинення газу можуть впливати на результати випробування. Це особливо актуально для приладів із проточною кюветою, при використанні яких необхідна дегазація середовища розчинення для уникнення попадання бульбашок газу у проточну кювету. Підхожий метод дегазації такий: при обережному перемішуванні нагрівають середовище розчинення до температури 41 °С, відразу фільтру-

ють під вакуумом, використовуючи фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, продовжуючи інтенсивно перемішувати під вакуумом протягом близько 5 хв. Можуть бути використані інші методи дегазації.

При використанні приладів із кошиком або лопаттю об'єм середовища розчинення становить звичайно 500-1000 мл. Звичайно вибирають швидкість перемішування від 50 об/хв до 100 об/хв; швидкість не має перевищувати 150 об/хв.

Для приладів із проточною кюветою швидкість потоку рідини звичайно встановлюють від 4 мл/хв до 50 мл/хв.

### СЕРЕДОВИЩА РОЗЧИНЕННЯ, ЩО РЕКОМЕНДУЮТЬСЯ

Використовують такі середовища розчинення.

Таблиця 2.9.3.-5.

#### Приклади середовищ розчинення

рН	Середовище розчинення
1.0	HCl
1.2	NaCl, HCl
1.5	NaCl, HCl
4.5	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
5.5 і 5.8	Фосфатний або ацетатний буферний розчин
6.8	Фосфатний буферний розчин
7.2 і 7.5	Фосфатний буферний розчин

Склад і приготування цих середовищ наведений нижче.

#### Середовище з кислотою хлористоводневою

- 0.2 М розчин кислоти хлористоводневої,
- 0.2 М розчин натрію хлориду: 11.69 г *натрію хлориду Р* розчиняють у воді *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

Для приготування середовища з зазначеним значенням рН 250.0 мл 0.2 М розчину натрію хлориду поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають зазначений об'єм (див. Табл. 2.9.3.-6.) 0.2 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.

Середовище з кислотою хлористоводневою можна приготувати з використанням калію хлориду замість натрію хлориду.

#### Ацетатні буферні розчини

- 2 М розчин кислоти оцтової: 120.0 г *кислоти оцтової льодяної Р* доводять водою *Р* до об'єму 1000.0 мл.

Таблиця 2.9.3.-6.

#### Середовище з кислотою хлористоводневою

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

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

- Ацетатний буферний розчин рН 4.5: 2.99 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 14.0 мл 2 М розчину кислоти оцтової та доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.
- Ацетатний буферний розчин рН 5.5: 5.98 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 3.0 мл 2 М розчину кислоти оцтової та доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.
- Ацетатний буферний розчин рН 5.8: 6.23 г *натрію ацетату Р* розчиняють у воді *Р*, додають 2.1 мл 2 М розчину кислоти оцтової та доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.

### Фосфатні буферні розчини

Для приготування буферних розчинів із зазначеним значенням рН 250.0 мл 0.2 М розчину калію дигідрофосфату *Р* поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають зазначений об'єм (див. Табл. 2.9.3.-7.) 0.1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.

Таблиця 2.9.3.-7.

Фосфатні буферні розчини

рН	5.8	6.0	6.2	6.4	6.5	6.8
NaOH (мл)	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0	112.0
рН	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
NaOH (мл)	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

### Інші фосфатні буферні розчини

- Фосфатний буферний розчин рН 4.5: 13.61 г калію дигідрофосфату *Р* розчиняють у 750 мл води *Р*, якщо необхідно, встановлюють рН (2.2.3) за допомогою 0.1 М розчину натрію гідроксиду або 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.
- Фосфатний буферний розчин рН 5.5 *Р*.
- Фосфатний буферний розчин рН 6.8 *Р*1.
- Буферний розчин рН 7.2 *Р*.
- 0.33 М фосфатний буферний розчин рН 7.5 *Р*.

### Штучна кишкова рідина рН 6.8

Змішують 250.0 мл розчину, що містить 6.8 г калію дигідрофосфату *Р*, 77.0 мл 0.2 М натрію гідроксиду і 500 мл води *Р*. Додають 10.0 г порошку панкреатину *Р*, перемішують, якщо необхідно, встановлюють рН (2.2.3) і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл.

### Штучний шлунковий сік

2.0 г натрію хлориду *Р* і 3.2 г порошку пепсину *Р* розчиняють у воді *Р*. Додають 80 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл. Якщо необхідно, можна виключити порошок пепсину.

### Зростання рН

Для випробувань, що включають зростання рН, можна використати одну з нижче наведених послідовностей:

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

Для досягнення цих варіацій рН можна:

- замінювати один буферний розчин на інший (повна заміна);
- щоразу зливати тільки половину середовища (метод половинної зміни) і замінити її буферним розчином із більшим значенням рН: вихідний розчин із рН 1.2 і другий розчин — фосфатний буферний розчин рН 7.5;
- до вихідного розчину рН 1.5 додають дозу суміші порошку, що містить *трис(гідроксиметил)амінометану Р* і *натрію ацетату безводного Р* для одержання рН 4.5, і другу дозу для одержання рН 7.2, як описано нижче:
  - розчин кислоти хлористоводневої рН 1.5: 2 г *натрію хлориду Р* розчиняють у воді *Р*, додають 31.6 мл *кислоти хлористоводневої Р* і доводять об'єм розчину водою *Р* до 1000.0 мл;
  - буферний розчин рН 4.5: Змішують 2.28 г *трис(гідроксиметил)амінометану Р* з 1.77 г *натрію ацетату безводного Р*. Одержану суміш розчиняють у розчині кислоти хлористоводневої рН 1.5, приготування якого наведене вище;
  - буферний розчин рН 7.2: Змішують 2.28 г *трис(гідроксиметил)амінометану Р* з 1.77 г *натрію ацетату безводного Р*. Одержану суміш розчиняють у буферному розчині рН 4.5, приготування якого наведене вище.

Для безперервної зміни рН може бути використана проточна кювета.

### КВАЛІФІКАЦІЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ

Виходячи із призначення методу випробування, якість конструкцій є важливим аспектом кваліфікації обладнання випробування на розчинення *in vitro*. Будь-яких впливів, таких як вібрація або небажані струшування внаслідок механічних дефектів, слід уникати.

Кваліфікація обладнання для тесту розчинення має враховувати розміри та допуски приладів. Періодично у ході використання приладів слід контролювати критичні параметри випробування, такі як температура і об'єм середовища розчинення, швидкість обертання або швидкість потоку рідини, відбір проб і методи.

Експлуатаційна якість обладнання для тесту розчинення має контролюватися випробуванням продуктів по-

рівняння, які чутливі до гідродинамічних умов. Такі випробування можуть проводитися періодично або постійно з метою порівняння результатів з іншими лабораторіями.

У ході випробування необхідно провести критичний огляд і спостереження. Це особливо важливо для пояснення результатів, що випадають.

Валідацію автоматизованих систем як відбору проб, так і аналітичної частини, або приготування середовища розчинення і проведення випробування слід проводити ретельно, точно, уникаючи забруднень через розведення, переноси, очищення і методик приготування зразків або розчинів.

#### СПЕЦИФІКАЦІЇ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ОРАЛЬНИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

Розчинення характеризують величиною  $Q$  (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту.

##### Дозовані форми із традиційним вивільненням

Якщо немає інших зазначень, значення  $Q$  становить 75 %. У більшості випадків, коли випробування проводять у належних умовах, 75 % діючої речовини розчиняється протягом 45 хв. Звичайно зазначають одну межу, що гарантує розчинення більшої частини діючої речовини протягом встановленого періоду часу.

Якщо обгрунтований більш тривалий час вивільнення, ніж той, що наведено вище, можуть бути зазначені 2 межі для кожного інтервалу часу.

##### Дозовані форми із пролонгованим вивільненням

Специфікація виробника на розчинення для дозованих форм із пролонгованим вивільненням звичайно передбачає наявність 3 або більше контрольних точок. Перша точка специфікації призначена запобігти непередбаченому швидкому вивільненню діючої речовини («скинення дози»). Тому встановлюється період випробування, звичайно відповідний розчиненню від 20 % до 30 % кількості діючої речовини. Друга точка специфікації визначає профіль розчинення і встановлюється приблизно за 50 % вивільнення. Кінцева точка специфікації призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80 % кількості діючої речовини.

##### Дозовані форми із відстроченим вивільненням

Вивільнення діючої речовини/речовин із дозованих форм із відстроченим вивільненням може відбуватися частково або повністю відповідно до розробленого складу при випробуванні в різних середовищах розчинення, наприклад, в умовах підвищення рН. Тому ха-

рактеристики розчинення слід визначати для кожного випадку.

Дозовані форми, нерозчинні у шлунковому соку, вимагають не менше 2 точок специфікації в послідовних випробуваннях і 2 різних специфікацій у паралельних випробуваннях. У послідовних випробуваннях 1 точку специфікації встановлюють через 1 год або 2 год у кислому середовищі, другу точку - при заздалегідь встановленому періоді часу випробування у відповідному буферному розчині (переважно при рН 6.8). Якщо немає інших зазначень, значення  $Q$  становить 75 %.

#### 2.9.4. ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ПЛАСТИРІВ

Дане випробування використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин трансдермальних пластирів.

##### 1. МЕТОД ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ НАБОРУ ДИСКІВ

**Обладнання.** Використовують лопать і посудину із приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих форм (2.9.3) із додаванням набору дисків із нержавіючої сталі (НДНС) у формі сітки з отвором 125 мкм (див. Рис. 2.9.4.-1).

НДНС утримує систему на дні посудини та призначений для мінімізації будь-якого мертвого об'єму між НДНС і дном посудини. НДНС утримує пластир рівно, поверхня вивільнення пластиру має бути паралельною нижній поверхні лопаті та максимально до неї набли-

Сітка з нержавіючої сталі з отвором 125 мкм

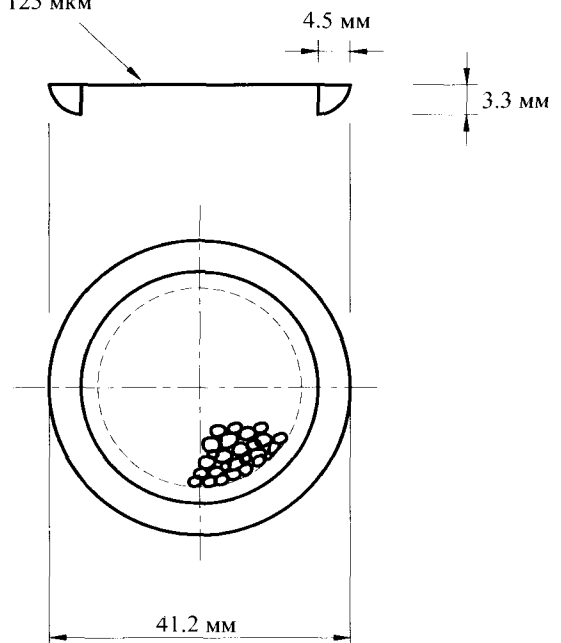


Рисунок 2.9.4.-1. Набір дисків

женою. Під час випробування підтримується відстань (25±2) мм між поверхнею НДНС і нижньою поверхнею лопаті (див. Рис. 2.9.4.-2). Підтримують температуру середовища (32±0.5) °С. Посудина може бути закрита для зменшення випаровування.

**Методика.** Зазначений об'єм середовища розчинення поміщають у посудину та доводять температуру середовища до зазначеної. Пластир прикладають до НДНС, пересвідчившись, що поверхня вивільнення пластиру максимально розрівнена. Пластир може бути прикріплений до НДНС зазначеним клеєм або смужкою двосторонньої стрічки. Попередньо клей або смужку досліджують на відсутність впливу на кількісне визначення або адсорбцію діючої речовини (речовин). Пластир притискають до змазаної клеєм сторони НДНС поверхнею вивільнення вгору. Прикріплений пластир не має перекривати краю НДНС. Для забезпечення цієї вимоги при проведенні випробування на розчинення, за умови гомогенності й однорідного розподілу лікарського засобу, на опорній поверхні пластиру відрізають відповідний точно вимірний шматок. Ця процедура також може бути використана для досягнення відповідних умов занурення. Це процедура не застосовна для пластирів мембранного типу. НДНС із рівно прикріпленим ізнизу пластиром поміщають у посудину поверхнею вивільнення догори. негайно обертають лопать зі швидкістю, наприклад, 100 об/хв. Через певний інтервал часу відбирають пробу з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини.

Проводять кількісне визначення кожної проби, якщо необхідно, компенсуючи відібраний об'єм рідини. Випробування повторюють, використовуючи додаткові одиниці лікарського засобу.

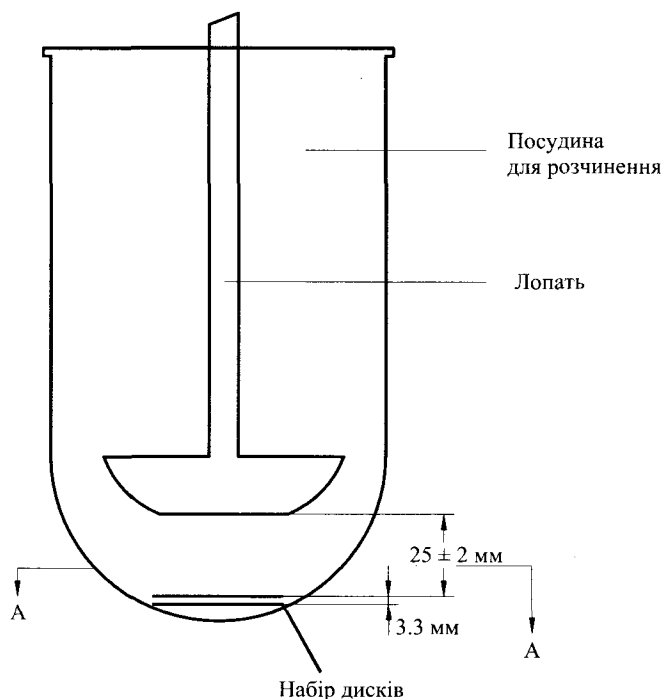


Рисунок 2.9.4.-2. Лопать і диск

## 2. МЕТОД ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМІРКИ

**Обладнання.** Використовують лопать і посудину із приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих лікарських форм (2.9.3) із додаванням комірки для екстракції (комірка) (див. Рис. 2.9.4.-3).

**Комірка** виготовлена з хімічно інертного матеріалу та складається зі штатива, кришки і, якщо необхідно, мембрани, поміщеної на пластир для його ізоляції від середовища, яке може модифікувати або несприятливо впливати на фізико-хімічні властивості пластиру (див. Рис. 2.9.4.-3).

**Штатив.** Центральна частина штатива утворює порожнину, призначену для утримання пластиру. Порожнина має глибину 2.6 мм і діаметр, що відповідає розміру випробовуваного пластиру. Можуть бути використані такі діаметри: 27 мм, 38 мм, 45 мм, 53 мм, відповідні об'ємам 1.48 мл, 2.94 мл, 4.13 мл, 5.52 мл.

**Кришка.** Кришка має центральний отвір із діаметром, вибраним відповідно до розміру випробовуваного пластиру. Таким чином, пластир суворо центровано, і його поверхня вивільнення обмежена. Можуть бути використані такі діаметри отвору: 20 мм, 32 мм, 40 мм, 50 мм, відповідні площам поверхні вивільнення 3.14 см<sup>2</sup>, 8.03 см<sup>2</sup>, 12.56 см<sup>2</sup>, 19.63 см<sup>2</sup>. Кришка утримується на місці гайками, укрученими в болти, що виступають зі штатива. Кришка ущільнена зі штативом гумовим кільцем, насадженим на резервуар.

**Екстракційна комірка.** Комірка утримує пластир рівно, поверхнею вивільнення догори паралельно до нижньої

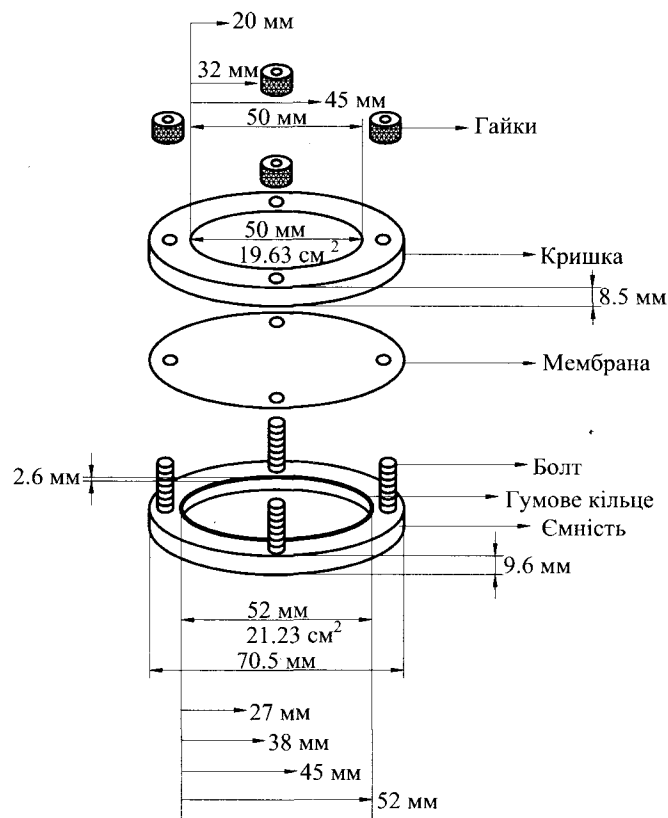


Рисунок 2.9.4.-3. Екстракційна комірка

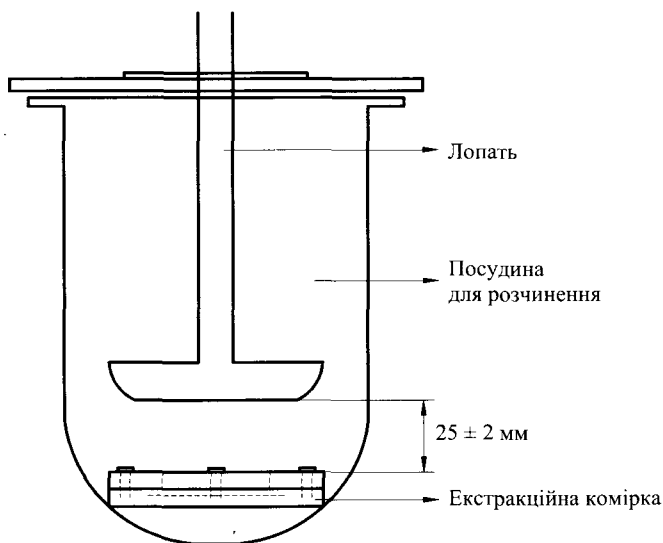


Рисунок 2.9.4.-4. Лопать над екстракційною коміркою

поверхні лопаті. Відстань між крилом лопаті та поверхнею пластиру становить  $(25 \pm 2)$  мм (див. Рис. 2.9.4.-4). Підтримують температуру середовища  $(32 \pm 0.5)$  °С. Посудина може бути закрита для зменшення випаровування.

**Методика.** Зазначений об'єм середовища розчинення помішають у посудину та доводять температуру середовища до зазначеної. Точно центрують пластир у комірці поверхнею вивільнення догори. Закривають комірку, якщо необхідно, наносячи гідрофобну речо-

вину (наприклад, вазелін) на плоскі поверхні для забезпечення герметичного закупорювання та підтримки пластиру на місці. Комірку рівно вставляють на дно посудини кришкою догори. негайно обертають лопать зі швидкістю, наприклад, 100 об/хв. Через певний інтервал часу відбирають пробу з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини.

Проводять кількісне визначення кожної проби, якщо необхідно, компенсуючи відібраний об'єм рідини. Випробування повторюють, використовуючи додаткові одиниці лікарського засобу.

### 3. МЕТОД ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ЦИЛІНДРА, ЩО ОБЕРТАЄТЬСЯ

**Обладнання.** Використовують лопать і посудину із приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих лікарських форм (2.9.3). Замінюють лопать і вертикальний вал циліндричним розмішувачем із нержавіючої сталі (циліндр) (див. Рис. 2.9.4.-5). Пластир помішають на циліндр спочатку кожного випробування. Відстань між внутрішнім краєм посудини і циліндра в ході випробування підтримується на рівні  $(25 \pm 2)$  мм. Підтримують температуру середовища  $(32 \pm 0.5)$  °С. Посудина може бути закрита для зменшення випаровування.

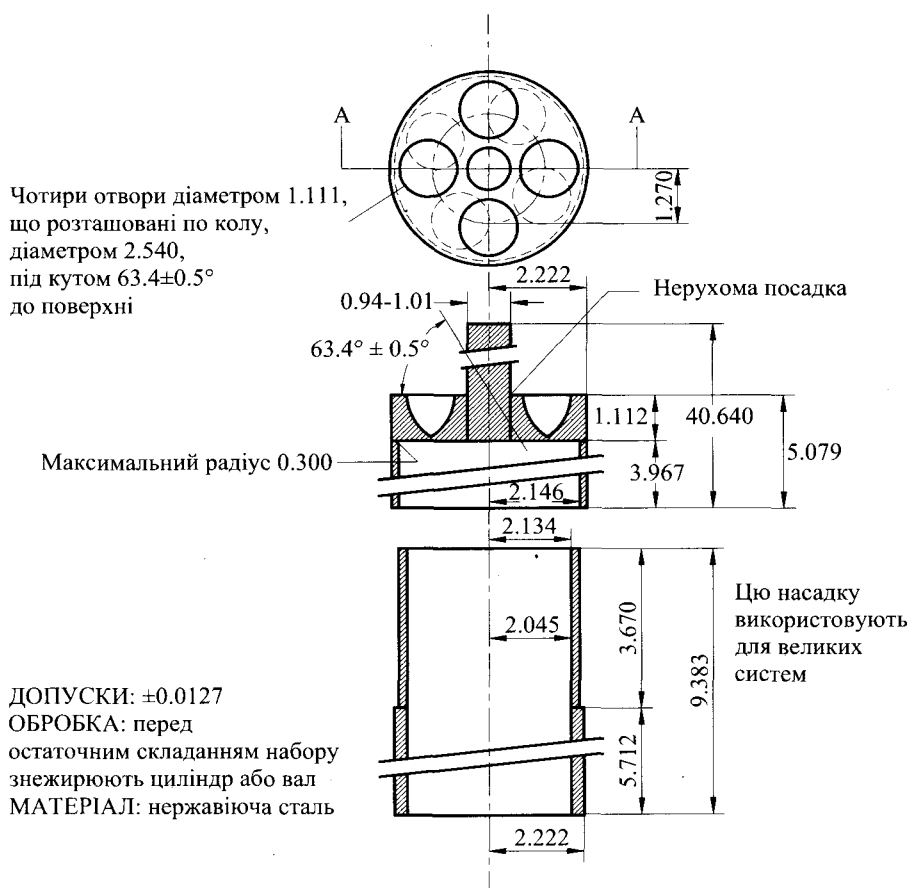


Рисунок 2.9.4.-5. Елемент циліндра, що обертається  
Розміри зазначені в міліметрах

**Методика.** Зазначений об'єм середовища розчинення поміщають у посудину та доводять температуру середовища до зазначеної. Видаляють захисну стрічку із пластиру, поміщають пластир клейкою стороною на шматок підходящої інертної пористої мембрани, сторони якої більші всіх сторін пластиру не менше ніж на 1 см, і поміщають мембраною на чисту поверхню. Можуть бути використані два способи приклеювання до циліндра:

- наносять підходящий клей на вільні краї мембрани і, якщо необхідно, на зворотний бік пластиру;
- наносять на зовнішню стінку циліндра двосторонню клейку стрічку.

Злегка натискуючи, обережно прикріплюють пластир на циліндр нелипкою частиною так, щоб поверхня вивільнення пластиру вступала у взаємодію із середовищем розчинення і пластир за горизонтальною віссю щільно облягав навколо циліндра.

Попередньо клей або смужку досліджують на відсутність впливу на кількісне визначення або адсорбцію діючої речовини (речовин).

Циліндр поміщають у пристрій і негайно обертають зі швидкістю, наприклад, 100 об/хв. Через певний інтервал часу відбирають пробу з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини.

Проводять кількісне визначення кожної проби, якщо необхідно, компенсуючи відібраний об'єм рідини. Випробування повторюють, використовуючи додаткові одиниці лікарського засобу.

**Оцінка результатів.** Випробування вважається виконаним, якщо кількість діючої речовини (речовин), що вивільнилася із пластиру, у перерахунку на одиницю площі поверхні вивільнення й одиницю часу за певних умов випробування знаходиться у зазначених межах.

### 2.9.7. СТИРАНИСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОНКИ

Випробування дозволяє визначити стиранисть пресованих таблеток без оболонки. Наведена методика випробування звичайно застосовна для більшості пресованих таблеток. Контроль стиранисті таблеток доповнює інші фізичні вимірювання твердості, такі як стійкість таблеток до роздавлювання.

Використовують барабан із внутрішнім діаметром від 283 мм до 291 мм і завглибшки від 36 мм до 40 мм, виготовлений із прозорого синтетичного полімеру; внутрішні поверхні барабана мають бути відполіровані й не мають електризуватися (див. Рис. 2.9.7.-1). Одна сторона барабана знімна. При кожному оберті барабана таблеткам надають рух за допомогою зігнутої лопаті з внутрішнім радіусом від 75.5 мм до 85.5 мм, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Зовнішній діаметр центрального кільця складає від 24.5 мм до 25.5 мм. 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.

При масі однієї таблетки 650 мг або менше для випробування беруть кількість таблеток, відповідної максимально близької до маси 6.5 г; при масі однієї таблетки більше 650 мг — 10 цілих таблеток. Перед випробуванням з таблеток ретельно видаляють пил. Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають у барабан. Після 100 обертів барабана таблетки виймають, знову ретельно видаляють пил і повторно зважують (точна наважка).

Звичайно випробування проводять один раз. Таблетки не витримують випробування, якщо після обертання в барабані виявляються зламані таблетки або таблетки з явними тріщинами, сколами. Якщо одержані результати складно інтерпретувати або втрата в масі

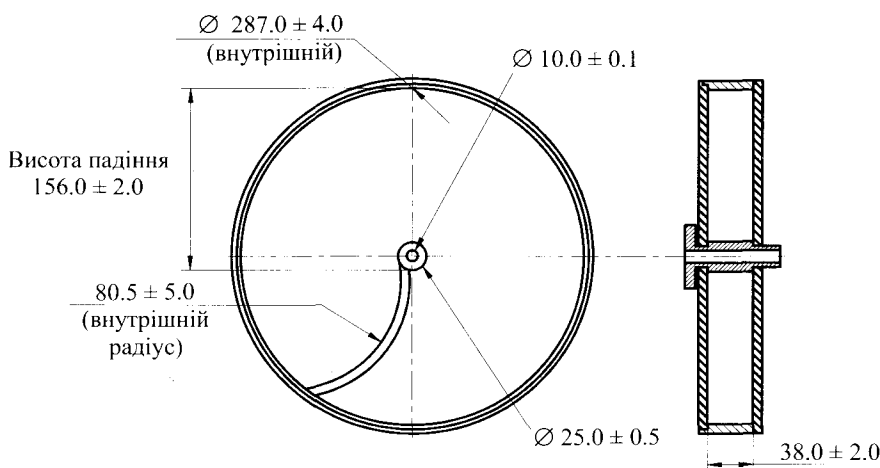


Рисунок 2.9.7.-1. Прилад для визначення стиранисті таблеток  
Розміри зазначені в міліметрах



перевищує встановлений рівень, випробування повторюють ще двічі і обчислюють середнє значення з трьох вимірювань. Для більшості продуктів максимальна втрата в масі, одержана з одиничного випробування, або середня з 3 випробувань не має перевищувати 1.0 %.

Якщо розмір або форма таблеток викликають неполадки в обертанні барабана, слід відрегулювати барабан так, щоб лежачі поряд таблетки не упиралися одна в одну і мали можливість падати вільно. Звичайно достатньо установити вісь під кутом  $10^\circ$  до основи.

Характеристики стираності шипучих таблеток і таблеток для жування можуть відрізнитися. Випробування гігроскопічних таблеток слід проводити в умовах контрольованої вологості.

Для одночасного випробування безлічі зразків допускається застосування барабана з двома лопатями або пристрій не з одним барабаном. ▲

#### 2.9.14. ВИЗНАЧЕННЯ ПИТОМОЇ ПЛОЩІ ПОВЕРХНІ МЕТОДОМ ПРОНИКНОСТІ ПОВІТРЯ

Випробування призначене для визначення питомої площі поверхні сухих порошків (у квадратних метрах на грам), для яких не застосовний ситовий аналіз. Ефект молекулярного потоку («ковзаюча течія»), який може бути важливим, коли випробовувані порошки складаються з часток, розмір яких менший декількох мікрметрів, не враховують в рівнянні, використовуюваному для визначення питомої площі поверхні.

#### ОБЛАДНАННЯ

Прилад складається із таких частин:

(а) *комірка проникності* (див. Рис. 2.9.14.-1), яка складається із циліндра з внутрішнім діаметром  $(12.6 \pm 0.1)$  мм (А), виготовлена із скла або корозійностійкого металу. Дно комірки герметично (наприклад, через перехідник) з'єднується з манометром (Рис. 2.9.14.-2). Виступ завширшки від 0.5 мм до 1 мм знаходиться на відстані  $(50 \pm 15)$  мм від верхньої частини комірки. Це вбудована частина комірки або щільно фіксована, щоб бути повітронепроникною. Виступ підтримує перфорований металевий диск (В), виготовлений із корозійностійкого металу. Диск завтовшки  $(0.9 \pm 0.1)$  мм має від 30 до 40 просвердлених отворів з діаметром 1 мм, рівномірно розподілених на всій площі.

Поршень (С) виготовлений із корозійностійкого металу і входить у комірку із зазором не більше 0.1 мм. Нижня частина поршня має гострі квадратні краї із прямими кутами відносно основної осі. На одній стороні поршня є отвір для повітря завдовжки 3 мм і завглибшки 0.3 мм. На верхній частині поршня є така манжета, що при введенні поршня в комірку і коли

манжета доходить до верхньої частини комірки, відстань між нижньою частиною поршня і верхньою частиною перфорованого диска (В) складає  $(15 \pm 1)$  мм.

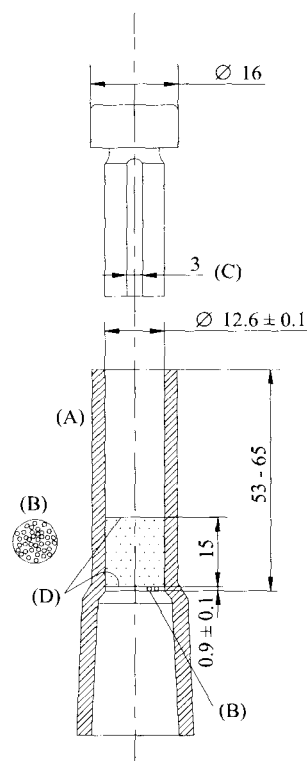


Рисунок 2.9.14.-1. Комірка проникності  
Розміри зазначені в міліметрах

Паперові фільтри (D) мають рівні краї і такий самий діаметр, як внутрішня частина комірки.

(б) *манометр у вигляді U-подібної трубки (E)* (Рис. 2.9.14.-2) виготовлений із скляної трубки з номінальним зовнішнім діаметром 9 мм і внутрішнім діаметром 7 мм із стандартними стінками. Верхня частина одного рукава манометра герметично з'єднується з коміркою проникності (F). На рукаві манометра, з'єданого з коміркою проникності, нанесена мітка навколо трубки на відстані від 125 мм до 145 мм нижче за верхню частину з боку бічного вихідного отвору і три інші мітки на відстані 15 мм, 70 мм і 110 мм вище зазначеної (G). Бічний вихідний отвір на висоті від 250 мм до 305 мм від дна манометра використовується для спорожнення рукава манометра, приєданого до комірки проникності. Вентиль встановлений на стороні бічного вихідного отвору на відстані не більше 50 мм від рукава манометра.

Манометр надійно встановлюють так, щоб рукави були вертикальні. Він наповнений до нижньої мітки *дибутилфталатом Р*, що містить ліпофільний фарбник.

#### МЕТОДИКА

Якщо зазначено, випробовуваний порошок висушують і просівають крізь підхоже сито (наприклад, за номером 125) для того, щоб диспергувати агломерати.

Масу ( $M$ ) випробовуваного порошку обчислюють за формулою:

$$M = V \times \rho \times (1 - \epsilon) \quad (1),$$

де:

$V$  — об'єм, займаний ущільненим шаром порошку;

$\rho$  — густина випробовуваного порошку, в грамах на мілілітр;

$\epsilon$  — пористість ущільненого шару порошку.

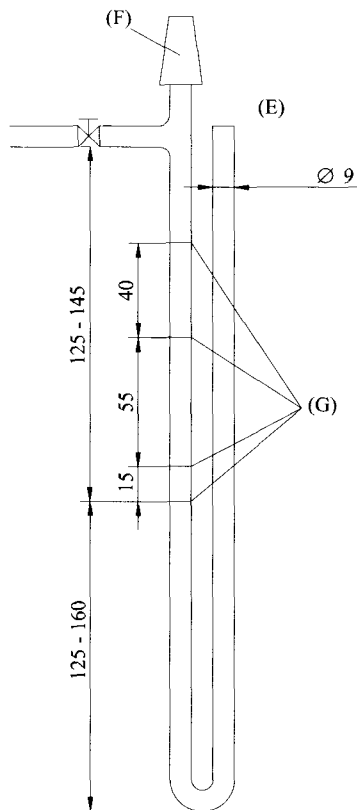


Рисунок 2.9.14.-2. Манометр  
Розміри зазначені в міліметрах

Спочатку приймаючи пористість випробовуваного порошку, що дорівнює 0.5, і підставляючи це значення в рівняння (1), обчислюють масу ( $M$ ) випробовуваного порошку. Поміщають паперовий фільтр на верхню частину перфорованого металевого диска ( $B$ ). Зважують розраховану масу ( $M$ ) випробовуваного порошку з точністю до 1 мг. Обережно переносять порошок у чисту зважену комірку проникності і обережно обстукують комірку, щоб поверхня шару порошку стала гладкою, і покривають його другим паперовим фільтром. Повільно ущільнюють порошок за допомогою поршня, уникаючи обертальних рухів. Поршень тиснуть доти, поки він повністю не увійде до комірки проникності. Якщо це неможливо зробити, слід зменшити кількість випробовуваного порошку. Якщо навпаки, немає достатнього опору, слід збільшити кількість випробовуваного порошку. У цьому разі повторно розраховують пористість. Поршень видаляють не менше як через 10 с.

Комірку проникності герметично приєднують до трубки манометра. З манометра видаляють повітря за до-

помогою гумової груші доти, поки рівень забарвленої рідини не досягне найвищої мітки. Закривають вентиль манометра і перевіряють повітронепроникність всього приладу, закриваючи верхній кінець комірки, наприклад, гумовою пробкою. Пробку видаляють і, використовуючи секундомір, засікають час, за який рівень забарвленої рідини спаде з другої мітки до третьої.

Використовуючи зміряний час потоку, розраховують питому площу поверхні ( $S$ ), у квадратних метрах на грам, за формулою:

$$S = \frac{K \times \sqrt{\epsilon^3} \times \sqrt{t}}{\rho \times (1 - \epsilon) \times \sqrt{\eta}} \quad (2),$$

де:

$t$  — час потоку, в секундах;

$\eta$  — динамічна густина повітря, в міліпаскалях в секунду (див. Табл. 2.9.14.-1);

$K$  — константа приладу, розрахована за формулою (4);

$\rho$  — густина випробовуваної речовини, в грамах на мілілітр;

$\epsilon$  — пористість ущільненого шару порошку.

### КАЛІБРУВАННЯ ПРИЛАДУ

Об'єм, займаний ущільненим шаром порошку, визначають методом витіснення ртуті таким чином:

У комірку проникності поміщають два паперові фільтри. Паличкою трохи меншого діаметру комірки придавлюють краї фільтрів до їх плоского розташування на перфорованому металевому диску. Комірку наповнюють ртуттю, видаляючи всі бульбашки повітря, що прилипають до стінок комірки, витирають надлишок, розгладжуючи поверхню ртуті у верхній частині комірки. Якщо комірка виготовлена з матеріалу, що амальгамується, комірку і металевий диск попередньо покривають тонким шаром вазелінового масла. Зливають ртуть у заздалегідь зважену мензурку і визначають масу ( $M_A$ ) і температуру ртуті.

Готують ущільнений шар, використовуючи стандартний зразок порошку, і знов наповнюють комірку ртуттю із розгладженою поверхнею у верхній частині. Потім зливають ртуть в зважену мензурку і знов визначають масу ртуті ( $M_B$ ). Об'єм ( $V$ ) ущільненого шару обчислюють за формулою:

$$V = \frac{M_A - M_B}{\rho_{Hg}}, \quad (3),$$

де:

$M_A - M_B$  — різниця мас ртуті, в грамах;

$\rho_{Hg}$  — густина ртуті при певній температурі, в грамах на мілілітр.

Процедуру повторюють двічі, щоразу міняючи порошок; відхилення розрахованого об'єму не має перевищувати 0.01 мл. Для розрахунків використовують середнє значення трьох визначених об'ємів.

Константу приладу  $K$  визначають, використовуючи стандартний зразок порошку з відомою питомою площею поверхні і густиною, таким чином.

Обчислюють необхідну кількість стандартного порошку за формулою (1), використовуючи номінальну густину і визначений об'єм ущільненого шару порошку, обчислений за формулою (3).

Гомогенізують і розпушують порошок, струшуючи протягом 2 хв у 100 мл пляшці. Готують ущільнений шар і вимірюють час потоку повітря, як описано вище. Розраховують константу приладу ( $K$ ) за формулою:

$$K = \frac{S_{sp} \times \rho \times (1 - \varepsilon) \times \sqrt{\eta}}{\sqrt{\varepsilon^3} \times \sqrt{t}} \quad (4),$$

де:

$S_{sp}$  — номінальна питома площа поверхні стандартного порошку;

$\rho$  — густина випробовуваного порошку, в грамах на мілілітр;

$\varepsilon$  — пористість ущільненого шару порошку;

$t$  — час потоку, в секундах;

$h$  — динамічна в'язкість повітря, в міліпаскалях у секунду.

Густина ртуті і густина повітря у зазначених межах температури наведені в Таблиці 2.9.14.-1.

Таблиця 2.9.14.-1.

Температура (°C)	Густина ртуті (г/мл)	Густина повітря( $\eta$ ) (мПа·с)	$\sqrt{\eta}$
16	13.56	0.01800	0.1342
17	13.56	0.01805	0.1344
18	13.55	0.01810	0.1345
19	13.55	0.01815	0.1347
20	13.55	0.01819	0.1349
21	13.54	0.01824	0.1351
22	13.54	0.01829	0.1353
23	13.54	0.01834	0.1354
24	13.54	0.01839	0.1356

### 2.9.17. ОБ'ЄМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО ВИТЯГАЄТЬСЯ

Суспензії та емульсії необхідно струшувати перед відбором вмісту й перед визначенням густини. Масляні або в'язкі лікарські засоби, якщо необхідно, нагрівають відповідно до інструкції на етикетці і ретельно струшують безпосередньо перед відбором вмісту. Перед визначенням об'єму вміст охолоджують до температури 20-25 °C

#### ОДНОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ

Відбирають один контейнер, якщо номінальний об'єм препарату складає 10 мл або більше, 3 контейнери,

якщо номінальний об'єм лікарського засобу більше 3 мл і менше 10 мл, або 5 контейнерів, якщо номінальний об'єм лікарського засобу 3 мл або менше. Увесь вміст кожного контейнера окремо набирають сухим шприцом, місткість якого не перевищує трикратного вимірюваного об'єму і споряджений голкою 21 калібру завдовжки не менше 2.5 см. Видаляють бульбашки повітря із шприца і голки, переносять вміст шприца, не спорожняючи голку, в сухий стандартизований циліндр (градуваний і такий, що вміщає більше очікуваного витягнутого об'єму) такого розміру, щоб вимірюваний об'єм заповнив не менше 40 % номінального об'єму циліндра. Альтернативно, об'єм вмісту в мілілітрах можна розрахувати як масу в грамах, розділена на густину.

Для контейнерів з номінальним об'ємом 2 мл або менше може бути об'єднаний вміст достатньої кількості контейнерів для одержання необхідного об'єму за умову, що для кожного контейнера використовують окремий сухий комплект шприца. Об'єм контейнерів, що витягається, із номінальним об'ємом 10 мл або більше можна визначити, відкривши їх і спорожнивши безпосередньо в градуваний циліндр або зважену лабораторну склянку.

Об'єм, що витягається, має бути не меншим номінального об'єму у разі індивідуально випробовуваних контейнерів або не менше суми номінальних об'ємів узятих для випробування, у разі контейнерів із номінальним об'ємом 2 мл або менше.

#### БАГАТОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ

Для ін'єкцій в багатодозових контейнерах, призначених для витягання певного числа доз зазначеного об'єму, відбирають один контейнер і проводять випробування, як зазначено для однодозових контейнерів, використовуючи таку ж кількість окремих комплектів шприців, скільки зазначено доз.

Об'єм, що витягається, має бути таким, щоб гарантувати витягання кожним шприцом зазначену номінальну дозу.

#### КАРТРИДЖІ Й ПОПЕРЕДНЬО НАПОВНЕНІ ШПРИЦИ

Відбирають один контейнер, якщо номінальний об'єм лікарського засобу складає 10 мл або більше, 3 контейнери, якщо номінальний об'єм лікарського засобу більше 3 мл і менше 10 мл, або 5 контейнерів, якщо номінальний об'єм лікарського засобу 3 мл або менше. Якщо треба, до контейнера приєднують приладдя (голку, поршень, шприц), необхідне для його використання, і переносять увесь вміст кожного контейнера, уникаючи випорожнення голки, у суху зважену лабораторну склянку, поволі і безперервно натискаючи на поршень. Об'єм, що витягається, у мілілітрах розраховують діленням маси вмісту кожного контейнера в грамах на густину препарату.

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

Вимірюваний об'єм, що витягається, таких контейнерів має бути не меншим номінального об'єму. ▲

### ВНУТРИШНЬОВЕННІ ІНФУЗІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Відбирають один контейнер. Вміст переносять у сухий мірний циліндр такої місткості, щоб визначуваний об'єм заповнив не менше 40 % номінального об'єму циліндра. Вимірюють об'єм, що витягається.

Об'єм, що витягається, має бути не меншим номінального об'єму.

N

Кожний контейнер для ін'єкційних лікарських засобів наповнюють об'ємом, що перевищує номінальний. Надлишковий об'єм рекомендовано у Табл. 2.9.17-1.

Таблиця 2.9.17.-1

Номінальний об'єм (мл)	Надлишковий об'єм (мл)	
	Для рухомих рідин	Для в'язких рідин
0.5	0.10	0.12
1.0	0.10	0.15
2.0	0.15	0.25
5.0	0.30	0.50
10.0	0.50	0.70
20.0	0.60	0.90
30.0	0.80	1.20
50.0 і більше	2 %	3 %

### 2.9.18. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ: АЕРОДИНАМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДРІБНОДИСПЕРСНИХ ЧАСТОК

Це випробування застосовується для визначення кількості речовини у вигляді дрібнодисперсних часток в аерозольній хмарі, що утворюється лікарськими засобами для інгаляції.

Якщо немає інших зазначень, можна використати один із пристроїв і одну з методик випробування, наведених нижче.

Необхідно періодично здійснювати *вимірювання ступіня* разом із підтвердженням інших розмірів, критичних для ефективної роботи імпактора.

*Повторне захоплення (для приладів D і E).* Для забезпечення ефективного захоплення часток кожену пластину покривають гліцерином, силіконовою олією або подібною рідиною з високою в'язкістю, як правило, очищеною від леткого розчинника. Валідація покриття пластини має бути частиною валідації методу; в обґрунтованих і дозволених випадках валідацію покриття можна не проводити.

*Баланс мас.* Загальна маса діючої речовини має бути не менше 75 % і не більше 125 % від середньої дози,

що доставляється, визначеної при випробуванні однорідності дози, що доставляється. Це не є випробуванням інгалятора, але є гарантією вірогідності результатів.

### ПРИЛАД А — СКЛЯНИЙ ІМПІНДЖЕР

Прилад показаний на Рис. 2.9.18.- 1 (див. також Табл. 2.9.18. - 1).

### Методика для інгаляторів-розпилювачів

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імпінджера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплексу мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплексу нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імпінджера. Приєднують підходящий насос, оснащений фільтром (із підходящим розміром пор), до вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило  $(60 \pm 5)$  л/хв.

Рідкий лікарський засіб для інгаляції поміщають у резервуар інгалятора-розпилювача. Встановлюють ротіву насадку та приєднують її за допомогою перехідника до приладу.

Вмикають насос, приєднаний до приладу, і через 10 с вмикають інгалятор-розпилювач.

Через 60 с, якщо немає інших зазначень, вимикають інгалятор-розпилювач, чекають близько 5 с і потім вимикають насос, підключений до приладу. Розбира-

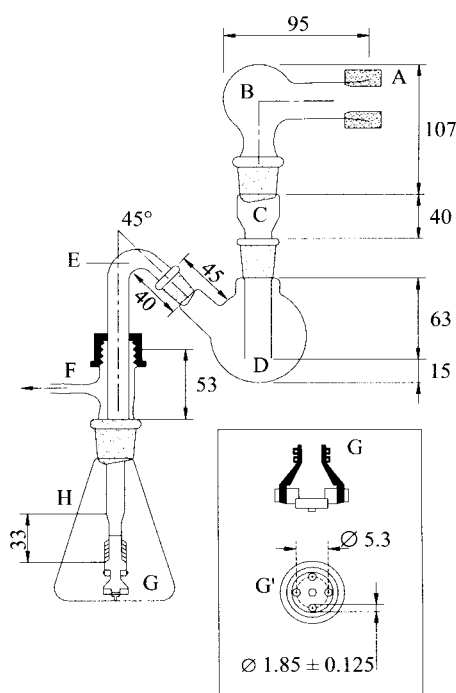


Рисунок 2.9.18. - 1. Прилад А: скляний імпінджер  
Розміри зазначені в міліметрах  
(допуски  $\pm 1$  мм, якщо немає інших зазначень)

ють прилад і промивають внутрішню поверхню верхньої камери імпульсера, збираючи промивну рідину в мірну колбу. Промивають внутрішню поверхню нижньої камери імпульсера, збираючи промивну рідину у другу мірну колбу. Потім промивають фільтр, що стоїть перед насосом, і його з'єднання з нижньою камерою імпульсера; об'єднують їх із промивною рідиною, одержаною при промиванні нижньої камери імпульсера. Визначають вміст діючих речовин у кожній з двох колб. Одержані результати для кожної з двох частин приладу виражають у відсотках від загального вмісту діючої речовини.

#### Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Перехідник для розпилювача приєднують до входу в горло таким чином, щоб кінець ротової насадки, вставлений на глибину близько 10 мм, розташовувався вздовж горизонтальної осі горла і відкритий кінець розпилювача, до якого приєднаний контейнер, що знаходиться під тиском, був найвищою точкою і знаходився в тій же вертикальній площині, що й інші частини приладу.

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імпульсера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплексу мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплексу нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імпульсера. Приєднують підходящий насос до вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило  $(60 \pm 5)$  л/хв.

Готують дозуючий клапан, струшуючи контейнер протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають; не раніше, як через 5 с струшують інгалятор і знову випускають одну дозу та відкидають. Дану процедуру повторюють ще 3 рази.

Струшують контейнер протягом 5 с, вмикають насос, приєднаний до приладу, вставляють кінець ротової насадки у перехідник і відразу ж випускають одну дозу. Видаляють приєднаний інгалятор із перехідника, струшують протягом не менше 5 с, знову встановлюють кінець ротової насадки в перехідник і знову випускають дозу. Повторюють процедуру витягання доз. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Після витягання останньої дози чекають не менше 5 с і потім вимикають насос. Розбирають прилад.

Таблиця 2.9.18. - 1

Специфікація деталей для приладу А (Рис. 2.9.18.-1)

Код	Деталь	Опис	Розмір*
A	Перехідник для ротової насадки	Литий гумовий перехідник для ротової насадки.	
B	Горло	Модифікована круглдонна колба: - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	50 мл 29/32 24/29
C	Шия	Модифікований скляний перехідник - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	24/29 24/29
		Нижня вихідна частина скляної трубки з точним внутрішнім діаметром - внутрішній діаметр	14
		Тонкостінна скляна трубка з підібраним діаметром - зовнішній діаметр	17
D	Верхня камера імпульсера	Модифікована круглдонна колба - скляний вхідний розтруб зі шліфом - скляний вихідний конус зі шліфом	100 мл 24/29 24/29
E	З'єднувальна трубка	Скляна трубка зі стінками середньої товщини: - скляний конус зі шліфом	14/23
		Вигнута ділянка та верхня вертикальна частина: - зовнішній діаметр нижня вертикальна частина: - зовнішній діаметр	13 8
F	Перехідник із кришкою, що закривається, і бічним відгалуженням	Пластмасова кришка, що закручується	28/13
		Кільце із силіконової гуми	28/11
		Шайба з ПТФЕ	28/11
		Скляна горловина з різью - діаметр різі	28
		Вихідне бічне відгалуження до вакуумного насоса: - мінімальний діаметр отвору	5
G	Комплект нижньої форсунки	Модифікований поліпропіленовий тримач фільтра, сполучений із нижньою вертикальною частиною з'єднувальної трубки трубкою з ПТФЕ	Див. Рис. 2.9.18.-1
		Круглий ацетальний диск із чотирма соплами, центри яких розташовані на проекції кола діаметром 5.3 мм, із вбудованою втулкою-прокладкою:	10
		- діаметр втулки	2
		- виступ втулки	2
H	Нижня камера імпульсера	Конічна колба - вхідний розтруб зі шліфом	250 мл 24/29

\*Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень.

Промивають підходящим розчинником внутрішню поверхню трубки, що входить у нижню камеру імпульсера, і її зовнішню поверхню, що знаходиться в нижній камері, збираючи промивні рідини в нижній камері імпульсера. Визначають вміст діючої речовини в цьому розчині. Розраховують кількість діючої речовини, зібраної в нижній камері імпульсера, на одну випущену дозу і виражають результати у відсотках від дози, зазначеної на етикетці.

### Методика для інгаляторів сухих порошків

7 мл і 30 мл підходячого розчинника поміщають у верхню і нижню камери імпульсера, відповідно.

З'єднують всі складові частини. При цьому всі частини комплексу мають бути розташовані вертикально і правильно закріплені, втулка-прокладка комплексу нижньої форсунки має лише стикатися із дном нижньої камери імпульсера. Без встановленого інгалятора приєднують підходящий насос до вихідного отвору приладу. Регулюють потік повітря через прилад таким чином, щоб на вході в горло вимірюване значення становило  $(60 \pm 5)$  л/хв.

Інгалятор готують для використання та приєднують ротову насадку до приладу за допомогою підходячого перехідника. Вмикають насос на 5 с. Вимикають насос і видаляють інгалятор. Повторюють процедуру випускання доз. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Розбирають прилад.

Промивають підходящим розчинником внутрішню поверхню трубки, що входить у нижню камеру імпульсера, і її зовнішню поверхню, що знаходиться в нижній камері, збираючи промивні рідини в нижній камері імпульсера. Визначають вміст діючої речовини в цьому розчині. Розраховують кількість діючої речовини, зібраної в нижній камері імпульсера, на одну випущену дозу і виражають результати у відсотках від дози, зазначеної на етикетці.

### Доза дрібнодисперсних часток і розподіл часток за розмірами

#### ПРИЛАД С — БАГАТОСТУПЕНЕВИЙ РІДИННИЙ ІМПУЛЬСЕР

Багатоступеневий рідинний імпульсер складається зі ступенів для фракційного осадження часток 1 (передсепаратор), 2, 3, 4 і зі ступеня вбудованого фільтра (ступінь 5), див. Рис. 2.9.18.- 4/6. Ступінь фракційного осадження часток складається з верхньої горизонтальної металеві роздільної перегородки (B), через яку проходить вхідний металевий патрубок сопла (A) із пластиною для фракційного осадження часток (D). Скляний циліндр (E) з отвором для вводу проб (F) утворює вертикальну стінку ступеня, а через нижню горизонтальну металеву роздільну перегородку (G) пат-

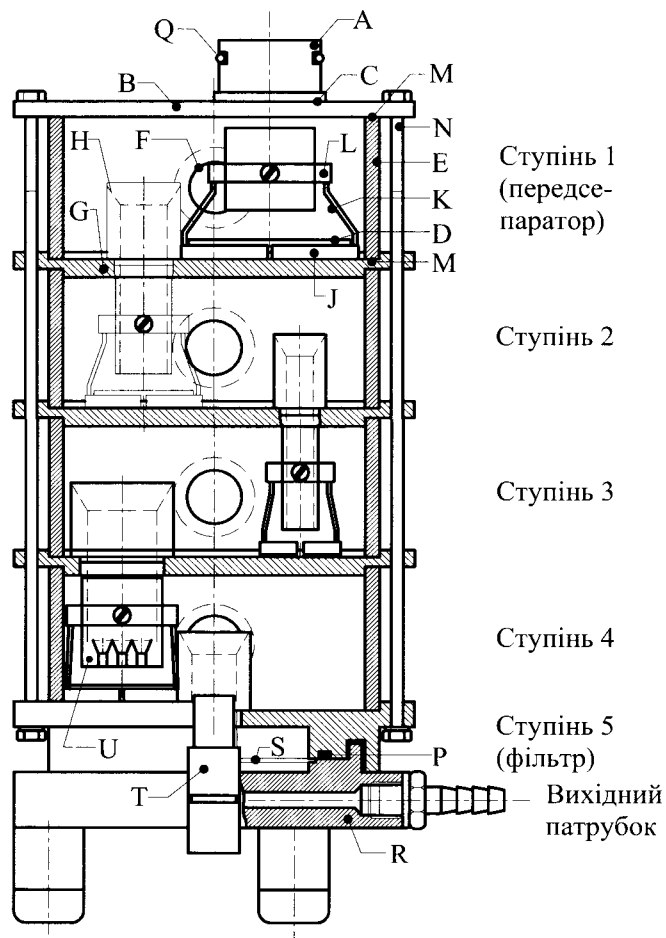


Рисунок 2.9.18.-4. Багатоступеневий рідинний імпульсер

рубок (H) сполучається з наступним нижнім ступенем. Патрубок у ступінь 4 (U) закінчується багатосопловою конструкцією. Пластина для фракційного осадження часток (D) закріплена у металевій рамці (J), що прикріплена за допомогою двох дротів (K) до муфти (L), закріпленої на патрубку сопла. Горизонтальна поверхня збиральної пластини перпендикулярна осі патрубку сопла та вирівняна по центру. Верхня поверхня пластини для фракційного осадження часток дещо піднесена над кромкою металевої рамки. Виймка за периметром горизонтальної роздільної перегородки регулює положення скляного циліндра. Скляні циліндри герметично ущільнені по відношенню до горизонтальних роздільних перегородок за допомогою ущільнювача (M) і при складанні затиснуті шістьма болтами (N). Отвори для відбору проб закривають пробками. Нижня сторона нижньої роздільної перегородки ступеня 4 має концентричний виступ із гумовим кільцем (P), що ущільнює кромку вміщеного у тримач фільтра. Тримач фільтра (R) сконструйований у вигляді резервуара з концентричною виймкою, в яку щільно посаджена перфорована основа для фільтра (S). Тримач фільтра має розміри, відповідні фільтрам із діаметром 76 мм. Комплект ступенів для фракційного осадження часток кріпиться на тримачі фільтра за допомогою двох клямок (T). До вхідного патрубку сопла ступеня 1 імпульсера приєднують порт для вводу проби, як показано на Рис. 2.9.18.- 7. Гумове кільце на

патрубок сопла забезпечує повітронепроникне приєднання до порту вводу проби. Необхідно використувати перехідник із підхожою ротовою насадкою для забезпечення повітронепроникного з'єднання між інгалятором і портом для вводу проби. Передня частина насадки інгалятора має знаходитися на одному рівні з передньою частиною порту для вводу проб.

#### Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Розподіляють 20 мл розчинника, здатного розчинити діючу речовину, у кожному із ступенів 1-4 і вставля-

ють пробки. Нахиляють прилад, щоб змочити пробки і таким чином нейтралізувати електростатичний заряд. Розміщують у ступені 5 підхожий фільтр для кількісного збору діючої речовини та збирають прилад. Перехідник із підхожою ротовою насадкою поміщають на порт для вводу проби таким чином, щоб кінець ротової насадки розпилувача у вставленому стані розташовувався вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб, а інгалятор був розташований як при використанні. До вихідного патрубка приладу приєднують підхожий вакуумний насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на

Таблиця 2.9.18.-2.

Специфікація деталей для приладу С (Рис. 2.9.18.-4/6)

Код*	Деталь	Опис	Розмір**
A, H	Патрубок сопла	Металева трубка з полірованою внутрішньою поверхнею, прикручена до роздільної перегородки та герметизована ущільнювачем (С)	Див. Рис. 2.9.18.-5
B, G	Роздільна перегородка	Кругла металева пластина - діаметр - товщина	120 див. Рис. 2.9.18.-5
C	Ущільнювач	Наприклад, із ПТФЕ	Відповідно розміру патрубка сопла
D	Пластина для фракційного осадження часток	Круглий диск із пористого скла - діаметр	Див. Рис. 2.9.18.-5
E	Скляний циліндр	Гладка полірована нарізана скляна трубка - висота з урахуванням ущільнювача - зовнішній діаметр - товщина стінок - діаметр отвору для відбору проб (F) - пробка в отворі для відбору проб	46 100 3.5 18 ISO 24/25
J	Металева рамка	Кругла рамка з L-подібним перерізом і з прорізом - внутрішній діаметр  - висота - товщина горизонтальної частини - товщина вертикальної частини	Відповідно діаметру пластини для фракційного осадження часток 4 0.5 2
K	Дріт	Сталевий дріт, що з'єднує металеву рамку та муфти (два для кожної рамки) - діаметр	1
L	Муфта	Металева муфта, закріплена на патрубку сопла гвинтом - внутрішній діаметр - висота - товщина	Відповідно діаметру патрубка сопла 6 5
M	Ущільнювач	Наприклад, силіконовий	Відповідно скляному циліндру
N	Болт	Металевий болт із гайкою (шість пар) - довжина - діаметр	205 4
P	Кільце	Гумове кільце - діаметр x товщина	66.34 × 2.62
Q	Кільце	Гумове кільце - діаметр x товщина	29.1 × 1.6
R	Тримач фільтра	Металевий корпус із підставкою і вихідним патрубком	Див. Рис. 2.9.18.-6
S	Основа для фільтра	Перфорований лист металу - діаметр - діаметр отворів - відстань між отворами (між центрами)	65 3 4
T	Клямки		
U	Багатосоплова трубка	Патрубок сопла (H), що закінчується багатосопловою конструкцією	Див. вставки на Рис. 2.9.18.-5

\*Посилання на Рисунок 2.9.18.-4.

\*\* Розміри зазначені в міліметрах із допустимими відхиленнями відповідно до ISO 2768-m, якщо немає інших зазначень.

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило 30 л/хв ( $\pm 5\%$ ). Вимикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу, встановлюють кінець ротової насадки у перехідник і випускають одну дозу у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають близько 5 с перед видаленням інгалятора, приєднаного до перехідника. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають ступінь приладу, що містить фільтр. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу й екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Якщо необхідно, розчинником обполіскують внутрішню поверхню вхідного патрубку сопла ступеня 1, дозволяючи розчиннику протікати у ступінь. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із чотирьох верхніх ступенів приладу розчином, що знаходиться у відповідному ступені, обережно нахилиючи і обертаючи прилад; при цьому необхідно стежити, щоб рідина не перетікала з одного ступеня на інший.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному

об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

### Методика для інгаляторів сухих порошків

Поміщають підходящий фільтр із низьким опором, що дозволяє здійснювати кількісний збір діючої речовини у ступінь 5, і збирають прилад. Приєднують прилад до системи повітряного потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8 і Табл. 2.9.18.-4. Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку  $Q_{out}$ , яка використовується при проведенні випробування на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротову насадку інгалятора та прилад.

Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку ( $Q_{out}$ ), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку ( $Q_{in}$ ), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

де:

$P_0$  — атмосферний тиск,

$\Delta P$  — падіння тиску при проходженні через витратомір.

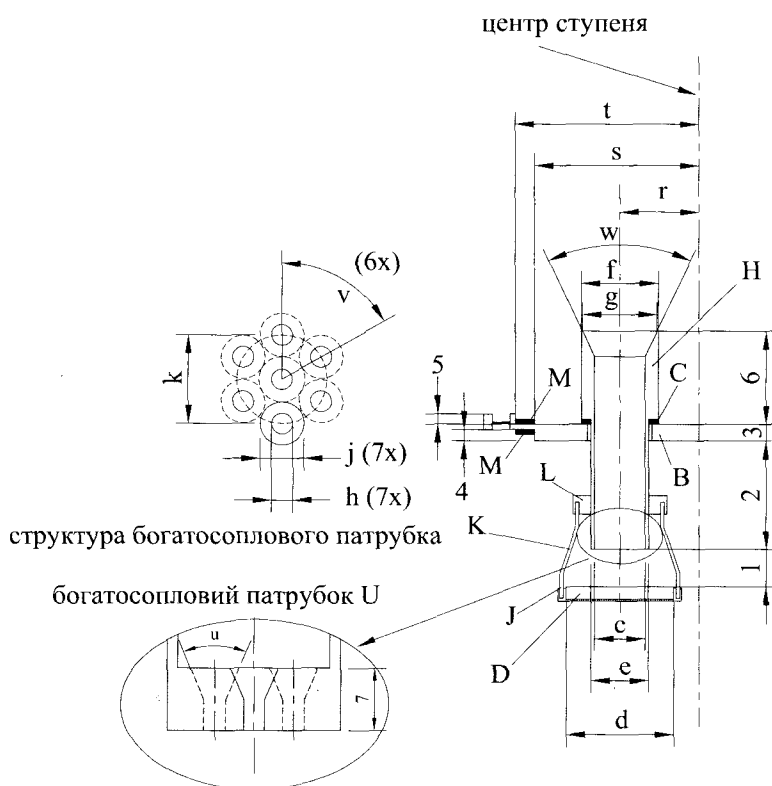


Рисунок 2.9.18.-5. Прилад С: деталі патрубку сопла та пластини для фракційного осадження часток. На вставці показане кінець багатосоплового патрубку U, який веде на ступінь 4. (Числа та малі букви відповідають Таблиці 2.9.18.-3, великі букви — Рис. 2.9.18.-4)



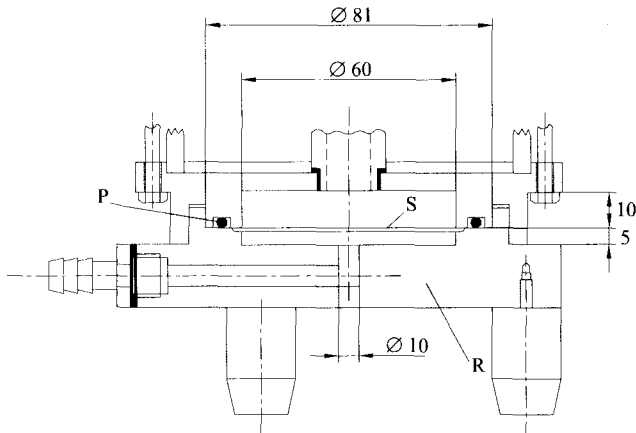


Рисунок 2.9.18.-6. Прилад С: деталі фільтра (ступінь 5). Числа зазначають розміри (Ø діаметр). Великі букви відповідають Таблиці 2.9.18.-2. Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

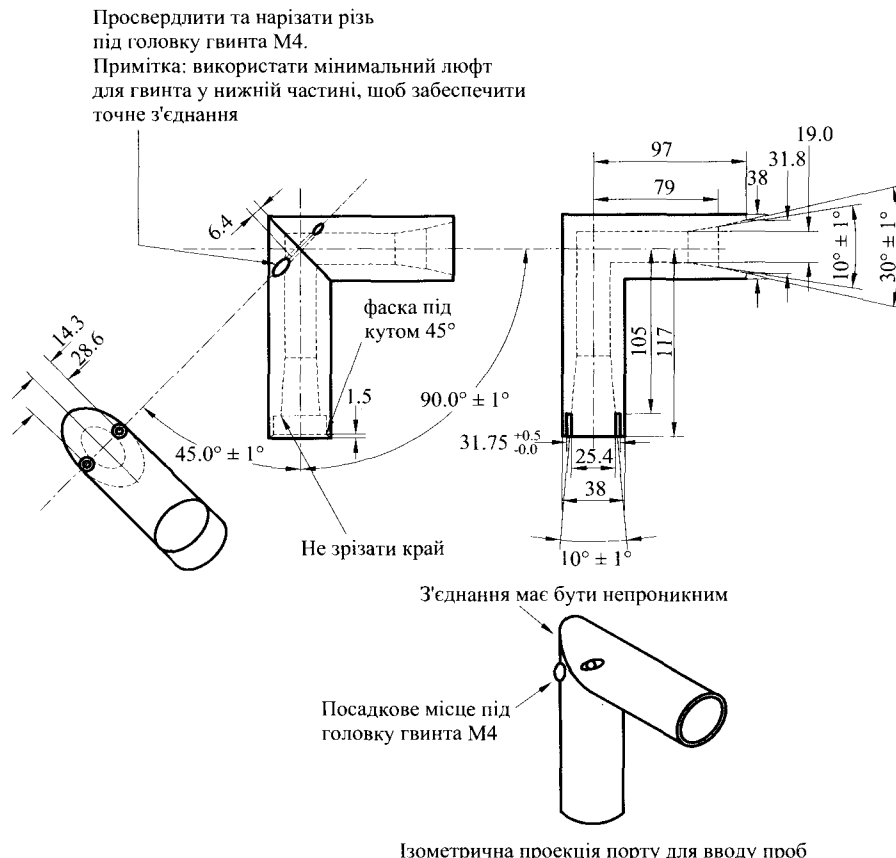
Клапан, що регулює потік, настроюють так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю  $Q_{out}$  ( $\pm 5\%$ ). Вимикають насос. За допомо-

гою наступної процедури упевнюються, що у клапані виникає критичний потік.

При приєднаному інгаляторі та встановленій для випробування швидкості потоку  $Q_{out}$  вимірюють абсолютний тиск по обидва боки регулюючого клапана (точки реєстрації тиску P2 і P3 на Рис. 2.9.18.-8). Співвідношення P3/P2, що менше або що дорівнює 0.5, вказує на досягнення критичного потоку. Якщо критичний потік не досягнутий, підключають більш потужний насос і повторно вимірюють швидкість потоку для випробування.

Розподіляють 20 мл розчинника, здатного розчинити діючу речовину, у кожному із чотирьох верхніх ступенів приладу і вставляють пробки. Нахилиють прилад, щоб змочити пробки і таким чином нейтралізувати електростатичний заряд. Підхожий перехідник для ротової насадки поміщають на відповідне місце порту для вводу проб.

Готують інгалятор сухих порошоків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїд-



Примітки:

- (1) Матеріалом може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підхожий матеріал.
- (2) Виточити із прута діаметром 38 мм.
- (3) Просвердлити отвір діаметром 19 мм крізь прут.
- (4) Розпиляти трубку під кутом рівно 45°, як показано.
- (5) Внутрішні канали та конуси мають бути гладкими - шорсткість поверхні Ra близько 0.4 мкм.
- (6) Просвердлити з'єднувальні канали для забезпечення непроникного для рідини з'єднання.
- (7) Встановити фіксатор для поєднання внутрішнього отвору діаметром 19 мм і для свердління і нарізки різі М4 × 0.7. Не має бути відхилень внутрішніх каналів з'єднуваних частин.

Рисунок 2.9.18.-7. Порт для вводу проб  
Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

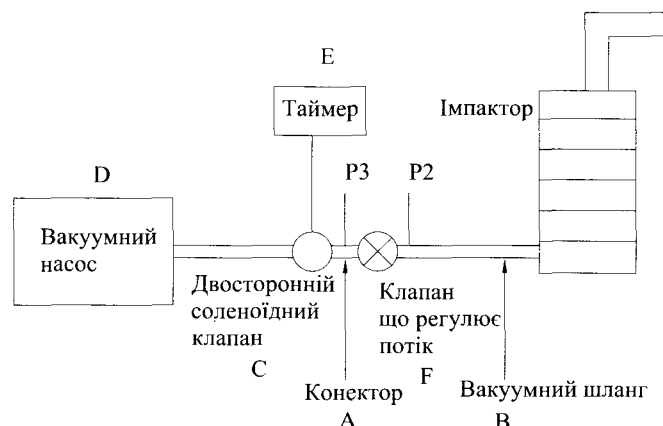


Рисунок 2.9.18.-8. Експериментальна установка для випробування інгаляторів сухих порошків

ному клапані розташовують ротову насадку інгалятора в перехіднику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час  $T (\pm 5 \%)$ . Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають ступінь приладу, що містить фільтр. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу; екстрагують діючу речовину відповідною

кількістю розчинника. Якщо необхідно, промивають внутрішню поверхню патрубків сопла ступеня 1 розчинником, дозволяючи розчиннику протікати у ступінь. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із чотирьох верхніх ступенів приладу розчином, що знаходиться у відповідному ступені, обережно нахилиючи і обертаючи прилад, при цьому необхідно стежити, щоб рідина не перетікала з одного ступеня на інший.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

ПРИЛАД D — КАСКАДНИЙ ІМПАКТОР АНДЕРСЕНА

Каскадний імпактор Андерсена 1 ACFM складається із 8 ступенів, включаючи кінцевий фільтр. Матеріалом конструкції може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підходящий матеріал. Ступені скріплені між собою і герметизовані кільцевими прокладками. Критичні розміри, що використовуються виробниками приладу D, зазначені в Табл. 2.9.18.-5. При використанні може спостерігатися деяке здавлювання і знос отворів. Потрібне обґрунтування допусків вимірювань, що проводяться при використанні. У конфігу-

Таблиця 2.9.18.-3

Розміри <sup>(1)</sup> патрубка сопла та пластини для фракційного осадження часток для приладу C

Тип	Код <sup>(2)</sup>	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4	Фільтр (ступінь 5)
Відстань	1	9.5 (- .0 + .5)	5.5 (- .0 + .5)	4.0 (- .0 + .5)	6.0 (- .0 + .5)	н.з.
Відстань	2	26	31	33	30.5	0
Відстань	3	8	5	5	5	5
Відстань	4	3	3	3	3	н.з.
Відстань	5	0	3	3	3	3
Відстань	6 <sup>(3)</sup>	20	25	25	25	25
Відстань	7	н.з.	н.з.	н.з.	8.5	н.з.
Діаметр	c	25	14	8.0 (± .1)	21	14
Діаметр	d	50	30	20	30	н.з.
Діаметр	e	27.9	16.5	10.5	23.9	н.з.
Діаметр	f	31.75 (- .10 + .5)	22	14	31	22
Діаметр	g	25.4	21	13	30	21
Діаметр	h	н.з.	н.з.	н.з.	2.70 (± .5)	н.з.
Діаметр	j	н.з.	н.з.	н.з.	6.3	н.з.
Діаметр	k	н.з.	н.з.	н.з.	12.6	н.з.
Радіус <sup>(4)</sup>	r	16	22	27	28.5	0
Радіус	s	46	46	46	46	н.з.
Радіус	t	н.з.	50	50	50	50
Кут	w	10°	53°	53°	53°	53°
Кут	u	н.з.	н.з.	н.з.	45°	н.з.
Кут	v	н.з.	н.з.	н.з.	60°	н.з.

(1) Розміри зазначені в міліметрах із допустимими відхиленнями відповідно до ISO 2768-m, якщо немає інших зазначень.

(2) Посилання на Рисунок 2.9.18.-5.

(3) Включаючи ущільнення.

(4) Відносно осі секції рівня.

н.з. - не застосовне.

Специфікація деталей Рисунок 2.9.18.-8

Код	Деталь	Опис
A	Конектор	Внутрішній діаметр $\geq 8$ мм, наприклад, коротка металева муфта з відгалуженням малого діаметра до P3.
B	Вакуумний шланг	Відрізок підшогого шланга із внутрішнім діаметром $\geq 8$ мм і внутрішнім об'ємом $(25 \pm 5)$ мл.
C	Двосторонній соленоїдний клапан	Двосторонній соленоїдний клапан із двома портами, часом спрацювання $\leq 100$ мс, що має отвір із внутрішнім діаметром $\geq 8$ мм із мінімальним опором повітряному потоку (наприклад, тип 256-A08, Burkert GmbH, D-74653 Ingelfingen, або аналогічний).
D	Вакуумний насос	Насос, який має забезпечити необхідну швидкість потоку через прилад із приєднаним до перехідника для ротової насадки інгалятором сухих порошків (наприклад, модель типу 1023, 1423 або 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022, або аналогічний). Насос приєднують до соленоїдного клапана, використовуючи короткий і/або широкий (внутрішній діаметр $\geq 10$ мм) вакуумний шланг і конектори, що дозволяють звести до мінімуму вимоги до потужності насоса.
E	Таймер	Таймер, здатний управляти двостороннім соленоїдним клапаном із необхідною періодичністю (наприклад, тип G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK, або аналогічний).
P2, P3	Вимірники тиску	Визначення проводять в умовах постійного потоку за допомогою датчика абсолютного тиску.
F	Клапан, що регулює потік	Регулюючий клапан, що налаштовується, із максимальним значенням $C_v \geq 1$ (наприклад, типу 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX 31 1NP, UK, або аналогічний).

рації, застосовуваній для інгаляторів, що знаходяться під тиском (Рис. 2.9.18.-9), вхідний конус імпактора сполучений із портом для вводу проб (див. Рис. 2.9.18.-7). Для забезпечення повітронепроникного з'єднання між інгалятором і портом для вводу проб слід використовувати підходящий перехідник для ротової насадки. Передня частина насадки інгалятора має знаходитися на одному рівні з передньою частиною порту для вводу проб.

У конфігурації для інгаляторів сухих порошків для збору великої кількості порошку, що не вдихається, над верхнім ступенем розміщують передсепаратор. Його приєднують до порту для вводу проб як показано на Рис. 2.9.18.-10. Для забезпечення проходження інтенсивних повітряних потоків через імпактор вихідний патрубок, що використовується для приєднання імпактора до вакуумної системи, має збільшений внутрішній діаметр: більший або що дорівнює 8 мм.

Таблиця 2.9.18.-5

*Критичні розміри для приладу D*

Опис	Кількість	Розмір (мм)
Ступінь 0: діаметр отворів	96	$2.55 \pm 0.025$
Ступінь 1: діаметр отворів	96	$1.89 \pm 0.025$
Ступінь 2: діаметр отворів	400	$0.914 \pm 0.0127$
Ступінь 3: діаметр отворів	400	$0.711 \pm 0.0127$
Ступінь 4: діаметр отворів	400	$0.533 \pm 0.0127$
Ступінь 5: діаметр отворів	400	$0.343 \pm 0.0127$
Ступінь 6: діаметр отворів	400	$0.254 \pm 0.0127$
Ступінь 7: діаметр отворів	201	$0.254 \pm 0.0127$

**Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском**

Збирають імпактор Андерсена із встановленим підходящим фільтром. Упевнюються, що система повітронепроникна. Для цього дотримують інструкцій виробника. Підходящий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для вводу проб таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець рото-

вої насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб, а інгалятор був розташований як при використанні. До вихідного патрубка приладу приєднують підходящий вакуумний насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило  $28.3$  л/хв ( $\pm 5\%$ ). Вимикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу, встановлюють кінець ротової насадки у перехідник і випускають дозу з перевернутого інгалятора у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають 5 с перед видаленням інгалятора, приєднаного до перехідника. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають прилад. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу й екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного із ступенів приладу певною кількістю розчинника.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

**Методика для інгаляторів сухих порошків**

*Критичні діаметри на окремих ступенях цього приладу при аеродинамічному визначенні в наш час не досить вив-*

чені при швидкостях потоку, відмінних від 28.3 л/хв. Користувачі повинні обґрунтувати та валідувати використання імпактора за вибраних умов, якщо підібрана швидкість потоку, відмінна від 28.3 л/хв.

Збирають імпактор Андерсена з передсепаратором і встановленим підходящим фільтром; упевнюються, що система повітронепроникна. У залежності від властивостей препарату передсепаратор можна не встановлювати, якщо це обґрунтовано та дозволено. В обґрунтованих випадках, при високих швидкостях потоку можна не встановлювати ступені 6 і 7. Передсепаратор необхідно змастити так само, як і пластини; або в нього слід помістити 10 мл підходячого розчинника. Приєднують прилад до системи повітряного потоку

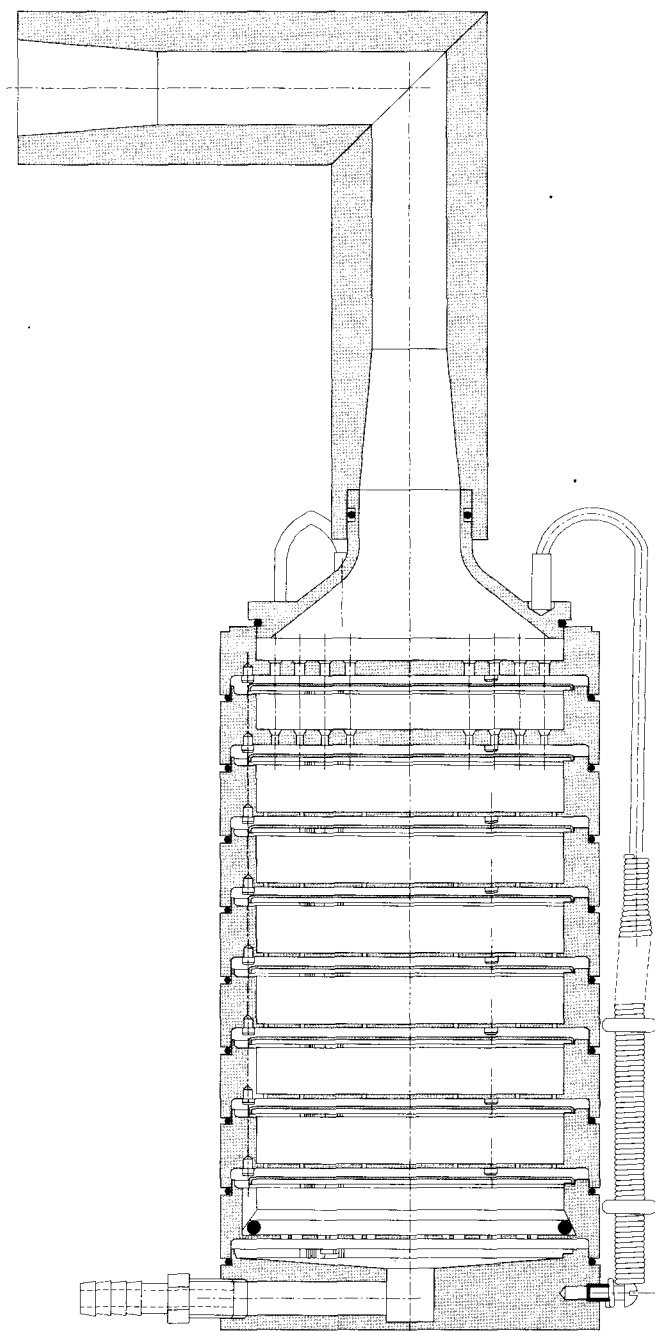


Рисунок 2.9.18.-9. Прилад D: Каскадний імпактор Андерсена, використовуваний для інгаляторів, що знаходяться під тиском

відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8, і Табл. 2.9.18.-4.

Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку  $Q_{out}$ , яка використовується при випробуванні на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротіву насадку інгалятора та прилад.

Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку ( $Q_{out}$ ), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку ( $Q_{in}$ ), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

де:

$P_0$  — атмосферний тиск,

$\Delta P$  — падіння тиску при проходженні через витратомір.

Клапан, що регулює потік, настроюють так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю  $Q_{out}$  ( $\pm 5\%$ ). За допомогою методу, описаного для приладу С, упевнюються, що у клапані виникає критичний потік. Вимикають насос.

Готують інгалятор сухих порошоків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїдному клапані розташовують ротіву насадку інгалятора у перехіднику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час  $T$  ( $\pm 5\%$ ). Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають прилад. Обережно виймають фільтр і екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Видаляють передсепаратор, порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки із приладу; екстрагують діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Екстрагують діючу речовину із внутрішніх стінок і збиральної пластини кожного зі ступенів приладу відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підходящий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

#### ПРИЛАД Е

Прилад Е являє собою каскадний імпактор із 7 ступенями і збірником із мікроотворами (micro-orifice collector - MOC). При швидкості потоку від 30 л/хв до

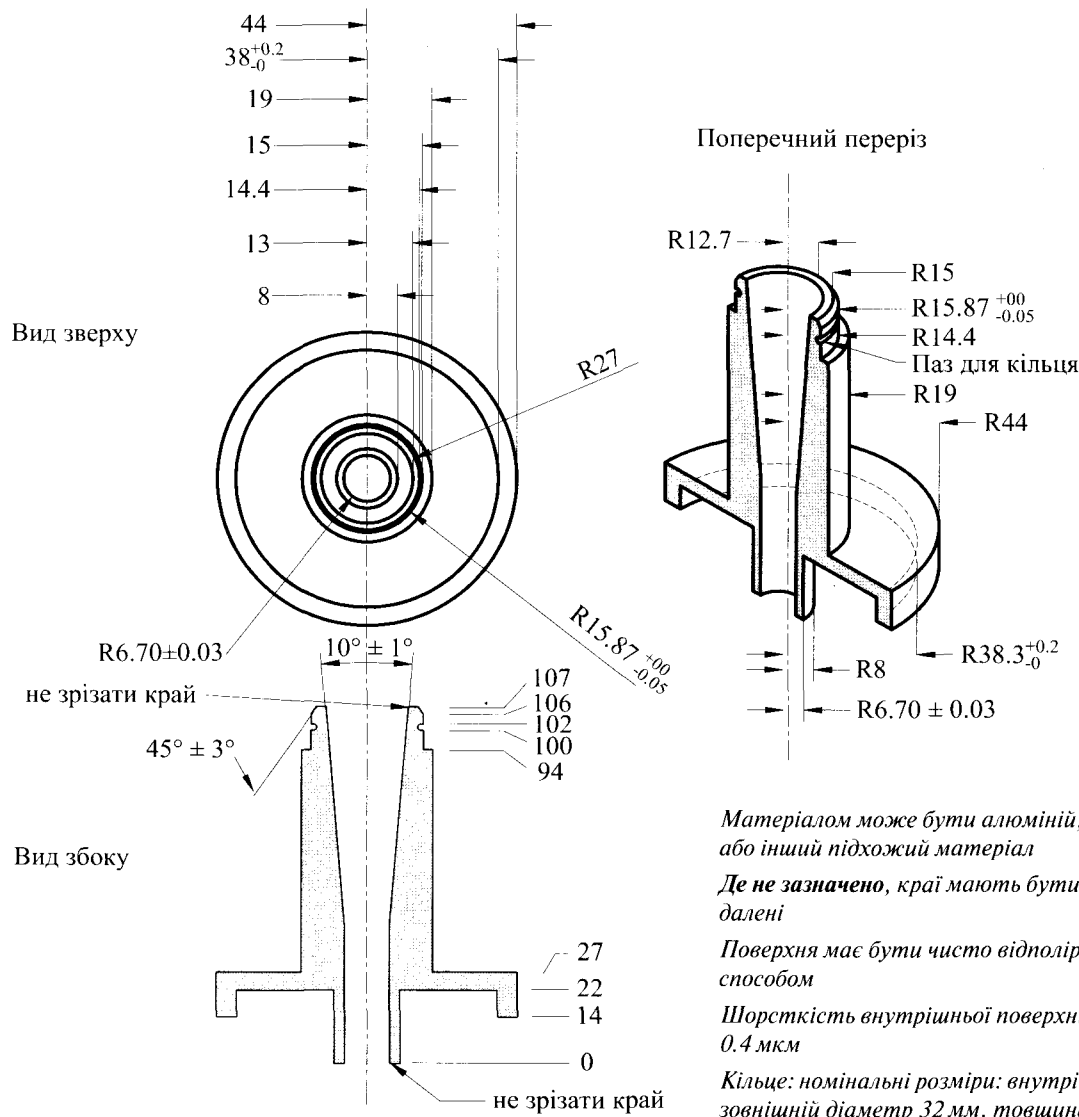


Рисунок 2.9.18.-10. Приєднання порту для вводу проб до передсепаратора в каскадному імпакторі Андерсена  
Розміри зазначені в міліметрах, якщо немає інших зазначень

100 л/хв 50 % значень діаметру ефективного перерізу (значення  $D_{50}$ ) знаходяться в межах від 0.24 мкм до 11.7 мкм, рівномірно розташовуючися на логарифмічній шкалі. У межах цих швидкостей потоку завжди є як мінімум 5 ступенів зі значеннями  $D_{50}$  від 0.5 мкм до 6.5 мкм. Крива ефективності збору для кожного ступеня має малий радіус кривизни і зводить до мінімуму перекриття між ступенями.

Матеріалом конструкції може бути алюміній, нержавіюча сталь або інший підходящий матеріал.

Конструкція імпактора включає знімні імпакторні чаші, розташовані в одній площині (Рис. 2.9.18.-11/14). Є 3 основні секції імпактора: нижня рама, що містить імпакторні чаші; корпус з ущільненням, що містить сопла; кришка, в якій розташовані міжступеневі пропускні канали (Рис. 2.9.18.-11/12). Для всіх ступенів, крім першого, використовуються різні форсунки (Рис. 2.9.18.-13). Потік проходить через імпактор зигзагоподібно.

Критичні розміри зазначені в Табл. 2.9.18.-6.

За рутинної роботи ущільнений корпус і кришку з'єднують в єдину конструкцію. Імпакторні чаші стають доступними, коли конструкцію відкривають у кінці випробування інгалятора. Чаші розташовані в підтримувальному піддоні таким чином, щоб їх можна було виймати одночасно із вийманням піддону.

Порт для вводу проб із внутрішніми розмірами (підходящими для потоку повітря), показаний на Рис. 2.9.18.-7, приєднується до входу імпактора. Якщо необхідно (як правило для інгаляторів сухих порошків), може бути доданий передсепаратор, що приєднують між портом для вводу проб і імпактором. Використовують підходящий перехідник для ротової насадки, щоб забезпечити повітронепроникне з'єднання між інгалятором і портом для вводу проб.

Прилад Е містить кінцевий збірник із мікроотворами (МОС), що для більшості препаратів дозволяє виключити необхідність використання кінцевого фільтра, що доведено при валідації методу. МОС являє собою пластину для фракційного осадження часток із номінальною кількістю отворів 4032, кожний діаметром близь-

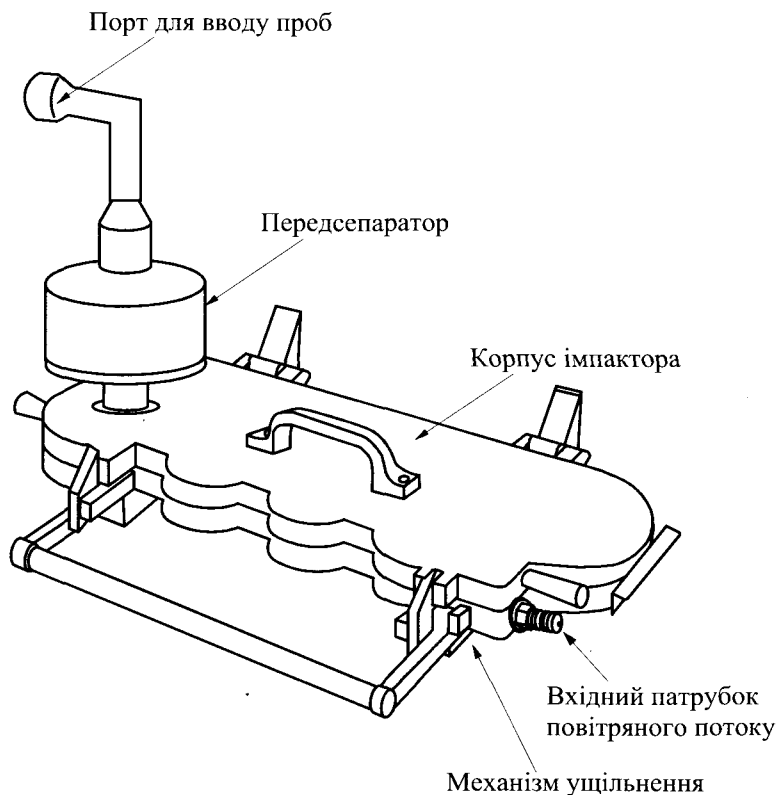


Рисунок 2.9.18-11. Прилад Е (показано зі встановленим передсепаратором)

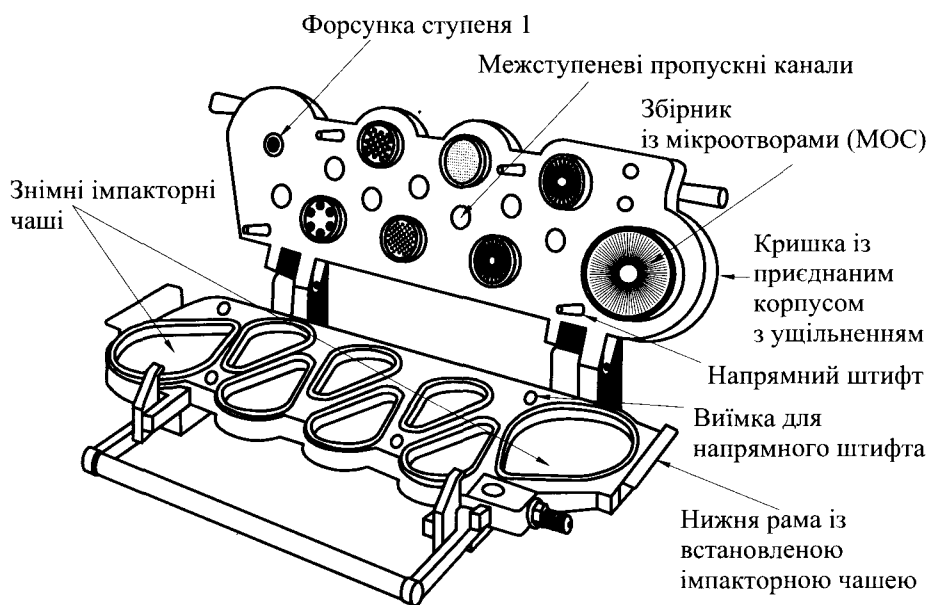


Рисунок 2.9.18-12. Прилад Е із зазначенням деталей

ко 70 мкм. Більшість часток, не захоплених на ступені 7 імпаکتора, будуть захоплені на поверхні чаші, що знаходиться під МОС. Для імпакторів, що функціонують при швидкості потоку 60 л/хв, МОС здатний зібрати 80 % часток розміром 0.14 мкм. Для препаратів зі значною фракцією часток, не захоплених МОС, може бути встановлений додатковий тримач фільтра, який може замінювати МОС або може бути розміщений після МОС (підходячим є фільтр зі скловолокна).

#### Методика для інгаляторів, що знаходяться під тиском

Поміщають чаші в отвори у піддоні для чаш. Вставляють піддон у нижню раму і встановлюють на місце. Опущанням кришку імпаکتора з'єднують з корпусом і рукояткою; закривають імпактор таким чином, щоб забезпечити повітронепроникність системи.

До входу імпаکتора приєднують порт для вводу проб із внутрішніми розмірами, зазначеними на

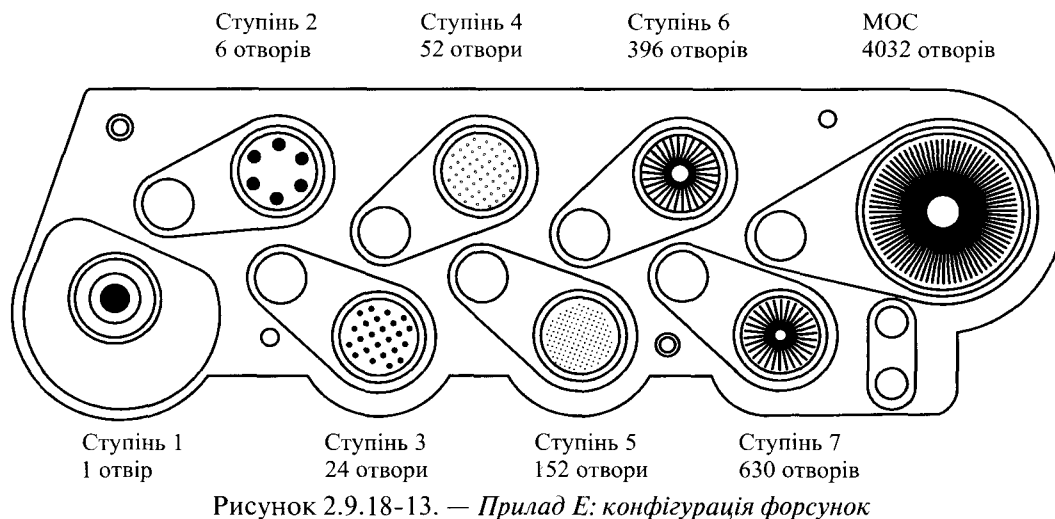


Рисунок 2.9.18-13. — Прилад Е: конфігурація форсунок

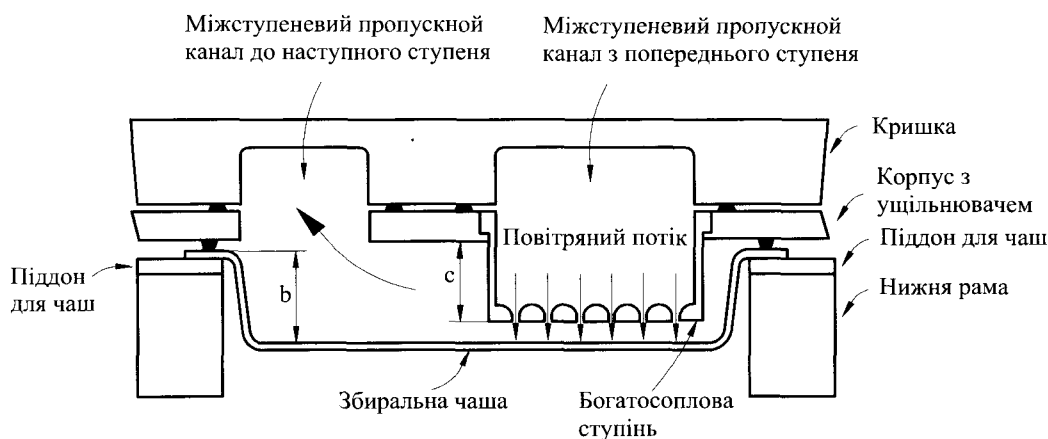


Рисунок 2.9.18-14. Прилад Е: конфігурація міжступеневих прохідних каналів

Таблиця 2.9.18.-6

Критичні розміри для приладу Е

Опис	Розмір (мм)
Передсепаратор (розмір а - див. Рис. 2.9.18.-15)	12.8 ± 0.05
Ступінь 1 : діаметр отвору	14.3 ± 0.05
Ступінь 2 : діаметр отворів	4.88 ± 0.04
Ступінь 3 : діаметр отворів	2.185 ± 0.02
Ступінь 4 : діаметр отворів	1.207 ± 0.01
Ступінь 5 : діаметр отворів	0.608 ± 0.01
Ступінь 6 : діаметр отворів	0.323 ± 0.01
Ступінь 7 : діаметр отворів	0.206 ± 0.01
МОС*	Близько 0.070
Глибина чаші (розмір b - див. Рис. 2.9.18.-14)	14.625 ± 0.10
Шорсткість поверхні збиральної чаші (Ra)	0.5-2 мкм
Ступінь 1: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	0 ± 1.18
Ступінь 2: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	5.236 ± 0.736
Ступінь 3: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	8.445 ± 0.410
Ступінь 4: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	11.379 ± 0.237
Ступінь 5: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	13.176 ± 0.341
Ступінь 6: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	13.999 ± 0.071
Ступінь 7: відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	14.000 ± 0.071
МОС відстань від отвору до корпусу з ущільнювачем**- розмір с	від 14.429 до 14.571
*див. Рис. 2.9.18.-13	
** див. Рис. 2.9.18.-14	

Рис. 2.9.18.-7. Підхожий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для вводу проб таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець ротової насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб. Передня частина ротової насадки інгалятора має знаходитися на тому самому рівні, що і передня частина порту для вводу проб. При приєднанні до перехідника для ротової насадки інгалятор має знаходитися в такому самому положенні, як при використанні. До вихідного патрубку приладу приєднують підхожий насос і регулюють швидкість повітряного потоку через прилад таким чином, щоб на вході в порт для вводу проб вимірюване значення становило 30 л/хв ( $\pm 5\%$ ). Вимикають насос.

Якщо немає інших зазначень в інструкції для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу та відкидають. Вмикають насос, приєднаний до приладу. Готують інгалятор відповідно до інструкції для пацієнтів, встановлюють кінець насадки у перехідник і випускають дозу з інгалятора у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози. Чекають 5 с перед видаленням приєданого інгалятора з перехідника. Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток. Після останнього витягання чекають 5 с, потім вимикають насос.

Розбирають прилад і витягують діючу речовину таким чином: виймають порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки приладу і витягують осаджену діючу речовину відповідною кількістю розчинника. Відкривають імпактор за допомогою рукоятки та піднімають

кришку. Виймають піддон для чаш разом зі збиральними чашами, витягують діючу речовину з кожної чаші відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підхожий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться в кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

### Методика для інгаляторів сухих порошків

Збирають прилад із передсепаратором (Рис. 2.9.18.-15). У залежності від властивостей препарату передсепаратор можна не встановлювати, якщо це обґрунтовано.

Поміщають чаші в отвори у піддоні для чаш. Вставляють піддон у нижню раму і встановлюють на місце. Опусканням кришки імпактора з'єднують з корпусом і рукояткою; закривають імпактор таким чином, щоб забезпечити повітронепроникність системи.

При використанні передсепаратора його слід встановити таким чином: приєднують вставку передсепаратора до його основи. Приєднують основу передсепаратора до входу в імпактор. 15 мл розчинника, що використовується для витягання проби, поміщають у центральну чашу вставки передсепаратора. Поміщають корпус передсепаратора зверху конструкції і закріплюють за допомогою 2 затискачів.

До входу імпактора або передсепаратора приєднують порт для вводу проб із внутрішніми розмірами, зазначеними на Рис. 2.9.18.-7. Підхожий перехідник для ротової насадки поміщають у належне місце порту для

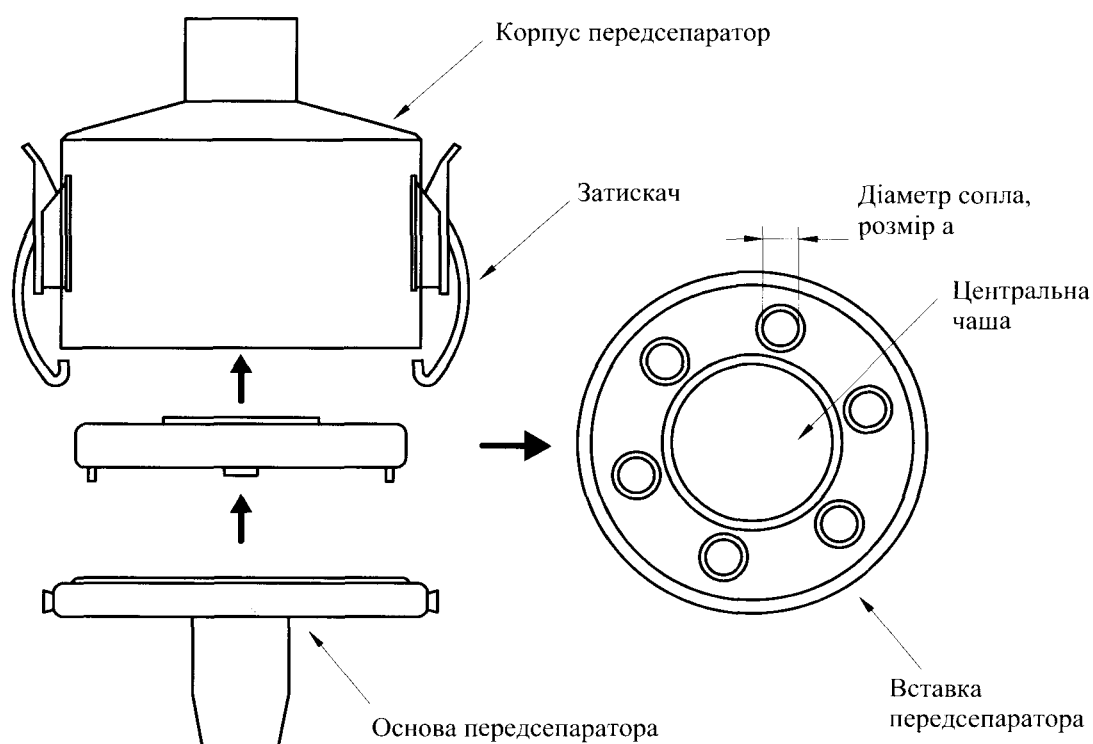


Рисунок 2.9.18-15. Прилад Е: конфігурація передсепаратора



вводу проб таким чином, щоб у встановленому вигляді кінець ротової насадки знаходився вздовж горизонтальної осі порту для вводу проб. Передня частина ротової насадки інгалятора має знаходитися на тому самому ступені, що і передня частина порту для вводу проб. При приєднанні до перехідника для ротової насадки інгалятор має знаходитися в такому самому положенні, як при використанні. Приєднують прилад до системи повітряного потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 2.9.18.-8, і Табл. 2.9.18.-4.

Якщо немає інших зазначень, проводять випробування при швидкості потоку  $Q_{out}$ , яка використовується при випробуванні на однорідність дози, що доставляється, пропускаючи 4 літри повітря через ротову насадку інгалятора та прилад. Приєднують витратомір до порту для вводу проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного

повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку ( $Q_{out}$ ), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку ( $Q_{in}$ ), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P},$$

де:

$P_0$  — атмосферний тиск,

$\Delta P$  — падіння тиску при проходженні через витратомір.

Клапан, що регулює потік, настроюють так, щоб через систему проходив рівномірний потік із необхідною швидкістю  $Q_{out}$  ( $\pm 5\%$ ). За допомогою методу, описаного для приладу С, упевнюються, що в клапані виникає критичний потік. Вимикають насос.

Таблиця 2.9.18-7

Розрахунки для приладу С. Використовують  $q = \sqrt{(60/Q)}$ , де  $Q$  швидкість потоку при випробуванні, у літрах на хвилину. ( $Q_{out}$  для інгаляторів сухих порошоків)

Ефективний діаметр (мкм)	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_4 = 1.7 \cdot q$	Маса зі ступеня 5, $m_5^*$	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 3.1 \cdot q$	Маса зі ступеня 4, $m_4$	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 6.8 \cdot q$	Маса зі ступеня 3, $m_3$	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
	Маса зі ступеня 2, $m_2$	$c = c_2 + m_2$	100

\* ступінь 5 - ступінь з фільтром

Таблиця 2.9.18.-8

Розрахунки для приладу D при швидкості потоку 28.3 л/хв

Ефективний діаметр (мкм)	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_7 = 0.4$	Маса зі ступеня 8, $m_8$	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \cdot 100$
$d_6 = 0.7$	Маса зі ступеня 7, $m_7$	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \cdot 100$
$d_5 = 1.1$	Маса зі ступеня 6, $m_6$	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \cdot 100$
$d_4 = 2.1$	Маса зі ступеня 5, $m_5$	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 3.3$	Маса зі ступеня 4, $m_4$	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 4.7$	Маса зі ступеня 3, $m_3$	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
$d_1 = 5.8$	Маса зі ступеня 2, $m_2$	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \cdot 100$
$d_0 = 9.0$	Маса зі ступеня 1, $m_1$	$c_0 = c_1 + m_1$	$f_0 = (c_0/c) \cdot 100$
	Маса зі ступеня 0, $m_0$	$c = c_0 + m_0$	100

Таблиця 2.9.18-9

Розрахунки для приладу E. Використовують  $q = (60/Q)^x$ , де  $Q$  швидкість потоку при випробуванні, у літрах на хвилину, і  $x$  наведений в таблиці

Ефективний діаметр (мкм)	x	Маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна маса діючої речовини, осадженої з однієї дози	Сумарна фракція діючої речовини (%)
$d_{71} = 0.34 \cdot q$	0.67	Маса з МОС або з кінцевого фільтра, $m_8$	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \cdot 100$
$d_6 = 0.55 \cdot q$	0.60	Маса зі ступеня 7, $m_7$	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \cdot 100$
$d_5 = 0.94 \cdot q$	0.53	Маса зі ступеня 6, $m_6$	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \cdot 100$
$d_4 = 1.66 \cdot q$	0.47	Маса зі ступеня 5, $m_5$	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 2.82 \cdot q$	0.50	Маса зі ступеня 4, $m_4$	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 4.46 \cdot q$	0.52	Маса зі ступеня 3, $m_3$	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
$d_1 = 8.06 \cdot q$	0.54	Маса зі ступеня 2, $m_2$	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \cdot 100$
		Маса зі ступеня 1, $m_1$	$c = c_1 + m_1$	100

Готують інгалятор сухих порошоків до використання відповідно до інструкції для пацієнтів. При увімкненому насосі та закритому двосторонньому соленоїдному клапані розташовують ротову насадку інгалятора у перехіднику. Випускають порошок у прилад, відкриваючи клапан на необхідний час  $T (\pm 5 \%)$ . Повторюють процедуру. Число випущених доз має бути зведене до мінімуму і, як правило, не перевищувати 10. Число доз має бути достатнім, щоб забезпечити правильне і точне визначення дози дрібнодисперсних часток.

Розбирають прилад і витягують діючу речовину таким чином: видаляють порт для вводу проб і перехідник для ротової насадки з передсепаратора (якщо він використовується) і витягують осаджену діючу речовину відповідною кількістю розчинника. При використанні передсепаратора його виймають з імпактора, не допускаючи попадання рідини із чаші всередину імпактора. Витягують діючу речовину з передсепаратора.

Відкривають імпактор за допомогою рукоятки та піднімають кришку. Виймають піддон для чаш разом зі збиральними чашами, витягують діючу речовину з кожної чаші відповідною кількістю розчинника.

Використовуючи підхожий метод аналізу, визначають вміст діючої речовини, що знаходиться у кожному об'ємі розчинника.

Розраховують дозу дрібнодисперсних часток (див. розділ «Розрахунки»).

### РОЗРАХУНКИ

На основі аналізу розчинів, обчислюють масу діючої речовини, осадженої на кожному ступені, на одну дозу, а також масу діючої речовини на одну дозу, осілої у порті для вводу проб, у перехіднику для ротової насадки і у попередньому сепараторі, якщо він використовувався.

Починаючи з кінцевої точки збору (фільтр або МОС), складають таблицю сумарної маси у залежності від діаметра перерізу на відповідному ступені (див. Табл. 2.9.18.-7 для приладу С, 2.9.18.-8 — для приладу D і 2.9.18.-9 — для приладу E). За допомогою інтерполяції обчислюють масу діючої речовини у вигляді часток, розмір яких менше 5 мкм. Ця величина є дозою дрібнодисперсних часток (FPD).

Якщо необхідно і прийнятно (наприклад, у разі лог-нормального розподілу), будують графік залежності зібраної фракції діючої речовини від ефективного діаметра на логарифмічному папері (див. Табл. 2.9.18.-7/9); одержаний графік використовують для визначення середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD) і геометричного стандартного відхилення (GSD), відповідно. Можуть бути також використані відповідні обчислювальні методи.

### 2.9.19. МЕХАНІЧНІ ВКЛЮЧЕННЯ: НЕВИДИМІ ЧАСТКИ

Механічні включення ін'єкційних і внутрішньовенних інфузійних розчинів — це побічні рухомі нерозчинні частки, за винятком бульбашок газу, випадково присутні у розчинах.

Для контролю механічних часток далі описуються 2 методи: Метод 1 (Випробування на механічні включення методом світлоблокування) і Метод 2 (Випробування на механічні включення методом мікроскопії). Для дослідження невидимих часток в ін'єкційних і внутрішньовенних інфузійних розчинах переважно застосовують Метод 1. Однак, для деяких препаратів може бути необхідне проведення випробування на механічні включення методом світлоблокування з подальшим проведенням випробування на механічні включення методом мікроскопії для того, щоб можна було зробити висновок про відповідність препарату встановленим вимогам.

Не всі лікарські засоби для парентерального застосування можуть бути досліджені на вміст невидимих часток одним або обома зазначеними методами. Якщо Метод 1 непридатний, наприклад, у разі зниженої прозорості або підвищеної в'язкості препарату, для проведення випробування використовують Метод 2. Прикладами є емульсії, колоїдні розчини та ліпосомальні препарати. Аналогічно препарати, що створюють повітряні або газові бульбашки при попаданні до датчика, також вимагають застосування методу мікроскопії. Якщо в'язкість випробовуваного препарату досить висока, що перешкоджає його випробуванню будь-яким із даних методів, можна застосувати кількісне розведення підхожим розчинником із метою зниження в'язкості до необхідної величини для того, щоб забезпечити можливість проведення аналізу.

Результати, одержані при дослідженні на механічні включення окремої дозованої одиниці або групи дозованих одиниць препарату, не можуть бути із впевненістю екстрапольовані на інші дозовані одиниці, що залишилися не випробуваними. Таким чином, якщо з одержаних даних необхідно зробити вірні й обґрунтовані висновки, щоб охарактеризувати рівень механічних включень у великій групі дозованих одиниць, слід розробити статистично обґрунтований план відбору проб.

#### МЕТОД 1. ВИПРОБУВАННЯ НА МЕХАНІЧНІ ВКЛЮЧЕННЯ МЕТОДОМ СВІТЛОБЛОКУВАННЯ

Використовують підхожий прилад, заснований на принципі світлоблокування, який дозволяє автоматично вимірювати кількість і розмір часток.

Прилад калібрують, використовуючи підхожі сертифіковані матеріали порівняння, що складаються з дисперсій сферичних часток відомих розмірів — 10 мкм та 25 мкм. Такі стандартні частки дисперговані у воді,

*вільній від часток, Р.* Слід вжити заходи, що дозволяють уникнути агрегації часток при диспергуванні.

**Загальні застереження.** Випробування необхідно здійснювати в умовах, що обмежують попадання механічних включень, найкраще в зоні ламінарного потоку повітря.

Дуже ретельно промивають використовуваний скляний посуд і фільтраційне обладнання, крім мембранних фільтрів, теплим розчином миючого засобу із подальшим обполіскуванням необхідною кількістю води для видалення слідів миючого засобу. Безпосередньо перед випробуванням обполіскують обладнання від верху до низу, зовні і потім всередині *водою, вільною від часток, Р.*

Необхідно виключити виникнення бульбашок повітря у випробовуваному зразку, особливо під час перенесення проби до посудини, в якій буде проводитися вимірювання.

Для того, щоб переконатися у відповідності умов проведення випробування необхідним вимогам і належній якості очищення скляного посуду і води, необхідно виконати таке випробування. Визначають наявність механічних включень у п'яти пробах *води, вільної від часток, Р* (кожна по 5 мл), згідно з методикою, описаною нижче. Якщо у 25 мл об'єднаної проби кількість часток розміром 10 мкм або більше перевищує 25, прийняті запобіжні заходи для проведення випробувань недостатні. Повторюють підготовчі стадії, доки обладнання, скляний посуд і вода не стануть придатними для проведення випробування.

**Методика.** Перемішують вміст зразка, повільно та безперервно перевертаючи контейнер 20 разів. Якщо необхідно, обережно видаляють упаковку. Зовнішні поверхні контейнера, що розкривають, очищають струменем *води, вільної від часток, Р* і розкривають контейнер, уникаючи внесення будь-якого забруднення. Для видалення бульбашок повітря використовують підходящу процедуру, наприклад, відстоюють розчин протягом 2 хв або обробляють ультразвуком.

Для лікарських засобів для парентерального застосування великих об'ємів випробовують окремі дозовані одиниці. Для лікарських засобів для парентерального застосування малих об'ємів менше 25 мл об'єднують 10 або більше дозованих одиниць у чистому контейнері для одержання об'єму не менше 25 мл; в об'єднаних і дозованих випадках випробовуваний розчин може бути приготований за допомогою змішування вмісту підходящої кількості флаконів і розведення до об'єму 25 мл *водою, вільною від часток, Р* або підходящим розчинником, вільним від механічних часток, якщо *вода, вільна від часток, Р*, непридатна. Випробування лікарських засобів для парентерального застосування малих об'ємів із вмістом 25 мл або більше можуть бути проведені індивідуально.

Порошки для парентерального застосування розчиняють у *воді, вільній від часток, Р*, або у підходящому роз-

чиннику, вільному від часток, якщо *вода, вільна від часток, Р*, непридатна.

Кількість випробовуваних зразків має бути достатньою для забезпечення статистично обґрунтованої оцінки. Для лікарських засобів для парентерального застосування великих об'ємів або малих об'ємів зі вмістом 25 мл або більше можуть бути випробувані менше 10 дозованих одиниць із використанням підходящого плану відбору проб.

Відбирають 4 проби, не менше 5 мл кожна, і визначають кількість часток із розмірами, що дорівнюють або перевищують 10 мкм і 25 мкм. Виключають результат, одержаний для першої проби, і розраховують середню кількість часток у випробовуваному зразку.

**Оцінка результатів.** Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл застосовують критерій випробування 1.А.

Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом менше 100 мл застосовують критерій випробування 1.В.

Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом 100 мл застосовують критерій випробування 1.В.

Якщо середня кількість часток перевищує граничне значення, проводять випробування препарату на механічні включення методом мікроскопії.

*Випробування 1.А — Розчини для інфузій або розчини для ін'єкцій у контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл.*

Препарат витримує випробування, якщо середня кількість часток у випробовуваних одиницях не перевищує 25 в 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 3 в 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше.

*Випробування 1.В — Розчини для інфузій або розчини для ін'єкцій у контейнерах із номінальним об'ємом менше 100 мл.*

Препарат витримує випробування, якщо середня кількість часток у випробовуваних одиницях не перевищує 6000 в 1 контейнері для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 600 в 1 контейнері для часток розміром 25 мкм або більше.

## МЕТОД 2. ВИПРОБУВАННЯ НА МЕХАНІЧНІ ВКЛЮЧЕННЯ МЕТОДОМ МІКРОСКОПІЇ

Використовують підходящий бінокулярний мікроскоп, фільтруючий пристрій для затримання механічних включень і мембранний фільтр для випробування.

Мікроскоп має бути споряджений окулярним мікрометром, каліброваним за об'єкт-мікрометром, механічним столиком, здатним утримувати і переміщувати фільтраційну площу мембранного фільтра,

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

2 підходящими освітлювачами для забезпечення епіскопичного освітлення і додаткового бічного освітлення та відрегульований на збільшення  $\times (100 \pm 10)$ .

Окулярний мікрометр становить собою кругову діаметральну окулярну сітку (див. Рис. 2.9.19.-1), що складається з великого круга, розділеного візирними перехрестями на квадранти, прозорих і чорних еталонних кругів діаметром 10 мкм і 25 мкм при 100-кратному збільшенні та лінійної шкали, градуйованої із кроком 10 мкм. Калібрування проводять, використовуючи об'єкт-мікрометр, сертифікований національною або міжнародною організацією стандартизації. Припустима відносна похибка лінійної шкали окулярної сітки у межах ( $\pm 2\%$ ). Великий круг означає поле зору окулярної сітки (ПЗОС).

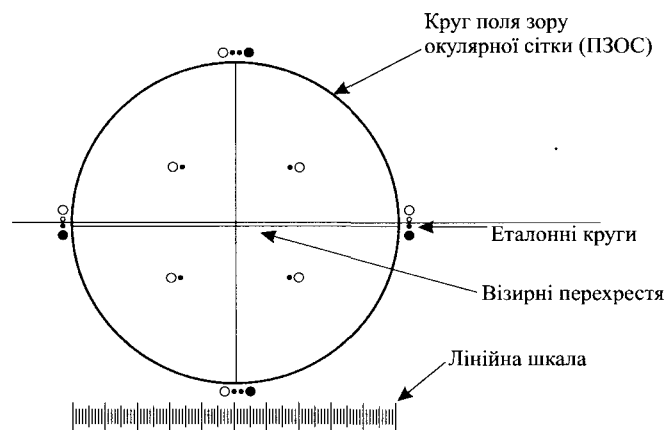


Рисунок 2.9.19.-1. Кругова діаметральна окулярна сітка

Необхідні два освітлювача. Один - внутрішній епіскопичний з яскравим полем освітлення, другий - зовнішній додатковий освітлювач, що може фокусуватися і регулюється, щоб забезпечувати відбите бічне освітлення під кутом  $10-20^\circ$ .

Фільтраційний пристрій для затримання механічних включень складається із фільтротримача, виготовленого зі скла або іншого підходячого матеріалу, і обладнаний джерелом створення вакууму та підходящим мембранним фільтром.

Мембранний фільтр повинен мати відповідний розмір, має бути забарвлений у чорний або темно-сірий колір, може бути з нанесеною сіткою або без неї та має номінальний розмір пор  $1.0\text{ мкм}$  або менше.

**Загальні застереження.** Випробування проводять в умовах, що обмежують забруднення механічними частками, переважно, у зоні ламінарного потоку повітря.

Дуже ретельно промивають використовуваний скляний посуд і фільтраційне обладнання, крім мембранного фільтра, теплим розчином миючого засобу з подальшим обполіскуванням необхідною кількістю води для видалення залишків миючого засобу. Безпосередньо перед випробуванням обполіскують обладнання від верху до низу, зовні та потім всередині *водою, вільною від часток, Р*.

Для того, щоб переконатися у відповідності умов проведення випробування необхідним вимогам і належній якості очищення скляного посуду, мембранного фільтра та води, необхідно виконати таке випробування. Визначають наявність механічних включень у  $50\text{ мл}$  *води, вільної від часток, Р*, згідно з методикою, описаною нижче. Якщо в зоні фільтрації кількість часток розміром  $10\text{ мкм}$  або більше перевищує  $20$ , а кількість часток розміром  $25\text{ мкм}$  або більше перевищує  $5$ , вжиті запобіжні заходи для проведення випробувань недостатні. Повторюють підготовчі стадії, доки обладнання, скляний посуд, мембранний фільтр і вода не стануть придатними для проведення випробування.

**Методика.** Перемішують вміст зразків, повільно та послідовно перевертаючи контейнер  $20$  разів. Якщо необхідно, обережно видаляють упаковку. Зовнішні поверхні контейнера, що розкривають, очищують струменем *води, вільної від часток, Р* і розкривають контейнер, уникаючи внесення будь-якого забруднення.

Для лікарських засобів для парентерального застосування великих об'ємів випробовують окремі дозовані одиниці. Для парентеральних розчинів об'ємом менше  $25\text{ мл}$  об'єднують  $10$  або більше дозованих одиниць в очищеному контейнері; якщо це обґрунтовано і дозволено, випробовуваний розчин може бути приготований за допомогою змішування вмісту відповідної кількості флаконів і розведення до об'єму  $25\text{ мл}$  *водою, вільною від часток, Р* або підходящим розчинником, вільним від часток, якщо *вода, вільна від часток, Р* непридатна. Випробування лікарських засобів для парентерального застосування малих об'ємів зі вмістом  $25\text{ мл}$  або більше можуть бути проведені індивідуально.

Порошки для парентерального застосування розчиняють у *воді, вільній від часток, Р* або у підходящому розчиннику, вільному від часток, якщо *вода, вільна від часток, Р* непридатна.

Кількість випробовуваних зразків має бути достатньою для забезпечення статистично обґрунтованої оцінки. Для лікарських засобів парентерального застосування великих об'ємів або малих об'ємів, що містять  $25\text{ мл}$  або більше, можуть бути випробувані менше  $10$  дозованих одиниць із використанням підходячого плану відбору проб.

Змочують внутрішню поверхню фільтротримача з мембранним фільтром, декількома мілілітрами *води, вільної від часток, Р*. Переносять у фільтраційну лійку весь об'єм об'єднаного розчину або однієї одиниці та створюють вакуум. Якщо необхідно, додають розчин порціями, поки не буде профільтрований весь об'єм. Після останнього додавання розчину починають обполіскування внутрішніх стінок фільтротримача струменем *води, вільної від часток, Р*. Вакуум відключають не відразу для того, щоб підсушити поверхню мембранного фільтра. Фільтр поміщають у чашку Петрі та висушують на повітрі, нещільно прикривши кришку. Після того, як фільтр висушений, поміщають чашку Петрі на столик мікроскопа, ретельно досліджують

весь мембранний фільтр при відбитому світлі від освітлювального пристрою та підраховують частки розміром 10 мкм або більше і розміром 25 мкм або більше. Альтернативно допускається підрахування числа часток на окремій частині фільтра з подальшим перерахуванням загальної кількості часток на весь фільтр. Обчислюють середню кількість часток у випробовуваному зразку.

Процес визначення розміру часток із використанням круглої діаметральної окулярної сітки проводять за допомогою уявного перетворення зображення кожної частки в круг і подальшого порівняння її з еталонними кругами окулярної сітки, діаметр яких становить 10 мкм і 25 мкм. Таким чином, частки не переміщуються зі свого початкового місцеположення в межах поля зору окулярної сітки і не накладаються на еталонні круги. Внутрішній діаметр прозорих еталонних кругів окулярної сітки використовують для визначення розміру білих і прозорих часток, у той час як розмір темних часток визначають, використовуючи зовнішній діаметр чорних непрозорих еталонних кругів окулярної шкали.

При проведенні випробування на механічні частки методом мікроскопії не слід намагатися визначити розмір або кількість аморфних, напіврідких або інших морфологічно розпливчастих матеріалів, що на мембранному фільтрі мають вигляд плями або знебарвлення. Ці матеріали мають незначний рельєф поверхні або не мають його зовсім і характеризуються желатиноподібним або плівкоподібним зовнішнім виглядом. У цьому разі інтерпретації підрахунку може сприяти проведення випробування проби розчину на механічні включення методом світлоблокування.

**Оцінка результатів.** Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл застосовують критерій випробування 2.А.

Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом менше 100 мл застосовують критерій випробування 2.В.

Для лікарських засобів у контейнерах із номінальним об'ємом 100 мл застосовують критерій випробування 2.В.

*Випробування 2. А — Розчини для інфузій або розчини для ін'єкцій у контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл.*

Лікарський засіб витримує випробування, якщо середня кількість часток у випробовуваних одиницях не перевищує 12 на 1 мл для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 2 на 1 мл для часток розміром 25 мкм або більше.

*Випробування 2. В — Розчини для інфузій або розчини для ін'єкцій у контейнерах із номінальним об'ємом менше 100 мл.*

Лікарський засіб витримує випробування, якщо середня кількість часток у випробовуваних одиницях не перевищує 3000 на 1 контейнер для часток розміром 10 мкм або більше і не перевищує 300 на 1 контейнер для часток розміром 25 мкм або більше.

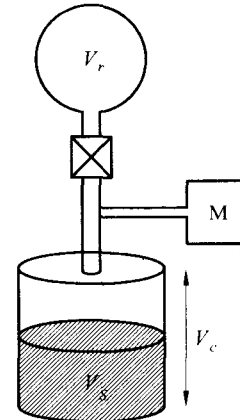
### 2.9.23. ПІКНОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГУСТИНИ ТВЕРДИХ РЕЧОВИН

Пікнометричне визначення густини твердих речовин призначене для визначення об'єму, що займає відома маса порошку, шляхом вимірювання об'єму газу, який витісняється при певних умовах. Звідси розраховується пікнометрична густина твердих речовин.

#### ОБЛАДНАННЯ

Прилад (див. Рис. 2.9.23.-1) складається із таких частин:

- герметично закупореної комірки, з пустою коміркою об'ємом ( $V_c$ ), з'єднаної через клапан із коміркою порівняння, із об'ємом порівняння ( $V_r$ ),
- системи, здатної нагнітати у випробовувану комірку газ для вимірювання до певного тиску ( $P$ ), зазначеного на манометрі,
- системи, при'єднаної до джерела газу вимірювання, переважно гелію, якщо немає інших зазначень<sup>(1)</sup>.



- $V_r$  = об'єм порівняння  
 $V_c$  = об'єм комірки  
 $V_s$  = об'єм зразка  
 $M$  = манометр

Рисунок 2.9.23.-1. Схематична діаграма газового манометра

Температура газу в пікнометрі має бути від 15 °С до 30 °С і не має змінюватися на більш як 2 °С в ході вимірювання.

<sup>(1)</sup> Якщо використовується не гелій, можуть виходити інші об'єми, ніж при використанні гелію, оскільки проникність газу залежить як від розміру пор, так і площі поперечного перетину матеріалу, що проникає. Наприклад, пікнометричні густини пористих матеріалів будуть завищені при вимірюванні з використанням азоту в порівнянні з гелієм.

Прилад калібрують, тобто визначають об'єми ( $V_c$ ) і ( $V_r$ ), використовуючи калібровані поліровані сталеві кульки, що мають загальний об'єм відомий з точністю до  $0.001 \text{ см}^3$  (близько  $6 \text{ см}^3$ ). Процес, описаний нижче, проводять у два цикли. Перший із пустою випробовуваною коміркою і другий зі сталевими кульками, вміщеними у випробовувану комірку. Об'єми ( $V_c$ ) і ( $V_r$ ) розраховують, використовуючи формулу визначення об'єму зразка, беручи об'єм першого циклу за нульовий об'єм.

### МЕТОДИКА

Зважують випробовувану комірку пікнометра і записують масу. Заповнюють випробовувану комірку певною масою порошку випробовуваної субстанції. Закупорюють випробовувану комірку пікнометра. Видаляють легкі забруднюючі речовини порошку дегазуванням під постійним потоком газу; іноді порошки можуть бути попередньо дегазовані під вакуумом.

Поки клапан, що з'єднує випробовувану комірку з коміркою порівняння, відкритий, записують тиск порівняння системи ( $P_r$ ) за манометром. Для розділення випробовуваної комірки і комірки порівняння закривають клапан. У випробовувану комірку нагнітають газ до початкового тиску ( $P_i$ ) і записують одержане значення. Відкривають клапан, щоб з'єднати випробовувану комірку із коміркою порівняння. Записують кінцевий тиск ( $P_f$ ). Послідовність вимірювань для даного зразка порошку повторюють доти, доки різниця між кожним наступним вимірюваним об'ємом зразка ( $V_s$ ) становитиме не більше 0.5 %. Об'єм зразка виражають в кубічних сантиметрах. З випробовуваної комірки висипають порошок і визначають кінцеву масу порошку в грамах ( $m$ ).

### ПОДАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Об'єм зразка ( $V_s$ ) обчислюють за формулою:

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

Густину ( $\rho$ ) обчислюють за формулою:

$$\rho = \frac{m}{V_s}$$

### 2.9.25. ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ

Дане випробування використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин гумок жувальних медичних. Проводиться випробування із застосуванням процедур механічного замісу шматка гумки, вміщеної в маленьку камеру, призначену імітувати процес жування.

### ОБЛАДНАННЯ

Прилад жування (Рис. 2.9.25.-1) складається із:

- 1 жувальної камери,
- 1 вертикального поршня,
- 2 горизонтальних поршнів із кільцями і круглими ущільнювачами.

Жувальна камера складається із 4 індивідуальних частин:

- 1 центральної камери,
- 1 лійки (Рис. 2.9.25.-2),
- 2 напрямних із втулками (Рис. 2.9.25.-3).

Лійка і направляючі встановлені на центральну камеру. Кільце вставлене в поршень і обрамоване ущільнювачем; ущільнювальне кільце забезпечує водонепроникність камери. Горизонтальні поршні встановлені в жувальній камері за допомогою напрямних.

Гумка штучно жусться горизонтальними поршнями, а вертикальний поршень забезпечує незмінно правильне розташування гумки в жувальній камері.

Швидкість жування пристрою контролюється для гарантії постійного циклу. Один цикл жування визначається як початок руху горизонтального поршня від найвищого положення до свого максимально нижнього положення і руху назад до найвищого положення. Протягом одного циклу вертикальний поршень рухається від максимально нижнього положення до найвищого і назад до найнижчого положення.

Хід кожного горизонтального поршня становить 25.0 мм. Максимальна відстань між двома цими поршнями становить 50 мм. Мінімальна відстань між двома горизонтальними поршнями становить від 0.1 мм до 1.0 мм. Хід вертикального поршня становить 22.0 мм.

Рух горизонтальних поршнів контролюється таким чином, щоб два поршні досягали свого максимально-го положення одночасно. Рух вертикального поршня контролюється таким чином, щоб він не вступав в суперечність із рухом горизонтальних поршнів.

Якщо необхідно, прилад може бути конструйованим таким чином, щоб у кінці процесу жування горизонтальні поршні крутилися навколо своїх осей у протилежні напрями один до одного для того, щоб одержати ефект максимального жування.

Всі частини пристрою, що контактують із препаратом або середовищем розчинення, мають бути хімічно інертні і не мають абсорбувати, реагувати або взаємодіяти із зразком.

### МЕТОДИКА

Для кожного визначення необхідна така інформація:

- склад, об'єм і температура середовища розчинення,
- число жувальних рухів за хвилину,

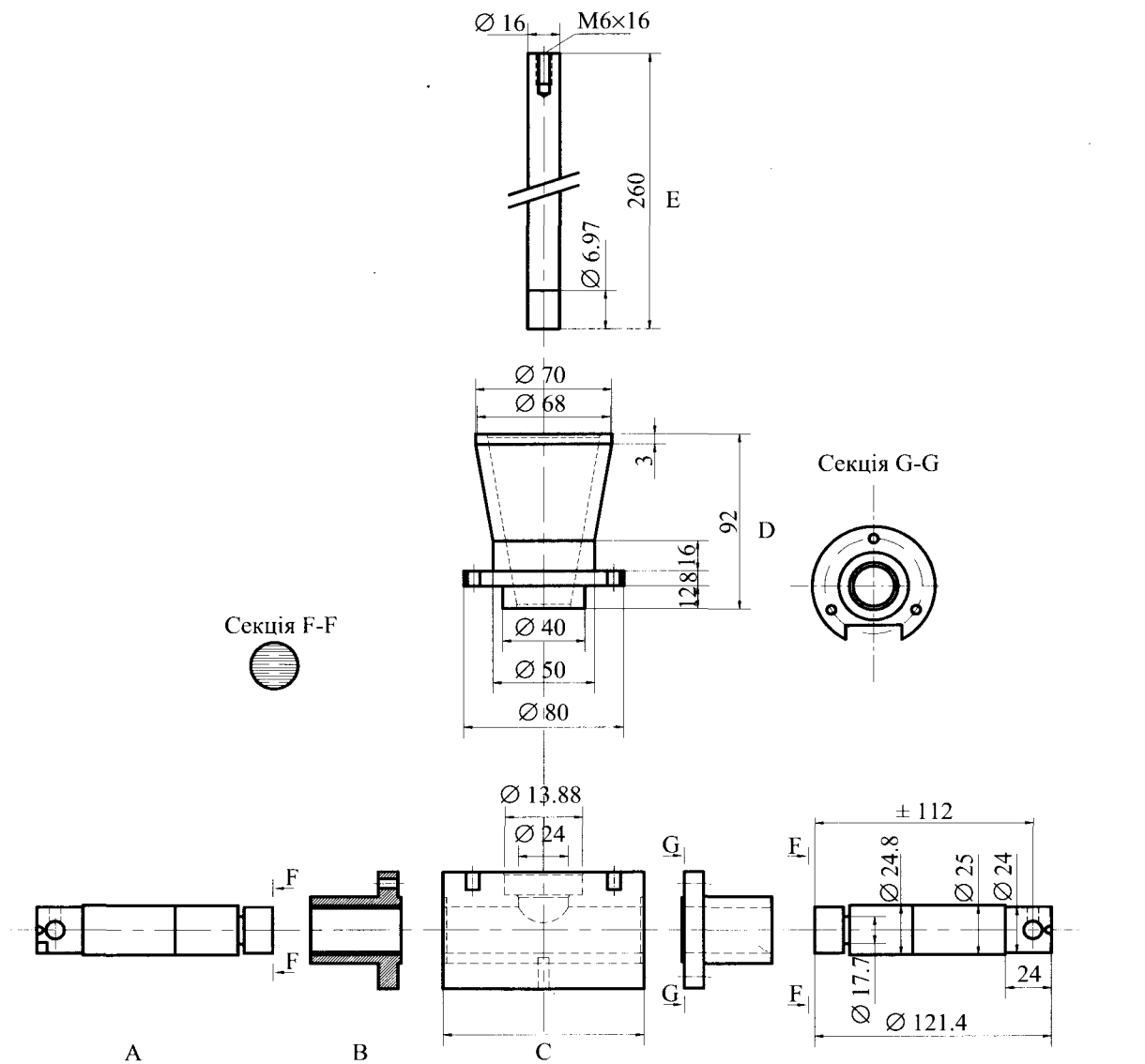
- час і метод відбору проб,
- чи проводять кількісне визначення на залишку жувальної гумки або на середовищі розчинення,
- метод кількісного визначення.

Зазначений об'єм середовища розчинення поміщають в жувальну камеру. Звичайно це становить 20 мл фосфатного буферного розчину рН 6.0 Р2. Підтримують температуру середовища розчинення ( $37 \pm 0.5$ ) °С, використовуючи електричний пристрій із зовнішнім контролем. Встановлюють швидкість руху поршня на встановлене число жувань за хвилину (звичайно 60). Ретельно зважують порцію гумки або всю гумку, поміщають в жувальну камеру і запускають прилад.

ВІДБІР ПРОБ І ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Пристрій зупиняють у зазначений час. Видаляють залишок гумки і відбирають пробу зі середовища розчинення. Визначають вміст діючої речовини або речовин підходящим методом. Після кожної процедури відбору проб може проводитися оновлення середовища, при цьому слід шляхом перерахунку компенсувати зміну об'єму середовища розчинення або розбавлення. Альтернативно визначають вміст діючої речовини або речовин, що залишилися в гумці. Послідовно проводять випробування для 6 жувальних гумок медичних.

Кількість діючих речовин, розчинених протягом зазначеного часу, виражають у відсотках від номінального вмісту.



А. Горизонтальний поршень  
В. Напрявні

С. Жувальна камера  
D. Лійка

Е. Вертикальний поршень

Рисунок 2.9.25.-1. Жувальна камера та поршень  
Розміри зазначені в мілітрах

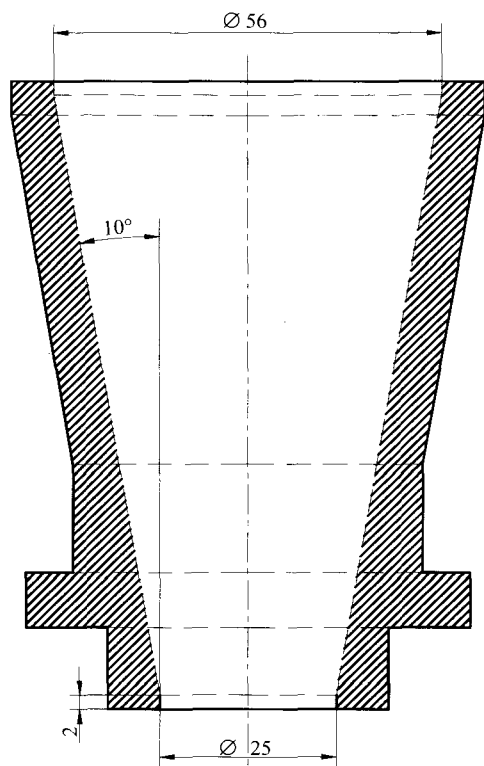


Рисунок 2.9.25.- 2. Лійка  
Розміри зазначені в мілілітрах

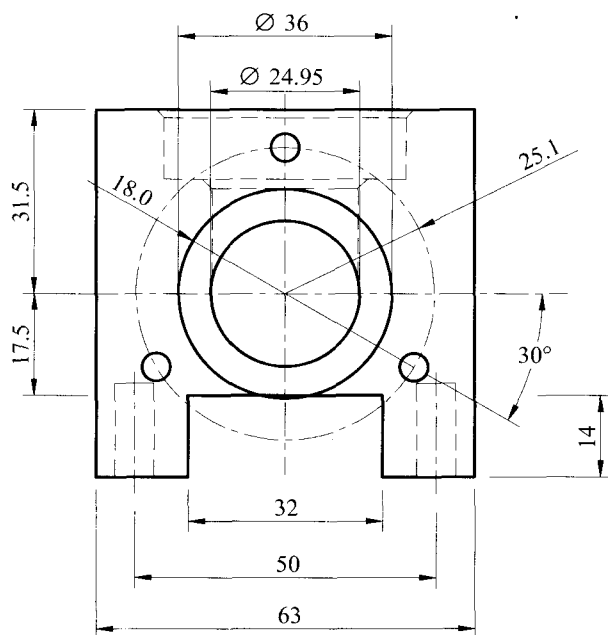


Рисунок 2.9.25. - 3. Напрямна (секція G-G)  
Розміри зазначені в мілілітрах

### 2.9.26. ВИЗНАЧЕННЯ ПИТОМОЇ ПЛОЩІ ПОВЕРХНІ АДСОРБЦІЄЮ ГАЗУ

#### ВСТУП

Питому площу поверхні порошків визначають фізичною адсорбцією газу на поверхню твердих речовин і вимірюванням кількості адсорбованого газу, відпові-

дного мономолекулярному шару. Фізична адсорбція відбувається у результаті відносно слабких сил (сил Ван-дер-Ваальса) взаємодії між молекулами газу, що адсорбується, і адсорбуючою поверхнею випробовуваного порошку. Вимірювання звичайно проводять при температурі кипіння азоту. Кількість адсорбованого газу може бути виміряна об'ємним методом або методом безперервного потоку.

#### ТЕОРІЯ БРУНАУЕРА, ЕММЕТА І ТЕЛЛЕРА (БЕТ) І ВИЗНАЧЕННЯ ПИТОМОЇ ПЛОЩІ ПОВЕРХНІ

##### БАГАТОТОЧКОВЕ ВИМІРЮВАННЯ

Результати обробляють за рівнянням ізотерми адсорбції Брунауера, Еммета і Теллера (БЕТ):

$$\frac{1}{V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right)} = \frac{C-1}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1),$$

де:

$P$  — парціальний тиск пари газу, що адсорбується, в рівноважному стані з поверхнею при температурі 77.4 К (температура кипіння азоту), у паскалях,

$P_0$  — тиск насиченої пари газу, що адсорбується, у паскалях,

$V_a$  — об'єм адсорбованого газу за стандартної температури і тиску (СТТ) [273.15 К і атмосферному тиску ( $1.013 \times 10^5$  Па)], у мілілітрах,

$V_m$  — об'єм адсорбованого за СТТ газу, необхідний для утворення уявного моношару, у мілілітрах,

$C$  — безрозмірна константа, пов'язана з ентальпією адсорбції газу, що адсорбується на зразку порошку.

Значення  $V_a$  вимірюють для кожного з не менше 3 значень  $P/P_0$ .

Потім будують графік, наносячи значення БЕТ

$$\frac{1}{V_a \left( \frac{P_0}{P} - 1 \right)}$$

і  $P/P_0$  у відповідності із рівнянням (1). Одержаний графік має являти собою пряму лінію звичайно в діапазоні відносного тиску приблизно від 0.05 до 0.3. Результати вважаються прийнятними, якщо коефіцієнт кореляції  $r$  лінійної регресії становить не менше 0.9975; тобто  $r^2$  становить не менше 0.995. Для одержаної лінійної залежності за допомогою лінійного регресійного аналізу розраховують нахил, що дорівнює  $(C-1)/V_m C$ , і відрізок, що відтинається на осі ординат, дорівнює  $1/V_m C$ . Із цих значень розраховують  $V_m$  як  $1/(\text{нахил} + \text{відрізок, що відтинається на осі ординат})$ , у той час як  $C$  розраховують як  $(\text{нахил} / \text{відрізок, що відтинається на осі ординат}) + 1$ . З розрахованих таким чи-



ном значень  $V_m$  визначають питому площу поверхні,  $S$ , в  $\text{м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ , за рівнянням:

$$S = \frac{V_m N_a}{m \times 22400} \quad (2),$$

де:

- $N$  — число Авогадро ( $6.023 \times 10^{23}$  моль<sup>-1</sup>),  
 $a$  — ефективна площа поперечного перетину однієї адсорбованої молекули, в квадратних метрах ( $0.162 \text{ нм}^2$  для азоту та  $0.195 \text{ нм}^2$  для криптону),  
 $m$  — маса випробовуваного порошку, у грамах,  
 22400 — об'єм, у мілілітрах, що займається 1 молем газу, що адсорбується за СТТ, який враховує незначні відхилення від ідеалу.

Необхідне одержання не менше 3 точок. Можуть бути проведені додаткові вимірювання, особливо в тих рідких випадках, коли виходить нелінійність за значень  $P/P_0$ , близьких до 0.3. Оскільки нелінійність часто виходить за  $P/P_0$  нижчою за 0.05, не рекомендується використовувати значення в цьому діапазоні. Тест на лінійність, обробка результатів і розрахунок питомої площі поверхні зразка описаний вище.

### ОДНОТОЧКОВЕ ВИМІРЮВАННЯ

Для визначення питомої площі поверхні методами адсорбції динамічного потоку газу (Метод I) або об'ємної адсорбції газу (Метод II) звичайно потрібно не менше 3 вимірювань  $V_a$  за різних значень  $P/P_0$ . Однак, за певних умов, описаних нижче, може бути прийнятним визначення питомої площі поверхні порошку на основі одного значення  $V_a$ , виміряного при одному значенні  $P/P_0$ , що дорівнює 0.300 (що відповідає 0.300 мольної частки азоту або 0.001038 мольної частки криптону), використовуючи таке рівняння для розрахунку  $V_m$ :

$$V_m = V_a \left(1 - \frac{P}{P_0}\right) \quad (3)$$

Питому площу поверхні потім розраховують із значень  $V_m$  за рівнянням (2), наведеним вище.

Одноточковий метод може застосовуватися безпосередньо для низки зразків порошку з даного матеріалу, для яких константа матеріалу  $C$  набагато більша одиниці. Ці випадки можуть бути підтверджені шляхом порівняння значень питомої площі поверхні низки зразків порошку, визначених методом одноточкового і багатоточкового вимірювання. Близькі значення за двома методами свідчать про те, що  $1/C$  близько до 0. Одноточковий метод може бути застосований непрямо для низки дуже схожих зразків порошоків із даного матеріалу, для яких константа  $C$  не є нескінченною, але можна передбачити, що вона постійна. За цих умов помилка, пов'язана з одноточковим методом, може бути зменшена або виключена застосуванням багатоточкового методу для розрахунку значення  $C$  для одного зразка з низки порошоків за БЕТ-графіком, з яко-

го  $C$  розраховують як  $(1 + \text{нахил/відрізок, що відтиснується на осі ординат})$ . Потім розраховують значення  $V_m$  з одного значення  $V_a$ , виміряного за одного значення  $P/P_0$ , за рівнянням:

$$V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1\right) \left[\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \left(\frac{P}{P_0}\right)\right] \quad (4)$$

Питому площу поверхні розраховують з  $V_m$ , використовуючи рівняння (2), наведене вище.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ

У цьому розділі описані методи, що використовуються для приготування зразків, методика адсорбції динамічного потоку газу (Метод I) і методика об'ємної адсорбції газу (Метод II).

### ПРИГОТУВАННЯ ЗРАЗКА

#### Дегазація

До визначення питомої площі поверхні зразка необхідно видалити гази і пари, які можуть бути адсорбовані на поверхні порошоків після виробництва, в ході їх обробки, транспортування і зберігання. У разі неповної дегазації результати визначення питомої площі поверхні можуть бути занижені або нестійкі, внаслідок того, що поверхня покрита молекулами раніше адсорбованих газів або парів. Умови дегазації критичні для одержання необхідної точності і правильності вимірювань питомої площі поверхні лікарських засобів через чутливість до них поверхні матеріалів.

*Умови.* Слід показати, що умови дегазації призводять до одержання відтворюваних БЕТ-графіків, постійної маси випробовуваного порошку і не спостерігаються видимі фізичні або хімічні зміни у випробовуваному порошку.

При дегазації температура, тиск і час мають бути вибрані так, щоб початкова площа твердої речовини відтворювалася якомога точніше. Дегазація багатьох субстанцій часто досягається застосуванням вакууму або продуванням зразка потоковою течією інертного сухого газу, або застосуванням методу циклічної десорбції-адсорбції. В обох випадках іноді застосовують високі температури для підвищення швидкості видалення забруднень з поверхні. Якщо немає особливих зазначень, слід уникати дегазації при нагріванні, оскільки це може призводити до змін поверхневих властивостей порошку.

Якщо застосовується нагрівання, рекомендована температура і час дегазації мають бути якомога меншими для одержання високо відтворюваних результатів вимірювання питомої площі поверхні в межах прийнятного проміжку часу. Для зразків, чутливих до дегазації, можна застосувати інші методи дегазації, такі як метод циклічної десорбції-адсорбції.

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

### Газ, що адсорбується

Стандартною методикою є адсорбція азоту аналітичної якості при температурі кипіння рідкого азоту.

Для порошків з низькою питомою площею поверхні ( $< 0.2 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ ) частка адсорбованого газу низька, і в таких випадках переважає застосування кріптоні при температурі кипіння рідкого азоту, бо дія низького тиску пари цього газу значно зменшує помилку. Використання більшої кількості зразка, де можливо, (еквівалентної  $1 \text{ м}^2$  або більше загальної площі, при використанні азоту) може компенсувати помилки при визначенні низької питомої площі поверхні.

Усі використовувані гази мають бути вільні від вологи.

### Кількість зразка

Точно зважують таку кількість випробовуваного порошку, загальна площа поверхні зразка якого становить не менше  $1 \text{ м}^2$  при адсорбції азоту і  $0.5 \text{ м}^2$  при адсорбції кріптоні.

Менші кількості зразка можуть бути використані після відповідної валідації.

### ВИМІРЮВАННЯ

Оскільки кількість адсорбованого газу в заданих умовах тиску прагне до підвищення при зменшенні температури, вимірювання адсорбції звичайно проводять за низьких температур. Вимірювання проводять при  $77.4 \text{ К}$  - температурі кипіння рідкого азоту.

### Метод I: метод динамічного потоку

#### Принцип методу

У методі динамічного потоку (див. Рис. 2.9.26.-1) як газ, що адсорбується, рекомендується сухий азот або кріптон, у той час як гелій застосовують як газ-розчинник, який не адсорбується у рекомендованих умовах.

Потрібно не менше 3 відповідних сумішей газів, що адсорбуються, з гелієм у діапазоні  $P/P_0$  від 0.05 до 0.30.

Газовий детектор-інтегратор має давати сигнал, який приблизно пропорційний об'єму газу, що проходить через нього в певних умовах температури і тиску. Для цих цілей одним з найбільш підходящих типів є детектор з теплопровідності з електронним інтегратором. Слід одержати не менше 3 результатів у діапазоні, що рекомендується, від 0.05 до 0.30 для  $P/P_0$ .

#### Методика

Відому суміш газів, звичайно азоту та гелію, пропускають крізь комірку детектора з теплопровідності, далі крізь зразок, знов крізь комірку і потім направляють до записуючого потенціометра.

Комірку з випробовуваним зразком занурюють в рідкий азот, у цей час зразок адсорбує азот з рухомої фази. Це порушує рівновагу теплопровідної комірки, і імпульс генерується на діаграмі записуючого пристрою.

Комірку витягують із охолоджувача; це дає пік десорбції, що дорівнює за площею і протилежний за

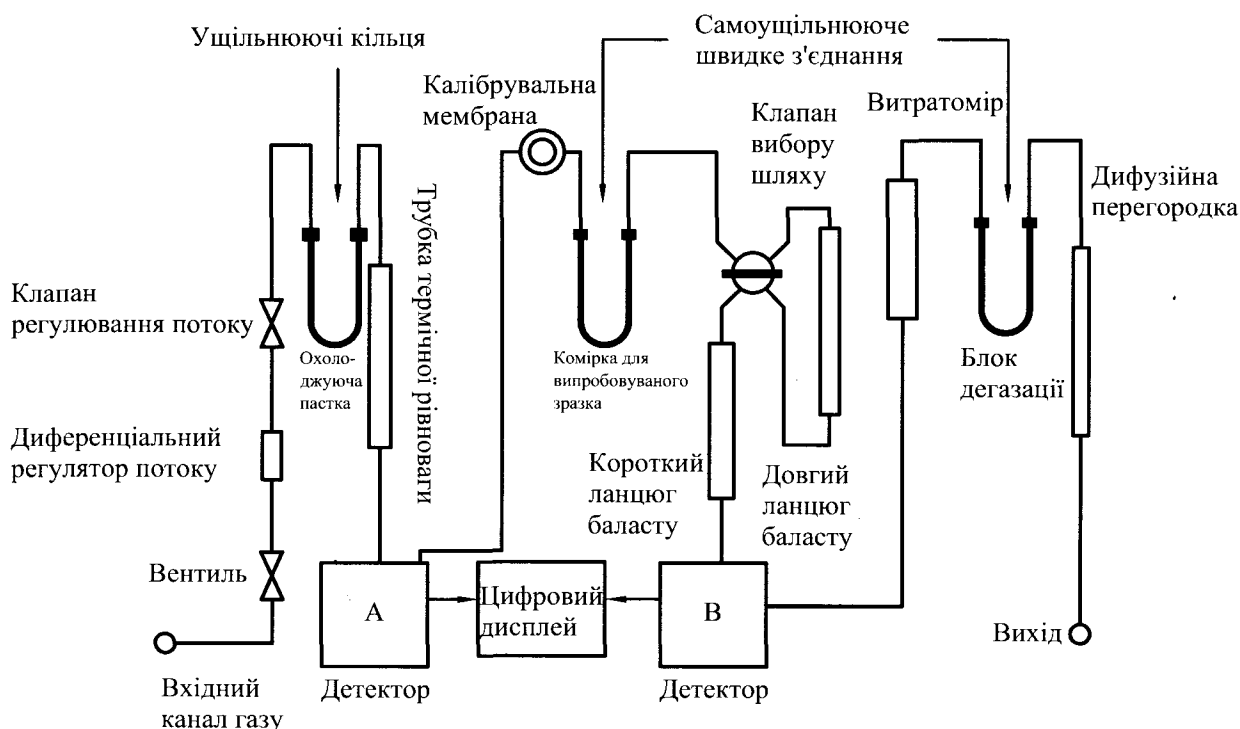


Рисунок 2.9.26.-1. Схематична діаграма обладнання методу динамічного потоку

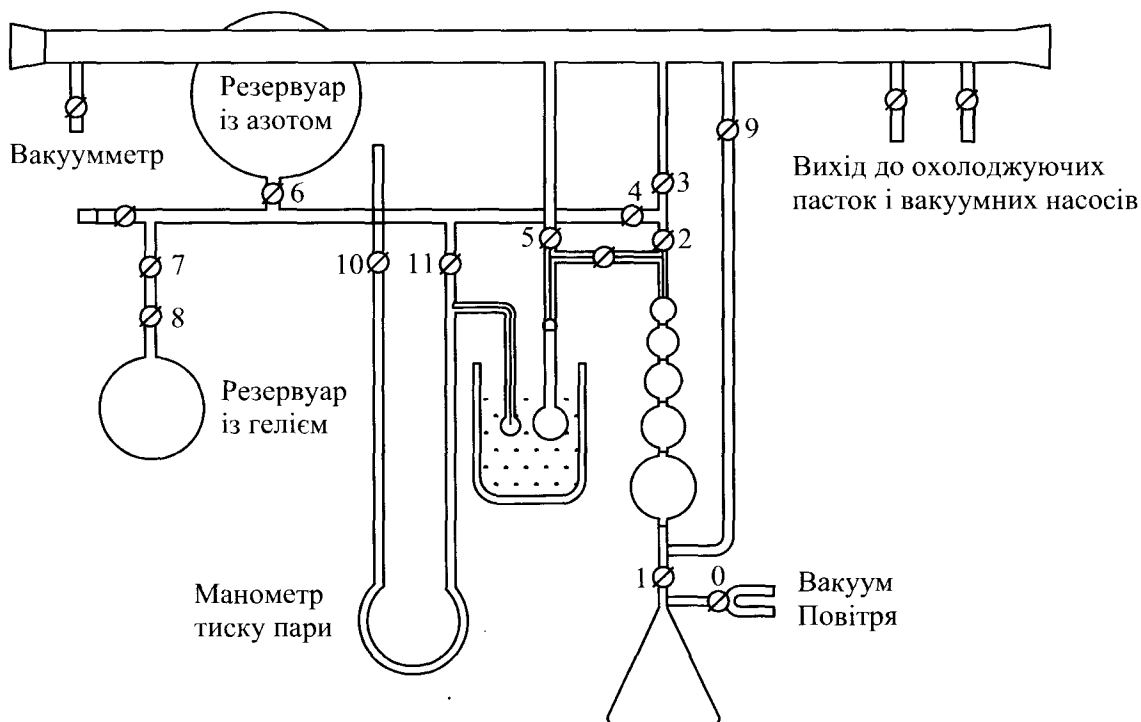


Рисунок 2.9.26.-2. Схематична діаграма обладнання методу об'ємної адсорбції газу

напрямом піку адсорбції. Оскільки цей пік більш чіткий, ніж пік адсорбції, його і використовують при визначенні.

Для калібрування в систему вдувають достатню відому кількість повітря, що дає пік такої самої величини, що і пік десорбції, і що дозволяє одержати необхідне співвідношення адсорбованого газу на одиницю площі піка.

Використовують суміш азоту з гелієм для односточкового визначення і декілька таких сумішей або заздалегідь змішаних 2 потоків газів для багатоточкового визначення.

Розрахунок по суті такий самий, що і для об'ємного методу.

## Метод II: об'ємний метод

### Принцип методу

В об'ємному методі (див. Рис. 2.9.26.-2) рекомендований газ, що адсорбується, - азот, який впускають у вакуумний простір над заздалегідь дегазованим зразком порошку для одержання певного рівноважного тиску,  $P$ , газу. Отже, немає необхідності використовувати газ-розчинник, такий як гелій, хоча він застосовується для інших цілей, таких як вимірювання мертвого об'єму.

Оскільки для адсорбції застосовується тільки чистий газ замість суміші, ефекти термічної дифузії за цього методу виключені.

### Методика

Вдувають невелику кількість сухого азоту в трубку зі зразком для запобігання забрудненню чистої поверхні,

витагують трубку зі зразком, закупорюють і зважують. Розраховують масу зразка. Трубку зі зразком приєднують до обладнання об'ємного визначення і обережно під вакуумом доводять тиск над зразком до зазначеного (наприклад, від 2 Па до 10 Па). Деякі прилади працюють вакуумуючи до зазначеної швидкості зміни тиску (наприклад, менше 13 Па/30 с) і витримуючи протягом певного періоду часу до початку наступного рівня.

Якщо принцип дії приладу вимагає визначення мертвого об'єму пор у трубці зі зразком, наприклад, за допомогою наповнення газом, що не сорбується, таким як гелій, цю процедуру проводять у цьому місці після вакуумування зразка. Визначення мертвого об'єму можна уникнути, використовуючи різницю вимірювань, тобто за допомогою трубок зі зразком і порівняння, сполучених диференціальним датчиком. Адсорбція азоту потім вимірюється як описано нижче.

Посудину Дьюара, що містить рідкий азот при температурі 77.4 К, підіймають до певної точки на комірці для зразка. Вдувають достатній об'єм азоту для одержання мінімального відносного тиску. Вимірюють адсорбований об'єм,  $V_a$ . Для багатоточкового вимірювання повторюють вимірювання  $V_a$  за найбільшого значення  $P/P_0$ . При використанні азоту як газу, що адсорбується, частіше прийнятні значення  $P/P_0$  дорівнюють 0.10, 0.20 і 0.30.

## СТАНДАРТНІ ЗРАЗКИ

Періодично перевіряють роботу приладу, використовуючи відповідні стандартні зразки з відомою питомою площею поверхні, наприклад,  $\alpha$  - алюміній, що мають аналогічну з випробовуваним зразком питому площу поверхні.

2.9.29. ВЛАСНЕ РОЗЧИНЕННЯ

Випробування призначене для визначення ступеня власного (характеристичного) розчинення чистих твердих субстанцій після пресування. Випробування проводиться в певних експериментальних умовах, що дають можливість виміряти ступінь власного розчинення.

Ступінь власного розчинення — теоретичне значення, що відноситься до чистих твердих субстанцій, що мають нульову пористість, але на практиці визначається ступінь власного розчинення субстанцій, що мають мінімальну пористість.

ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ

Ступенем власного розчинення називають розчинення чистих субстанцій після пресування в умовах, коли площа поверхні залишається незмінною. Її оцінка корисна для характеристики діючих і допоміжних речовин.

На ступінь розчинення можуть впливати всі твердофазні властивості чистих субстанцій, такі як схильність до утворення кристалів, кристалічність, аморфність, поліморфізм, псевдо-поліморфізм, розмір часток і

питома площа поверхні. Крім того, можуть впливати і зовнішні чинники (умови випробування), такі як гідродинамічні умови проведення випробування, температура, в'язкість, рН, буферна та іонна сили середовища розчинення.

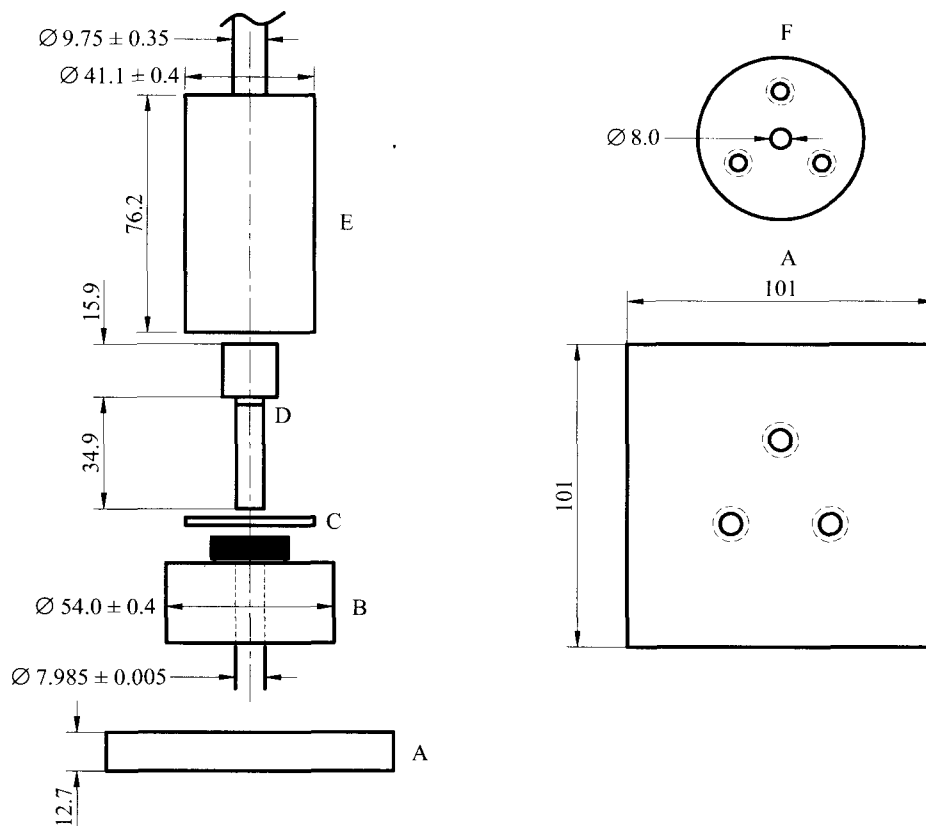
Оцінка ступеня власного розчинення твердих субстанцій включає приготування компакту. Перед проведенням випробування слід пересвідчитися, що випробовуваний порошок має підходящу здатність до пресування.

Ступінь власного розчинення визначають, піддаючи дії підходящого середовища розчинення певну площу пресованої субстанції, підтримуючи при цьому постійними швидкість обертання, температуру, іонну силу і рН середовища розчинення.

Ступінь власного розчинення виражають як масу субстанції, що розчинилася за одиницю часу з одиниці площі оброблюваної поверхні звичайно в міліграмах за хвилину на квадратний сантиметр ( $\text{мг} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$ ).

ОБЛАДНАННЯ

Типовий прилад складається із пуансона і штампу, виготовлених із загартованої сталі. Основа штампу має отвори з нарізкою для приєднання зовнішньої пластини



- А. Зовнішня пластина
- С. Неопреновий ущільнювач
- Е. Тримач і комплект валу
- В. Штамп
- D. Пуансон
- F. Дно штампу

Рисунок 2.9.29.-1. Типовий прилад для одержання компакту для визначення власного розчинення. Розміри зазначені в міліметрах

тини, поверхня якої виготовлена з полірованої сталі, забезпечуючи дзеркально-гладку основу для компакту. Штамп має порожнину діаметром 0.1-1.0 см, в яку поміщають точну кількість випробовуваного порошку. Потім у порожнину штампів вставляють пуансон і пресують матеріал, звичайно використовуючи настільний гідравлічний прес. Отвір у головці пуансона дозволяє ввести металевий стрижень, полегшуючи його витягання з штампів після випробування. Компакт утворюється в порожнині штампів з однією поверхнею заданої площі, направленою у бік дна штампів (Рис. 2.9.29.-1). Дно штампів має таку нарізку, що не менше 50 -75 % компакту може розчинитися без випадання з штампів. Верх штампів має кромки з нарізкою, що дозволяє з'єднати штамп із тримачем. Тримач монтується на лабораторний перемішувачий пристрій, весь штамп із компактом занурюють у середовище розчинення й обертають.

## МЕТОДИКА

Випробовувану субстанцію зважують на папері для зважування. До нижньої частини штампів прикручують зовнішню пластину за допомогою 3 болтів, що входять до комплекту. У порожнину штампів поміщають зразок випробовуваного порошку, вставляють пуансон і закріплюють на верх системи металеву пластинку. Використовуючи гідравлічний прес в умовах підходящого тиску і протягом достатнього періоду часу, що гарантує одержання стабільного компакту з мінімальною пористістю, пресують порошок; по можливості слід запобігти розпаду компакту, оскільки це призведе до збільшення площі поверхні і, отже, ступеня розчинення. Від'єднують зовнішню пластинку і укочують штамп з пуансоном у тримач. Надійно закріплюють. Видаляють увесь залишок порошку з поверхні штампів, обдуваючи всю поверхню компакту стислим повітрям або азотом. Плавно вставляють комплект штамп-тримач у затискний патрон приладу тесту розчинення і закріплюють. Встановлюють вал у шпindel так, щоб при опусканні насадки відкрита поверхня компакту знаходилася на відстані 3.8 см від дна посудини. Пристрій з диском центрують для мінімізації коливань; утворення повітряних пухирців недопустиме, оскільки це може зменшити поверхню контакту компакту із середовищем розчинення. Якщо можливо, в ході випробування підтримують умови занурення. Однак, для одержання детектованих концентрацій розчиненої субстанції може бути необхідним використання відносно маленького об'єму середовища розчинення, оскільки для розчинення доступна лише обмежена поверхня.

Середовище розчинення підігривають до вибраної для випробування температури. Насадку опускають у середовище розчинення до початку обертання. Слід вжити заходів, щоб не допустити утворення пухирців повітря на поверхні компакту, оскільки це може зменшити площу контакту компакту із середовищем розчинення. Прилад негайно включають з вибраною для випробування швидкістю обертання.

Відбір проб здійснюють через задані проміжки часу і аналізують їх за допомогою аналітичних методів з підходящою чутливістю і правильністю.

## ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Дані за сумарною кількістю розчиненої субстанції для кожної часової точки коректують на втрати при відборі проб. Для розрахунку ступеня власного розчинення будують графік залежності сумарної кількості розчиненого зразка на одиницю площі компакту від часу. Сумарну кількість розчиненого зразка на одиницю площі виражають як сумарну розчинену кількість у кожній точці часового інтервалу, розділену на площу відкритої поверхні. Одержують лінійну регресію для нормалізованих експериментальних даних, відповідних часу від початку дослідження до передбачуваного розпаду компакту. Ступінь власного розчинення випробовуваної субстанції, виражену в міліграмах за хвилину на квадратний сантиметр площі, визначають з нахилу одержаної регресійної прямої. Результати ступеня власного розчинення мають супроводитися зазначенням точних умов приготування компакту і проведення випробування (середовище розчинення, об'єм використаного середовища, швидкість обертання, температура та ін.).

*Зауваження:* якщо необхідно й обґрунтовано, можна використати обладнання іншої конфігурації, наприклад, з тримачем штампів, який втримує компакт у фіксованому вертикальному положенні, а перемішування відбувається передбаченою лопаттю, встановленою на певній відстані від поверхні компакту.

### 2.9.37. ОПТИЧНА МІКРОСКОПІЯ

Оптична мікроскопія звичайно застосовується для опису часток розміром 1 мкм і більше. Нижня межа чутливості методу обмежена роздільною здатністю мікроскопа. Верхня межа менш точна, складно визначається і пов'язана з характеристиками великих часток. Існують різні альтернативні методи опису часток, розмір яких виходить за прийнятний діапазон застосування оптичної мікроскопії. Оптична мікроскопія особливо корисна для опису несферичних часток. Цей метод може також служити основою для калібрування більш швидких і рутинних методів, які можуть бути розроблені.

**Обладнання.** Використовують міцно встановлений і захищений від вібрацій мікроскоп. Збільшення мікроскопа (результат збільшення об'єктива, окуляра і додаткових збільшувачих компонентів) має вистачити, щоб дозволити належним чином описати і класифікувати найдрібніші частки у випробовуваному зразку. Для кожної ділянки збільшення підбирають об'єктив з найбільшою числовою апертурою. Поляризуючі фільтри можуть бути використані в поєднанні з підходящими аналізаторами та фазовими пластинами.

Кольорові фільтри з відносно вузькою спектральною зоною пропускання (трансмісіїю) використовують з ахроматичними об'єктивами та переважно з апохроматичними об'єктивами; вони необхідні для відповідної кольорової передачі в мікрофотографії. Конденсори, відкоректовані для зменшення сферичної аберації, використовують з лампою в предметному столику мікроскопа. В умовах експерименту співпадають числові апертури конденсора мікроскопа і об'єктива: на це діє реальна апертура діафрагми конденсора і наявність імерсійних масел.

**Коректування.** Дуже важливо точне з'єднання всіх елементів оптичної системи і належне фокусування. Фокусування елементів проводять відповідно до рекомендацій виробників мікроскопів. Рекомендується провести критичне осьове з'єднання.

**Освітлення.** Вимога хорошого освітлення передбачає наявність рівномірного і прийнятної інтенсивності світла на всьому полі бачення; віддається перевага освітленню Кехлера. У разі кольорових часток колір фільтрів вибирають так, щоб контролювати контраст і деталі зображення.

**Візуальна характеристика.** Збільшення і числова апертура мають бути досить високими для відповідного розділення зображення часток, що характеризуються. Реальне збільшення визначають, використовуючи відкалібрований об'єкт-мікрометр для калібрування окулярного мікрометра. Помилки можуть бути мінімізовані, якщо збільшення достатнє, щоб зображення часток становило не менше 10 поділок шкали окуляр-мікрометра. Кожний об'єктив має бути калібрований окремо. Для калібрування шкали окулярного мікрометра слід сумістити шкали об'єкт-мікрометра і окуляр-мікрометра. Таким чином можна точно визначити ціну поділки шкали окуляр-мікрометра. Для опису матеріалів з великим розкидом розмірів часток можуть знадобитися різні збільшення.

**Фотографічна характеристика.** Якщо розмір часток потрібно визначити фотографічними методами, слід вжити заходів, що забезпечують різке фокусування на фотоплівці. Визначають реальне збільшення, фотографуючи калібрований об'єкт-мікрометра, використовуючи фотографічну плівку достатньої чутливості, розділення і контрасту. Експозиція й обробка фотографій випробовуваного зразка і зразка, що використовується при визначенні збільшення, мають бути ідентичні. На уявний розмір фотографічного зображення діє як експозиція, підготовка і процеси друку, так і роздільна здатність мікроскопа.

**Приготування мікропрепарату.** Середовище мікропрепарату варіює в залежності від фізичних властивостей випробовуваного зразка. Необхідний достатній, але не надмірний контраст між зразком і середовищем мікропрепарату, гарантуючи відповідні деталі контура зразка. Частки мають розташовуватися в одній площині і бути добре диспергованими для розгляду окре-

мих цікавлячих часток. Більш того, в мікропрепараті мають бути представлені частки всіх розмірів, присутні у випробовуваному зразку, і вони не мають змінюватися при приготуванні мікропрепарату. Слід вжити заходів для виконання цієї важливої вимоги. Підбір середовища мікропрепарату має враховувати розчинність випробовуваного зразка.

**Характеристика кристалічності.** Кристалічність матеріалу може бути охарактеризована для визначення відповідності з вимогами кристалічності, зазначеними в окремій статті на лікарську субстанцію. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, декілька часток зразка в мінеральному маслі поміщають на чисте предметне скло. Досліджують суміш, використовуючи поляризаційний мікроскоп; при повороті предметного столика мікроскопа частки виявляють подвійно променезаломлення (інтерференцію кольорів) і загасання позитронів.

**Випробування на граничний розмір часток методом мікроскопії.** Зважують відповідну кількість випробовуваного порошку (наприклад, 10-100 мг) і суспендують у 10 мл підходячого середовища, в якому порошок не розчиняється, якщо необхідно, додаючи речовину, поліпшуючу зволоженість часток порошку. Гомогенну суспензію часток можна підтримувати, суспендуючи частки в тому самому середовищі або у середовищі з підходящою густиною при відповідному перемішуванні. Порцію гомогенної суспензії поміщають у підходячу рахункову комірку і переглядають під мікроскопом площу, відповідну не менше як 10 мкг випробовуваного порошку. Підраховують усі частки, що мають розміри, які виходять за межі зазначеного інтервалу. Для кожної субстанції визначають граничний розмір часток і допустиму кількість часток, розмір яких перевищує встановлену межу.

**Характеристика розміру часток.** Складність вимірювання розміру часток варіює в залежності від форми часток. Число часток, що характеризуються, має вистачати для забезпечення прийнятного рівня неточності у визначуваних параметрах. Додаткова інформація для визначення розміру часток, розміру зразка і аналізу результатів наведена, наприклад, в ISO 9276. Для сферичних часток розмір визначають діаметром. Для часток неправильної форми існують різні характеристики визначення розміру. Загалом, опис часток неправильної форми має включати інформацію як про тип вимірюного діаметра, так і про форму часток. Декілька найчастіше використовуваних вимірювань при визначенні розміру часток наведені на Рис. 2.9.37.-1:

- *діаметр Ферета*: відстань між уявними паралельними лініями дотичних випадково розташованої частки і перпендикуляра до окулярної шкали,
- *діаметр Мартіна*: діаметр часток у точці, яка ділить випадково розташовану частку на 2 рівні площі проєкції,
- *діаметр площі проєкції*: діаметр кола, що має таку площу проєкції, що і частка,

- *довжина*: найдовша сторона від краю до краю частки, розташована паралельно до окулярної шкали,
- *ширина*: найдовша сторона частки, виміряна під прямим кутом до довжини.



Рисунок 2.9.37.-1. Найчастіше використовувани вимірювання при визначенні розміру часток

**Характеристика форми часток.** Для часток неправильної форми опис розміру часток має включати інформацію про форму часток. Гомогенність порошку слід перевірити, використовуючи відповідне збільшення. Нижче наведені деякі найчастіше використовувани визначення форми часток (див. Рис. 2.9.37.-2):

- *голчата*: вузька, схожа на голку частка з однаковою шириною і товщиною,
- *колоноподібна*: довга, тонка частка, ширина і товщина якої більші за ширину і товщину голчатих часток,
- *пластівчаста*: тонкі, плоскі частки однакової довжини і ширини,
- *пластини*: плоскі пластини однакової довжини і ширини, але більшої товщини, ніж пластівчасті частки,
- *рейка*: довга, тонка, клиноподібна частка,
- *кубічна*: частки однакової довжини, ширини і тов-

щини; ця форма властива як для кубічних, так і сферичних часток.

**Загальні спостереження.** Часткою звичайно вважається найменша дискретна одиниця. Частка може бути рідкою або м'якою краплею; одиничним кристалом або полікристалом; аморфною або агломератом. Частки можуть зв'язуватися, і міра скріплення може бути описана такими термінами:

- *шаруваті*: укладені пластини,
- *агрегати*: маса прилиплих часток,
- *агломерати*: сплавлені або зацементовані частки,
- *конгломерати*: суміш 2 або більше типів часток,
- *сфероліти*: радіальні кластери,
- *друзи*: частки, вкриті зубчастими частками.

Стан часток може бути описаний такими термінами.

- *краї*: загострені, заокруглені, гладкі, гострі, ламані,
- *оптичні властивості*: колір (використовуючи підходящі компенсуючі фільтри), прозорі, напівпрозорі, матові,
- *дефекти*: оклюзії, включення.

Поверхня часток може бути описана як:

- *що розтріскана*: частково розрізна, з тріщинами або борозенками,
- *гладка*: вільна від нерівностей, шорсткості або висупів,
- *пориста*: що має отвори або канали,
- *шорсткувата*: шишкоподібна, нерівна, негладка,
- *зрита*: маленькі зазублини.

### 2.9.38. ВИЗНАЧЕННЯ ГРАНУЛОМЕТРИЧНОГО СКЛАДУ АНАЛІТИЧНИМ ПРОСІЮВАННЯМ

Просіювання найбільш старий метод класифікації порошоків і гранул за гранулометричним складом. Просіюванням за допомогою плетеного сітчастого полотна, в основному, сортують частки за величиною їхнього

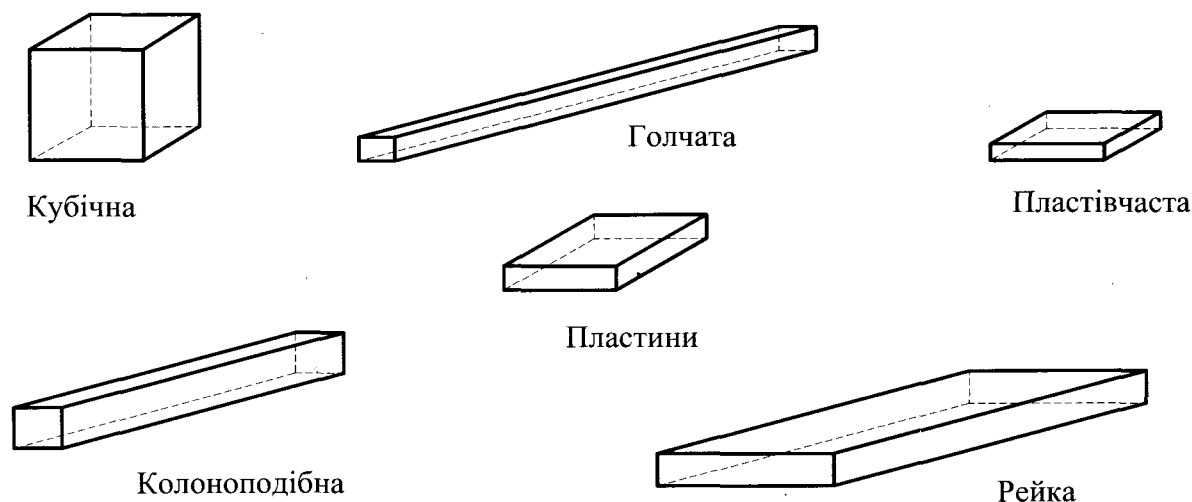


Рисунок 2.9.37.-2. Найчастіше використовувани визначення форми часток

проміжного розміру (тобто за шириною або товщиною). Якщо розмір більшості часток перевищує 75 мкм, найбільш підходящим методом є механічне просіювання. У разі менших часток під час просіювання їх легка вага не забезпечує достатню силу, необхідну для подолання поверхневих сил когезії та адгезії, що призводить до прилипання часток одної до одної і до сита замість очікуваного проходження крізь сито, утворюючи частки, які затримуються на ситі. Для подібних матеріалів можуть бути більш прийнятними інші способи просіювання, такі як повітряно-струминне або ультразвукове просіювання. Проте, для деяких порошоків або гранул зі середнім розміром часток менше 75 мкм іноді може бути використано просіювання, якщо метод можна валідувати. У фармацевтичній практиці метод просіювання звичайно вибирають для класифікації більш великих сортів даного порошку або гранул. Метод особливо привабливий для порошоків і гранул, що класифікуються тільки на основі розміру часток, і, в більшості випадків, аналіз може бути проведений в сухому стані.

До числа обмежень методу просіювання належить необхідність використання значних кількостей зразка (звичайно не менше 25 г, у залежності від густини порошку або гранул і діаметра сит для випробування) і складність просіювання маслянистих або інших когезивних порошоків або гранул, що мають тенденцію закупорювати отвори сита. Метод, по суті, є двовимірним визначенням розміру, оскільки проходження крізь отвори сита часто в більшій мірі залежить від максимальної ширини та товщини, ніж від довжини часток.

Цей метод призначений для визначення загального гранулометричного складу окремого матеріалу. Він не призначений для визначення пропорції часток, що проходять або затримуються на 1 або 2 ситах.

Визначають гранулометричний склад за описаним методом «Сухого просіювання», якщо немає інших зазначень в окремій статті. У тих випадках, де спостерігаються складності в досягненні кінцевої точки (тобто матеріал не повністю проходить крізь сита) або необхідно використати сита з меншими розмірами отворів (менше 75 мкм), переважно застосування альтернативних методів визначення розміру часток.

Просіювання проводять в умовах, за яких випробовуваний зразок не вбирає і не втрачає вологу. Відносна вологість середовища просіювання контролюється для уникнення поглинання або втрати вологи зразком. У відсутність доказів зворотного аналітичне просіювання проводять в умовах вологості навколишнього середовища. Будь-які особливі умови, специфічні для конкретного матеріалу, мають бути наведені в окремій статті.

**Принципи аналітичного просіювання.** Аналітичні сита для випробування зроблені з арматурної сітки простого плетіння з майже квадратними отворами, яка запаяна в основу відкритого циліндричного контейнера. Основний аналітичний метод включає укладання сит одне на інше у міру збільшення міри грубості, потім

на верхнє сито поміщують випробовуваний порошок. Протягом встановленого періоду часу струшують набір сит і потім акуратно зважують матеріал, що затримався на кожному ситі. Випробування дає вагові відсотки порошку в кожному діапазоні розміру сит.

Процес просіювання для визначення гранулометричного складу окремого фармацевтичного порошку звичайно застосовують, якщо не менше 80 % часток порошку мають розмір більше 75 мкм. Параметром розміру, включеного у визначенні гранулометричного складу аналітичним просіюванням, є довжина сторони мінімального квадратного отвору, через який проходить порошок.

### СИТА ДЛЯ ВИПРОБУВАННЯ

Сита, придатні для фармацевтичних випробувань, відповідають поточним виданням *ISO 3310-1: Сита для випробувань - Технічні вимоги і випробування - Частина 1: Сита для випробувань з металевого плетеного полотна (Test sieves-Technical requirements and testing-Part 1: Test sieves of metal wire cloth)* (див. Табл. 2.9.38.-1). Якщо немає інших зазначень в окремій статті, як основні розміри, що рекомендуються в певній області, використовують ISO-сита, перераховані в Табл. 2.9.38.-1.

Вибирають сита, що покривають весь діапазон розмірів часток, присутніх у випробовуваному зразку. Рекомендується використовувати набір сит, що мають  $\sqrt{2}$  прогресію площ отворів сит. Набір сит укладають у міру зростання розміру отворів: найбільший зверху і найдрібніший - знизу. Розмір отворів сит зазначають у мікрометрах або міліметрах (зауваження: в таблиці номери сит наведені лише з метою зіставлення сит різних країн).

Сита для випробування виготовлені з нержавіючої сталі або, що менш переважно, з міді або іншого підходячого інертного дроту.

Калібрування і перекалібрування сит проводять у відповідності з поточним виданням ISO 3310-1. Перед використанням сита ретельно досліджують на відсутність видимих викривлень і розривів, особливо по рамці бічного з'єднання поверхні сита. Сита можуть бути калібровані зорозво для визначення середнього розміру отворів сітки і відхилень. Як альтернатива для оцінки фактичних розмірів отворів сит для випробування в області 212-850 мкм можна використати стандартні скляні кульки. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, ситовий аналіз проводять при контрольованій кімнатній температурі і відносній вологості навколишнього середовища.

*Очищення сит для випробування.* Ідеальним способом очищення сит є їх продування повітрям під низьким тиском або рідкою парою. Якщо деякі отвори залишаються засміченими випробовуваними частками, як крайній засіб можна вдатися до ретельного очищення м'якою щіткою.

**Випробовуваний зразок.** Якщо в окремій статті для конкретного матеріалу не зазначена наважка випро-



Таблиця 2.9.38.-1.

Номінальні розміри отворів ISO			Аме-ри-кансь-кі № сит	Реко-мен-дова-ні USP сита (от-вори)	Євро-пейські № сит	Япон-ські № сит
Основні розміри	Додаткові розміри					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11.20 мм	11.20 мм	11.20 мм			11 200	
	10.00 мм					
		9.50 мм				
	9.00 мм					
8.00 мм	8.00 мм	8.00 мм				
	7.10 мм					
		6.70 мм				
5.60 мм	5.60 мм	5.60 мм		5 600	3.5	
	5.00 мм					
		4.75 мм				4
	4.50 мм					
4.00 мм	4.00 мм	4.00 мм	5	4000	4000	4.7
	3.55 мм					
		3.35 мм	6			5.5
	3.15 мм					
2.80 мм	2.80 мм	2.80 мм	7	2800	2800	6.5
	2.50 мм					
		2.36 мм	8			7.5
	2.24 мм					
2.00 мм	2.00 мм	2.00 мм	10	2000	2000	8.6
	1.80 мм					
		1.70 мм	12			10
	1.60 мм					
1.40 мм	1.40 мм	1.40 мм	14	1400	1400	12
	1.25 мм					
		1.18 мм	16			14
	1.12 мм					
1.00 мм	1.00 мм	1.00 мм	18	1000	1000	16
	900 мкм					
		850 мкм	20			18
	800 мкм					
710 мкм	710 мкм	710 мкм	25	710	710	22
	630 мкм					
		600 мкм	30			26
	560 мкм					
500 мкм	500 мкм	500 мкм	35	500	500	30
	450 мкм					
		425 мкм	40			36
	400 мкм					
355 мкм	355 мкм	355 мкм	45	355	355	42
	315 мкм					
		300 мкм	50			50
	280 мкм					
250 мкм	250 мкм	250 мкм	60	250	250	60
	224 мкм					
		212 мкм	70			
	200 мкм					
180 мкм	180 мкм	180 мкм	80	180	180	83

Номінальні розміри отворів ISO			Аме-ри-кансь-кі № сит	Реко-мен-дова-ні USP сита (от-вори)	Євро-пейські № сит	Япон-ські № сит
Основні розміри	Додаткові розміри					
R 20/3	R 20	R 40/3				
		160 мкм				
		150 мкм	100			100
	140 мкм					
125 мкм	125 мкм	125 мкм	120	125	125	119
	112 мкм					
		106 мкм	140			140
	100 мкм					
90 мкм	90 мкм	90 мкм	170	90	90	166
	80 мкм					
		75 мкм	200			200
	71 мкм					
63 мкм	63 мкм	63 мкм	230	63	63	235
	56 мкм					
		53 мкм	270			282
	50 мкм					
45 мкм	45 мкм	45 мкм	325	45	45	330
	40 мкм					
		38 мкм			38	391

бовуваної речовини, для сит діаметром 200 мм беруть від 25 г до 100 г речовини, в залежності від його насипної густини. Для сит діаметром 76 мм кількість матеріалу, яку можна в них вмістити, становить близько 1/7 тієї кількості, яка поміщається на сито діаметром 200 мм. Для даної випробовуваної речовини визначають оптимальну наважку, просіюючи протягом однакового проміжку часу і при механічному струшуванні ретельно зважені різні кількості речовини, наприклад, 25 г, 50 г, 100 г (зауваження: якщо результати випробування однакові для 25 г і 50 г зразка, а для 100 г речовини спостерігається зниження відсотка проходження речовини крізь найбільш дрібне сито, то наважка речовини 100 г дуже велика). Якщо є тільки 10-25 г речовини, слід брати сита меншого діаметра з аналогічною специфікацією отворів, однак кінцеву точку необхідно визначити повторно. Може бути необхідним проведення випробування для менших наважок (наприклад, менше 5 г). Для матеріалів з низькою уявною густиною або таких, що складаються в основному зі спресованих часток високо ізодіаметричної форми, для запобігання засміченню сит діаметром 200 мм може бути необхідне використання наважка менше 5 г. При валідації методу аналітичного просіювання передбачається, що проблема засмічення сит виключена.

Якщо випробовуваний матеріал схильний абсорбувати або втрачати значні кількості води в умовах різної вологості, випробування слід проводити у відповідним чином контрольованому середовищі. Аналогічно, якщо відомо, що випробовуваний матеріал має електростатичний заряд, слід пересвідчитися, що подібний заряд не впливає на результати випробування. Для зменшення ефекту може бути доданий антистатична

речовина, наприклад, колоїдний діоксид кремнію і/або алюмінію оксид до 0.5 % (м/м). Якщо не можна виключити вище наведені ефекти, слід вибрати альтернативний метод визначення розміру часток.

**Методи струшування.** На ринку представлені різні пристрої сит і струшувачів порошоків, які можна використовувати при проведенні випробування. Однак, різні методи струшування можуть давати різні результати ситового аналізу і визначення кінцевої точки внаслідок відмінності типів і величин сил, діючих на окрему частку в умовах випробування. Можна використовувати механічне або електромагнітне струшування, струшування, що спричиняє вертикальне коливання або горизонтальний круговий рух, або обстукування, або поєднання обстукування і горизонтально кругового руху. Може бути використане захоплення часток струмом повітря. У результатах слід зазначити використований метод струшування і параметри (якщо їх можна міняти), оскільки зміни умов струшування можуть призвести до отримання різних даних ситового аналізу і визначення кінцевої точки, в певних випадках даючи невірні результати.

**Визначення кінцевої точки.** Випробування ситового аналізу вважається закінченим, якщо залишок на будь-якому ситі не міняється більш як на 5 % або 0.1 г (10 % для сит діаметром 75 мм) від попередньої маси на цьому ж ситі. Якщо на даному ситі залишається менше 5 % загальної маси зразка, кінцева точка для цього сита збільшується до не більше 20 % від попередньої маси на цьому ситі.

Якщо більше 50 % загальної маси зразка виявляється на якому-небудь ситі, якщо немає інших зазначень в окремій статті, випробування повторюють з додаванням до набору сит більш великого сита, середнього між використаними в початковому наборі, тобто додають сито з ISO-серій, пропущене в наборі.

### МЕТОДИ ПРОСІЮВАННЯ

**Механічне струшування (метод сухого просіювання).** Зважують кожне сито з точністю до 0.1 г. На поверхню великого сита поміщають точно зважену кількість випробовуваного зразка і закривають кришкою. Набір сит струшують протягом 5 хв, потім обережно, щоб не втратити матеріал, знімають кожне сито з набору. Зважують кожне сито і визначають масу матеріалу на кожному з них. Таким самим чином визначають масу матеріалу в збірнику. Збирають набір сит і струшують протягом 5 хв. Знімають і зважують кожне сито, як описано вище. Ці ступені повторюють до виконання критерію визначення кінцевої точки (див. розділ «Визначення кінцевої точки»). Після завершення аналізу перераховують усі маси матеріалу. Загальні втрати не мають перевищувати 5 % від початкової маси випробовуваного зразка.

Випробування повторюють для свіжої порції, просіюючи зразок протягом часу, що дорівнює сумі часових

інтервалів, витрачених вище. Слід підтвердити, що цей час просіювання задовольняє вимоги щодо визначення кінцевої точки. Якщо для конкретного матеріалу було валідовано визначення кінцевої точки, для подальшого аналізу даного матеріалу може бути використаний один фіксований час просіювання, за якого гарантовано, що відхилення в гранулометричному складі знаходяться в прийнятних межах.

Якщо доведено, що втримані ситом частки є агрегатами, а не окремими частками, використання механічного сухого просіювання не може дати хорошої відтворності і слід використати інший метод аналізу розміру часток.

**Методи із залученням повітря (повітряно-струминне просіювання і просіювання звуковою фільтрацією).** У наш час для просіювання доступні різні типи обладнання, що використовують потік повітря. Система, що використовує одне сито за раз, називається повітряно-струминним просіюванням. При цьому використовується та сама загальна методологія, описана в розділі сухого просіювання, із заміною звичайного механізму струшування на стандартизований повітряно-струминний потік. Для визначення гранулометричного складу цим методом також потрібний послідовний аналіз окремих сит, починаючи з найдрібнішого сита. При повітряно-струминному просіюванні часто використовують дрібніші сита, ніж при звичайному сухому просіюванні. Ця техніка більш прийнятна, коли необхідні лише верхня або нижня фракції (тобто лише ті фракції, що пройшли крізь сито або лише ті фракції, що залишилися на ситі).

При використанні методу звукової фільтрації набір сит і випробовуваний зразок переносять у вертикально осцилювальний стовпчик повітря, який із заданим числом пульсацій за хвилину підіймає, а потім переносить зразок назад до отворів сітки. При застосуванні звукової фільтрації може бути необхідним зниження маси випробовуваного зразка до 5 г.

Методи повітряно-струминного і звукового просіювання можуть бути використані для порошоків і гранул, для яких застосування механічного просіювання не дає можливості отримати результат, що інтерпретується.

Ці методи дуже залежать від відповідної дисперсії порошку в потоку повітря. Цю вимогу важко задовольнити, якщо метод застосовується в нижній межі діапазону сит (тобто нижче 75 мкм), коли частки прагнуть до когезії, і особливо, якщо вони виявляють тенденцію до накопичення електростатичного заряду. Через наведені причини особливо критичне визначення кінцевої точки, і дуже важливо підтвердити, що частки, розмір яких більше звичайного, являють собою окремі частки, а не є результатом процесів агрегації.

### ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Початкові дані мають включати інформацію про масу випробовуваного зразка, загальний час просіювання,

метод просіювання і рівень встановлених меж змінних параметрів додатково до маси зразка, одержаної на кожному окремому ситі і в збірнику.

Може бути зручним перевести початкові дані в сумарний розподіл маси і, якщо необхідно, виразити розподіл у вигляді сумарної маси часток, розмір яких менший заданих, при цьому діапазон використаних сит має включати сито, крізь яке проходить увесь матеріал. Якщо доведено, що матеріал залишається на ситі внаслідок агрегації в ході просіювання, аналіз вважається невірним.

#### 2.9.40. ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗОВАНИХ ОДИНИЦЬ

Для забезпечення однорідності дозованих одиниць (ОДО) вміст діючої речовини в кожній дозованій одиниці в серії має знаходитися у вузьких межах від номінального вмісту (тобто зазначеного в розділі «Склад»). Дозованими одиницями називають дозовані форми, що містять одиницю дози або частину дози діючої речовини в кожній одиниці дозованого лікарського засобу. Характеристика ОДО не призначена для застосування до суспензій, емульсій або гелів в однодозових контейнерах для зовнішнього застосування.

Термін «Однорідність дозованих одиниць» визначається як ступінь однорідності розподілу діючої речовини серед дозованих одиниць. Отже, якщо немає інших зазначень у Фармакопеї, вимоги даної статті поширюються на кожну діючу речовину, що входить до складу дозованих одиниць лікарського засобу, що містить одну або більше діючих речовин.

Для визначення ОДО можна використовувати один із двох методів: метод прямого визначення однорідності вмісту та розрахунково-ваговий метод (див. Табл. 2.9.40.-1).

Метод прямого визначення заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із де-

кількох одиниць дозованого лікарського засобу з метою встановлення, чи знаходяться вони усередині встановлених меж. Метод прямого визначення застосовний у всіх випадках.

Розрахунково-ваговий метод застосовний для таких дозованих лікарських форм:

- 1) розчинів в однодозових контейнерах і м'яких капсулах;
- 2) твердих лікарських форм (зокрема порошоків, гранул і стерильних розсипів) в однодозових контейнерах, що не містять інших діючих і допоміжних речовин;
- 3) твердих лікарських форм (зокрема стерильних розсипів) в однодозових контейнерах, що містять або не містять інших діючих і допоміжних речовин, приготованих із справжніх розчинів і ліофілізованих у кінцевому контейнері, маркованих із зазначенням методу приготування;
- 4) твердих капсул, таблеток, не вкритих оболонкою або вкритих плівковою оболонкою, які містять 25 мг або більше діючої речовини, що становить 25 % або більше маси дозованої одиниці або вмісту твердої капсули - окрім тих випадків, коли однорідність вмісту інших присутніх діючих речовин, що знаходяться в менших пропорціях, контролюється методом прямого визначення.

Метод прямого визначення ОДО є обов'язковим для всіх дозованих форм, що не відповідають наведеним вище умовам застосування розрахунково-вагового методу. Крім того, для препаратів, які не задовольняють вимог порогової межі 25 мг/25 %, випробування на ОДО за допомогою розрахунково-вагового методу замість методу прямого визначення може бути із дозволу уповноваженого органу застосовано також у тому разі, коли відносно стандартне відхилення (*RSD*) концентрацій діючої речовини в кінцевих дозованих одиницях не перевищує 2 %, що підтверджується результа-

Таблиця 2.9.40.-1

Застосування методу прямого визначення (МПВ) і розрахунково-вагового методу (РВМ) випробування ОДО для дозованих лікарських форм

Дозована лікарська форма	Вид	Підвид	Доза та співвідношення діючої речовини	
			≥25 мг и ≥25 %	≤25 мг або ≥25 %
Таблетки	не вкриті оболонкою		РВМ	МПВ
	вкриті оболонкою	вкриті плівковою оболонкою інші	РВМ МПВ	МПВ МПВ
Капсули	тверді		РВМ	МПВ
	м'які	суспензії, емульсії, гелі розчини	МПВ РВМ	МПВ РВМ
Тверді лікарські форми в однодозових контейнерах	однокомпонентні		РВМ	РВМ
	багатокомпонентні	розчини, ліофілізовані в кінцевому контейнері інші	РВМ МПВ	РВМ МПВ
Розчини в однодозових контейнерах			РВМ	РВМ
Інші			МПВ	МПВ

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

тами валідації процесу виробництва і фармацевтичної розробки лікарського засобу.  $RSD$  концентрацій є  $RSD$  концентрацій ( $m/m$  або  $m/об$ ) діючої речовини в дозованих одиницях, де концентрація діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу дорівнює результату кількісного визначення діючої речовини в одиниці дозованого засобу, що ділиться на масу індив-

ідуальної дозованої одиниці. Див. формулу  $RSD$  у Табл. 2.9.40.-2.

### МЕТОД ПРЯМОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Відбирають не менше 30 одиниць лікарського засобу і проводять визначення, як зазначено для даної дозо-

Таблиця 2.9.40.-2

Змінна	Визначення	Умови	Значення
$\bar{X}$	середній результат одиничного визначення ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), виражений у відсотках від номінального значення		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	індивідуальні значення вмісту, одержані для випробовуваних дозованих одиниць, виражені у відсотках від номінального значення		
$n$	об'єм вибірки (число випробовуваних дозованих одиниць)		
$k$	константа прийнятності	якщо $n=10$ , тоді	2.4
		якщо $n=30$ , тоді	2.0
$s$	вибіркове стандартне відхилення		$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
$RSD$	відносне стандартне відхилення (вибіркове стандартне відхилення, виражене у відсотках до середнього результату)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
$M$ (випадок 1) застосовується, якщо $T \leq 101.5$	опорне значення	якщо $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ , тоді	$M = \bar{X}$ ( $AV=ks$ )
		якщо $\bar{X} < 98.5\%$ , тоді	$M = 98.5\%$ ( $AV=98.5 - \bar{X} + ks$ )
		якщо $\bar{X} > 101.5\%$ , тоді	$M = 101.5\%$ ( $AV = \bar{X} - 101.5 + ks$ )
$M$ (випадок 2) застосовується, якщо $T > 101.5$	опорне значення	якщо $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ , тоді	$M = \bar{X}$ ( $AV=ks$ )
		якщо $\bar{X} < 98.5\%$ , тоді	$M = 98.5\%$ ( $AV=98.5 - \bar{X} + ks$ )
		якщо $\bar{X} > 101.5\%$ , тоді	$M = T$ ( $AV = \bar{X} - T + ks$ )
Приймальне число ( $AV$ )			загальна формула: $ M - \bar{X}  + ks$ , розрахунок наведений у тексті для кожного конкретного випадку
$L1$	максимально припустиме приймальне число		$L1=15.0$ , якщо немає інших зазначень
$L2$	Максимально припустима межа відхилення для кожної випробовуваної дозованої одиниці від розрахованого значення $M$	На нижній межі результат жодної дозованої одиниці не має бути менше $0.75 M$ , тоді як на верхній межі результат жодної дозованої одиниці не має перевищувати $1.25 M$ (засновано це на значенні $L2 25.0$ )	$L2=25.0$ , якщо немає інших зазначень
$T$	цільове значення вмісту випробовуваного компонента у випробовуваному зразку, у відсотках до номінального значення, у момент виробництва		

ваної форми. Там, де використовують різні методики для кількісного визначення лікарського засобу і випробування однорідності вмісту, для результатів останнього тесту може знадобитися застосування коригуючого коефіцієнта.

**Тверді дозовані форми.** У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи підходящий аналітичний метод. Розраховують приймальне число (див. Табл. 2.9.40.-2).

**Рідкі дозовані форми.** У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи відповідний аналітичний метод. Кількісне визначення проводять для добре перемішаного матеріалу, витягнутого з індивідуального контейнера в умовах звичайного застосування. Результати виражають як витягнуту дозу. Розраховують приймальне число (див. Табл. 2.9.40.-2).

#### Розрахунок приймального числа

Приймальне число (AV) обчислюють за формулою:

$$|M - \bar{X}| + ks.$$

Розшифровка позначень формули наведена в Табл. 2.9.40.-2.

#### РОЗРАХУНКОВО-ВАГОВИЙ МЕТОД

Кількісне визначення діючої речовини або речовин проводять на репрезентативному зразку серії, використовуючи підходящий аналітичний метод. Отримують значення A, виражене у відсотках від номінального вмісту (див. «Розрахунок приймального числа»). Припускають, що концентрація (маса діючої речовини на масу дозованої одиниці) однакова для всіх дозованих одиниць. Відбирають не менше 30 дозованих одиниць і проводять випробування, як зазначено для кожної дозованої лікарської форми.

**Таблетки, не вкриті оболонкою, або вкриті плівковою оболонкою.** Точно зважують кожну з 10 відібраних таблеток. Розраховують вміст діючої речовини в кожній таблетці у відсотках від номінального вмісту, виходячи з індивідуальної маси таблетки та результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

**Тверді капсули.** Точно зважують кожну з 10 відібраних капсул, ретельно стежачи за їх цілісністю. Витягують вміст кожної капсули підходящим способом. Точно зважують кожну зі спорожнених оболонок і розраховують для кожної капсули чисту масу вмісту, віднімаючи масу оболонки від відповідної загальної маси. Розраховують вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси і результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

**М'які капсули.** Точно зважують кожну з 10 відібраних неушкоджених капсул для одержання їх бруто-мас, ретельно стежачи за їхньою цілісністю. Розрізають капсули за допомогою підходящого сухого і чистого інструмента, що ріже, наприклад, ножиць або скальпеля, і вимивають вміст підходящим розчинником. Дают можливість розчиннику випаритися при кімнатній температурі з поверхні оболонок протягом 30 хв, уникаючи поглинання або втрати вологи. Кожну оболонку окремо зважують і розраховують масу вмісту в кожній капсулі (нетто-масу). Розраховують вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси та результату кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

**Інші тверді дозовані форми, відмінні від таблеток і капсул.** Випробування проводять так само, як для твердих капсул, обробляючи кожну одиницю, як зазначено в даному розділі. Розраховують приймальне число.

**Рідкі дозовані форми.** Точно зважують кількість рідини, витягнуту з кожного з 10 відібраних індивідуального контейнера в умовах нормального застосування. Якщо необхідно, розраховують еквівалентний об'єм після визначення густини. Розраховують вміст діючої речовини в кожному контейнері, виходячи з витягнутої з контейнера індивідуальної маси та результатів кількісного визначення. Розраховують приймальне число.

**Розрахунок приймального числа.** Розраховують приймальне число (AV) так само, як і для методу прямого визначення, замінюючи індивідуальний вміст в одиницях на розрахунковий вміст, одержаний як зазначено нижче.

$x_1, x_2, \dots, x_n$  — індивідуальний розрахунковий вміст у випробовуваних дозованих одиницях,

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

де

$w_1, w_2, \dots, w_n$  — індивідуальні маси випробовуваних дозованих одиниць,

A — вміст діючої речовини (у відсотках до номінального значення), одержаний із використанням підходящої аналітичної методики,

$\bar{W}$  — середнє значення індивідуальних мас ( $w_1, w_2, \dots, w_n$ ).

#### КРИТЕРІЇ

Застосовують такі критерії, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Тверді та рідкі дозовані форми.** Вимоги ОДО вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць менше або дорівнює LL. Якщо приймаль-

## 2.9. Фармако-технологічні випробування

не число більше  $L1$ , випробуванню піддають наступні 20 одиниць і обчислюють прийнятне число. Вимоги ОДО виконуються, якщо кінцеве прийнятне число, розраховане із 30 одиниць, менше або дорівнює  $L1$  і жоден індивідуальний вміст у дозованій одиниці не є меншим за  $(1 - L2 \times 0.01)M$  і не більшим за  $(1 + L2 \times 0.01)M$  при обчисленні приймального числа методом прямого визначення або розрахунково-ваговим методом. Якщо немає інших зазначень в окремій статті,  $L1$  дорівнює 15.0, а  $L2$  дорівнює 25.0.

### 2.9.42. ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ» ДЛЯ ТВЕРДИХ ЛІПОФІЛЬНИХ ДОЗОВАНИХ ФОРМ

#### ОБЛАДНАННЯ

Прилад (див. Рис. 2.9.42.-1) складається із:

- резервуара для середовища розчинення;
- насоса, який прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету;
- проточної кювети (див. Рис. 2.9.42.-2) спеціально призначеної для ліпофільних твердих дозованих форм, таких як супозиторії та м'які капсули. Вона складається із 3 прозорих частин, які вставляються одна в одну. Нижня частина (1) зроблена з двох сполучених камер, приєднаних до пристрою переповнення.

Середовище розчинення проходить через камеру 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 сітка служить грубим фільтром. У верхній частині (3) є місце, куди поміщається фільтр із паперу, скловолокна або целюлози;

- водяної бані, що підтримує постійну температуру середовища розчинення ( $37 \pm 0.5$ ) °С.

**Середовище розчинення.** Якщо середовищем розчинення є буферний розчин, його рН встановлюється з точ-

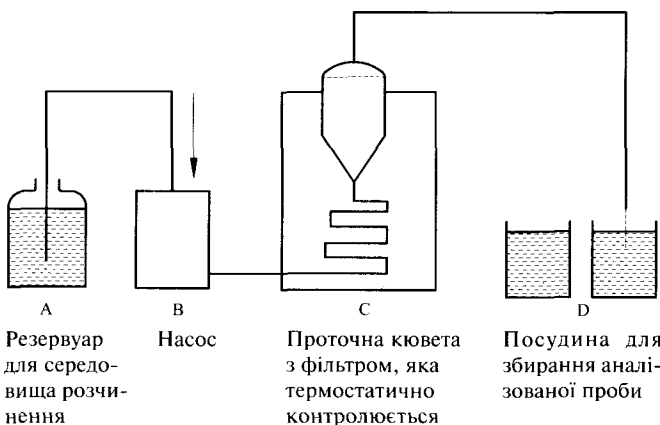


Рисунок 2.9.42.-1. Проточний прилад

ністю до  $\pm 0.05$  від зазначеного значення. Перед проведенням випробування із середовища розчинення видаляють розчинені гази, бо вони можуть викликати утворення бульбашок, які істотно впливають на результати.

#### МЕТОДИКА

Поміщають одну одиницю випробовуваного препарату в камеру А. Кювету закривають підготованим фільтруючим пристроєм. На початку випробування у 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 розпросторюється у середовищі розчинення відповідно до своїх фізико-хімічних властивостей.

В обґрунтованих і дозволених випадках випробуванню можуть піддаватися значущі частини супозиторіїв великого розміру.

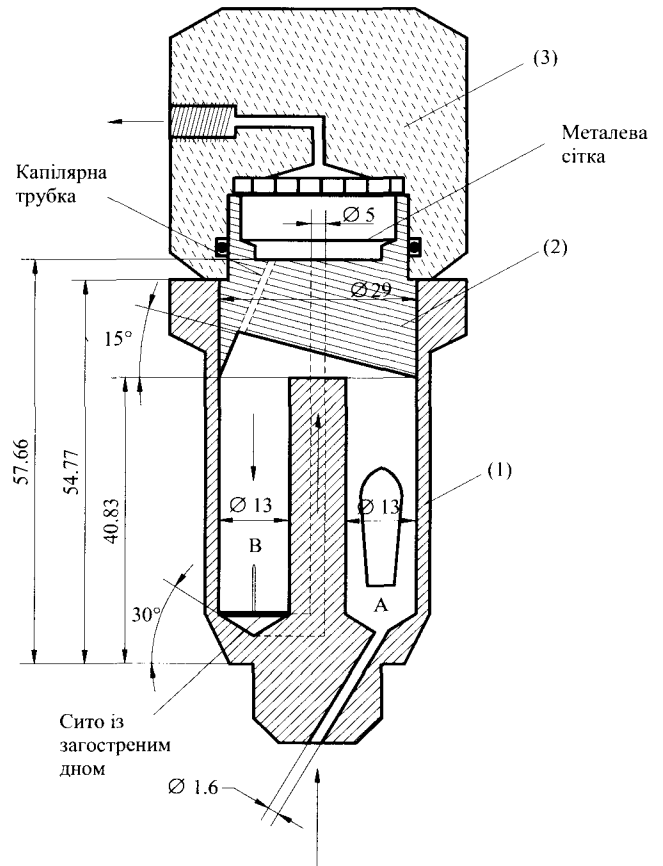


Рисунок 2.9.42.-2. Проточна кювета  
Розміри зазначені в міліметрах

## ВІДБІР ПРОБ І ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Проби завжди відбирають на виході з кювети, незалежно від того відкритий або закритий ланцюг. 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, розчиненої протягом зазначеного часу, виражають у відсотках від номінального вмісту.

## 2.9.43. СПОСТЕРЕЖУВАНЕ РОЗЧИНЕННЯ

Цей метод в основному використовується для визначення ступеня спостережуваного розчинення чистих твердих субстанцій. Він також може бути використаний для визначення ступеня спостережуваного розчинення діючих речовин порошків або гранул.

## ОБЛАДНАННЯ

Усі частини приладу, які можуть вступати в контакт із зразком або середовищем розчинення, мають бути хімічно інертними, не мають адсорбувати, реагувати або взаємодіяти з випробовуваним зразком. Складові частини приладу, а також зовнішнє оточення, в якому він знаходиться, не мають спричинити помітного руху, коливання або вібрації, крім тих, що вносяться проточною системою.

Бажано використовувати прилад, що дозволяє в ході випробування спостерігати за зразком.

Прилад (див. Рис. 2.9.43.-1) складається із:

- резервуара для середовища розчинення;
- насоса, який прокачує середовище розчинення вгору через проточну кювету;
- проточної кювети переважно з прозорого матеріалу, встановленої вертикально, з системою фільтрів, що запобігають втраті нерозчинених часток;
- водяної бані, яка підтримує постійну температуру середовища розчинення ( $37 \pm 0.5$ ) °C.

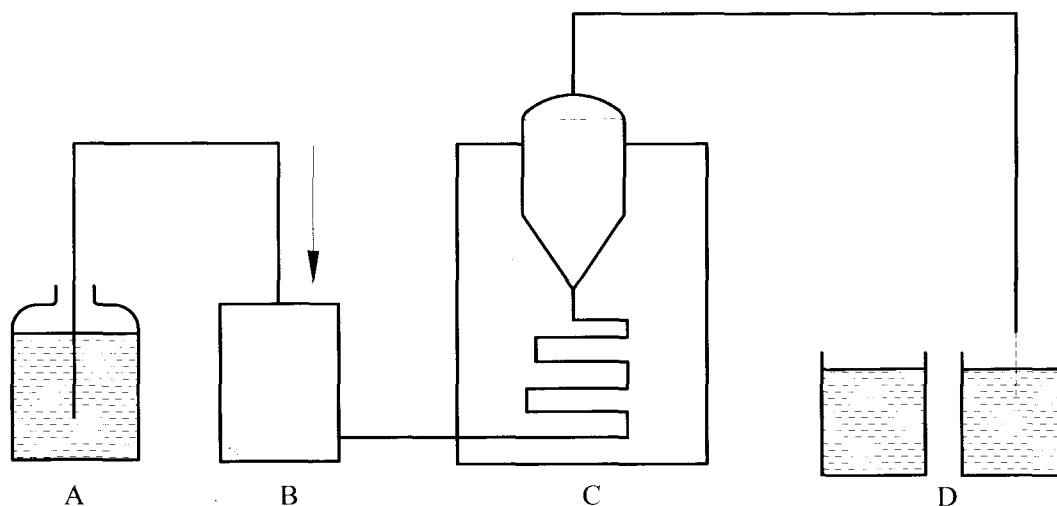
Проточна кювета, наведена на Рис. 2.9.43.-2, складається із 3 частин, які вставляються одна в одну. Нижня частина підтримує систему сіток і фільтрів, на які помішають порошок. Середня частина, що вставляється в нижню, містить вставку, яка затримує зразок, коли через кювету пропускають середовище розчинення. Вставка складається із 2 частин: конічного сита, що вставляється на зразок, і затискача, який встановлюють в центрі середньої частини для утримання сита на місці при проходженні середовища розчинення. Другий фільтруючий комплект (сітка та фільтр) встановлюють на вершні середньої частини перед верхньою частиною, що вставляється, через яку з кювети витікає середовище розчинення.

## СЕРЕДОВИЩЕ РОЗЧИНЕННЯ

Якщо середовищем розчинення є буферний розчин, його рН установлюється з точністю до ( $\pm 0.05$  від зазначеного значення). Перед проведенням випробування із середовища розчинення видаляють розчинені гази, оскільки вони можуть спричинити утворення пухирців, які істотно впливають на результати.

## МЕТОДИКА

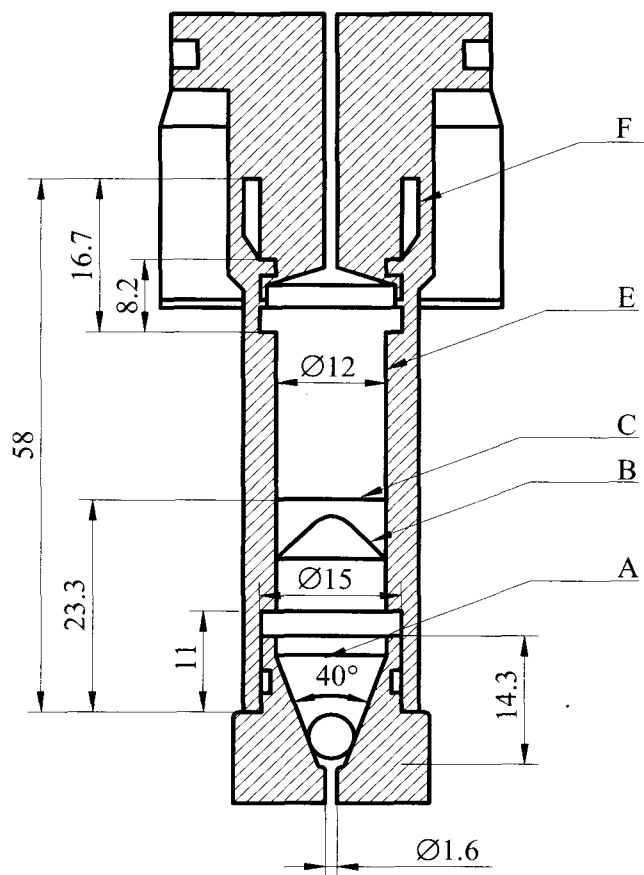
На дно конуса в нижній частині помішають кульку діаметром ( $5 \pm 0.5$ ) мм, потім скляні кульки підшого розміру, переважно діаметром ( $1 \pm 0.1$ ) мм. Помішають



А. Резервуар для середовища розчинення  
В. Насос

С. Проточна кювета з фільтром, яка термостатично контролюється  
Д. Посудини для збору випробовуваної проби

Рисунок 2.9.43.-1. Проточний прилад



- |                  |                    |
|------------------|--------------------|
| A. Нижня частина | D. Вставка         |
| B. Сито          | E. Середня частина |
| C. Затискач      | F. Верхня частина  |

Рисунок 2.9.43.-2. Проточна кювета  
Розміри зазначені в міліметрах

сито (з діаметром отворів 0.2 мм), підхожий фільтр і друге сито на вершину нижньої частини. У нижню частину вставляють середню і зважують комплект. По-

міщають зразок на фільтруючий комплект і зважують зразок з кюветою. На зразок конусом доверху поміщають сито вставки та встановлюють затискач у центрі середньої частини. На верш середньої частини поміщають сито (з діаметром отворів 0.2 мм) і підхожий фільтр. Вставляють верхню частину. Нагрівають середовище розчинення до відповідної температури. Використовуючи підхожий насос, через дно кювети пропускають із зазначеною швидкістю ( $\pm 5\%$ ) середовище розчинення, одержуючи безперервний потік через відкритий або закритий ланцюг.

#### ВІДБІР ПРОБ

Проби середовища розчинення відбирають на виході з кювети, незалежно від того відкритий або закритий ланцюг.

Відібрану рідину негайно фільтрують, використовуючи інертний фільтр із відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції діючої речовини з розчину і не містить таких речовин, що екстрагуються середовищем розчинення, які впливали б на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в окремій статті.

#### ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Випробування проводять з відповідним числом повторів при випуску серії препарату.

Результати виражають як:

- кількість розчинених речовин в одиницю часу (якщо розчинення лінійне);
- час розчинення усього зразка і на відповідних проміжних стадіях.



# **ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ**

## 5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ ПО СТЕРИЛЬНОСТІ

### 5.1.7. ВІРУСНА БЕЗПЕКА

У статті наведено загальні вимоги щодо вірусної безпеки лікарських засобів, у виробництві яких були використані матеріали людського і тваринного походження. Оскільки вірусна безпека — комплексне питання, важливо провести оцінку ризику. Вимоги, які ставлять до специфічних медичних продуктів, визначаються компетентним уповноваженим органом.

Там, де існує ризик вірусного забруднення, впроваджуються додаткові заходи щодо забезпечення вірусної безпеки медичних продуктів, засновані на:

- виборі вихідної сировини та її дослідженні на вірусні забруднення;
- дослідженні можливостей у ході технологічних процесів видаляти і/або інактивувати віруси;
- дослідженні вірусного забруднення на відповідних стадіях виробництва.

Де застосовно, використовують один або більше валідованих методик видалення або інактивації вірусів.

Більш докладні рекомендації з вірусної безпеки, включаючи валідаційні дослідження, наведені окремо у «Завваженнях до керівництва з валідаційних досліджень вірусів: розробка, проведення й інтерпретація досліджень з валідації процесів інактивації та видалення вірусів» (*Note for guidance on virus validation studies, the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95)*) Комітету з патентованих медичних продуктів і Керівництва ІСН Q5A: *Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, одержаних із клітинних ліній людського та тваринного походження (Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin)* (включаючи будь-який подальший перегляд цих документів).

Вимоги щодо імунобіологічних препаратів для застосування у ветеринарії також наведені у статтях «Вакцини для застосування у ветеринарії», «Імуносироватки

для застосування у ветеринарії» та інших загальних статтях.

### Оцінка ризику

Оцінку ризику щодо вірусної безпеки проводять, якщо матеріали людського або тваринного походження були використані як компоненти медичних продуктів або при виробництві діючих і допоміжних речовин або готових лікарських засобів.

Принцип оцінки ризику — це розгляд різних чинників, що впливають на потенційний рівень інфекційних часток у медичних продуктах, і чинників, пов'язаних із застосуванням медичних продуктів, що визначає або впливає на вірусний ризик для реципієнтів.

При оцінці ризику враховують значущі чинники, наприклад:

- вихідні види;
- вихідні органи, тканини, рідини;
- можливі забруднення з точки зору джерела сировини й історії донора/донорів, переважно включати і епідеміологічні дані;
- можливі забруднення у процесі виробництва (наприклад, із матеріалів групи ризику, що використовуються у процесі виробництва);
- інфекційність і патогенність можливих забруднень медичних продуктів для передбачуваних реципієнтів, з урахуванням шляхів введення препарату;
- кількість матеріалу, що використовується для виробництва дози медичного продукту;
- контролю, що проведені на донорі/донорах, сировині у процесі виробництва, та готової продукції;
- процеси виробництва продукту та їх здатність видаляти і/або інактивувати віруси.

Оцінка ризику головним чином може бути заснована на умовах виробництва, якщо вони включають жорсткі рівні інактивації (наприклад, для желатину й ін. і продуктів, що пройшли термічну стерилізацію парою або сухою парою, як зазначено у загальних текстах на стерильність (5.1)).



### 5.2. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ НА БІОЛОГІЧНІ ПРОДУКТИ

#### 5.2.1. ТЕРМІНОЛОГІЯ, ЯКУ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В МОНОГРАФІЯХ НА БІОЛОГІЧНІ ПРОДУКТИ

Для деяких термінів альтернативні, які звичайно використовують що до вакцин для застосування у ветеринарії, наведені у дужках.

**Система посівних серій.** Система, на основі якої одержують відповідні партії продукту з однієї головної посівної серії. Для рутинного виробництва робочу посівну серію можна приготувати з головної посівної серії. Походження і історію пасажів головної посівної і робочої посівної серій реєструють.

**Головна посівна серія.** Культура мікроорганізму розфасована з одного нерозфасованого контейнера в контейнери, які оброблені разом в ході єдиної операції таким чином, щоб забезпечити однорідність і стабільність, запобігти забрудненню. Головну посівну серію у рідкому вигляді звичайно зберігають при температурі нижче  $-70^{\circ}\text{C}$ . Ліофілізовану головну посівну серію зберігають при температурі, що забезпечує стабільність.

**Робоча посівна серія.** Культура мікроорганізмів, одержана з головної посівної серії і призначена для використання у виробництві. Робочі посівні серії розфасовують у контейнери, які зберігають в умовах, описаних вище для головних посівних серій.

**Система банку клітин (система посівних клітин).** Система, за допомогою якої вироблена відповідна кінцева серія (партія) продукту на культурі клітин, одержаних з одного і того самого головного банку клітин (головних посівних клітин). Ряд контейнерів з головного банку клітин (головних посівних клітин) використовують для приготування робочого банку клітин (робочих посівних клітин). Систему банку клітин (систему посівних клітин) валідують для визначення максимальної допустимої кількості пасажів у ході рутинного виробництва.

**Головний банк клітин (головні посівні клітини).** Культура клітин, розфасована в ході єдиної операції в контейнери, які оброблені разом і зберігаються за умов, що гарантують однорідність, стабільність і запобігають забрудненню. Головний банк клітин (головні посівні клітини) звичайно зберігають при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$  або нижчій.

**Робочий банк клітин (робочі посівні клітини).** Культура клітин, одержана з головного банку клітин (головних посівних клітин) і призначена для приготування виробничих культур клітин. Робочий банк клітин (робочі посівні клітини) розфасовують у контейнери, оброб-

люють і зберігають, як зазначено для головного банку клітин (головних посівних клітин).

**Первинна культура клітин.** Культура клітин, одержана за допомогою трипсинізації відповідної тканини або органу. Клітини по суті ідентичні клітинам початкової тканини і можуть проходити не більш п'яти пасажів *in vitro* від приготування початкового препарату з тваринної тканини.

**Клітинні лінії.** Культури клітин, що мають високу здатність до розмноження *in vitro*. У диплоїдних клітинних лініях клітини по суті мають ті самі характеристики, що і клітини початкової тканини. У безперервних клітинних лініях клітини здатні розмножуватися в культурі необмежено і можуть бути одержані із здорових або пухлинних тканин. Деякі безперервні клітинні лінії в певних умовах мають онкогенну активність.

**Виробнича культура клітин.** Культура клітин призначена для використання у виробництві; вона може бути одержана з одного або більше контейнерів робочого банку клітин (робочих посівних клітин) або може бути первинною культурою клітин.

**Контрольні клітини.** Деяка кількість клітин залишена при інокуляції вірусу як неінфікована культура клітин. Неінфіковані клітини інкубують у тих самих умовах, що і виробничі культури клітин.

**Одиничний збір.** Матеріал, одержаний в одному або більше випадках з однієї виробничої культури клітин, інокульованої тією самою робочою посівною серією або суспензією і зібраний в ході одного виробничого циклу.

**Моновалентний об'єднаний збір.** Зібраний матеріал, що містить один штам, або тип мікроорганізму або антигену, одержаний з ряду яєць, контейнерів з культурою клітин та ін., оброблених одночасно.

**Кінцева нерозфасована вакцина.** Матеріал, що пройшов всі стадії виробництва, крім кінцевого фасування. Він складається з одного або декількох моновалентних об'єднаних зборів культур одного або декількох видів або типів мікроорганізмів після очищення, розведення або додавання будь-якого розчинника або інших допоміжних речовин. Він оброблений до гомогенного стану і використовується для заповнення контейнерів однієї або більше кінцевих серій (партій).

**Кінцева серія (партія).** Набір закупорених кінцевих контейнерів або інших кінцевих дозованих одиниць, які очікувано гомогенні, еквівалентні відносно ризику забруднення в процесі наповнення або приготування кінцевого продукту. Дозовані одиниці наповнені або приготовані іншим способом з однієї нерозфасованої вакцини, ліофілізовані разом (якщо необхідно) і закупорені в ході однієї виробничої зміни. Вони мають загальний номер або код, що ідентифікує кінцеву серію

(партію). Якщо кінцеву нерозфасовану вакцину розфасовують і/або ліофілізують у ході декількох виробничих змін, це призводить до утворення зв'язаного набору кінцевих серій (партій), які звичайно зазначають, використовуючи загальну частину номера або коду; ці зв'язані кінцеві серії (партії) іноді називають суб-партії, суб-серії або серії наповнення.

**Комбіновані вакцини.** Багатокомпонентні препарати, склад яких підібраний так, що різні антигени застосо-

вуються одночасно. Різні антигенні компоненти мають захищати від різних штамів або типів того самого організму і/або різних організмів. Комбіновані вакцини можуть постачатися виробником або у вигляді єдиної рідини або ліофілізованого препарату, або у вигляді декількох компонентів з інструкцією щодо змішування перед застосуванням.

## 5.7. ТАБЛИЦЯ ФІЗИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДІОНУКЛІДІВ, НАВЕДЕНИХ У ФАРМАКОПЕЇ

Нижче наведена таблиця подана для доповнення статті «Радіофармацевтичні лікарські засоби».

Значення одержані з бази Національного центру ядерних даних (NNDC) у Брукгавенській національній лабораторії, Upton, N.Y., USA, напряду доступні через Інтернет за адресою: «<http://www.nndc.bnl.gov/nndc/pudat/radform.html>».

У разі іншого переважного джерела інформації (більш свіжих даних), це джерело детально зазначене.

Інші джерела даних:

\* DAMRI (Département des Applications et de la Métrologie des Rayonnements Ionisants, CEA Gif-sur-Yvette, France),

\*\* PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig, Germany),

\*\*\* NPL (National Physical Laboratory, Teddington, Middlesex, UK).

Невизначеність періоду напіврозпаду наведена в дужках. У принципі, цифри в дужках це стандартна невизначеність відповідної останньої цифри зазначеного числового значення і одержана за «Керівництвом вираження невизначеності у вимірюваннях» (Міжнародної Організації Стандартизації (ISO), 1993, ISBN 92-67-10188-9).

Використовують такі скорочення:

$e_A$  — електрони Оже,

$ce$  — конверсійні електрони,

$\beta^-$  — електрони,

$\beta^+$  — позитрони,

$\gamma$  — гамма промені,

X — X-промені.

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів		
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)
Тритій ( $^3\text{H}$ )	*12.33 (6) років	* $\beta^-$	*0.006 <sup>(1)</sup> (макс: 0.019)	*100			
Вуглець-11 ( $^{11}\text{C}$ )	20.385 (20) хв	$\beta^+$	0.386 <sup>(1)</sup> (макс: 0.960)	99.8	$\gamma$	0.511	199.5 <sup>(11)</sup>
Азот-13 ( $^{13}\text{N}$ )	9.965 (4) хв	$\beta^+$	0.492 <sup>(1)</sup> (макс: 1.198)	99.8	$\gamma$	0.511	199.6 <sup>(11)</sup>
Кисень-15 ( $^{15}\text{O}$ )	122.24 (16) с	$\beta^+$	0.735 <sup>(1)</sup> (макс: 1.732)	99.9	$\gamma$	0.511	199.8 <sup>(11)</sup>
Фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ )	109.77 (5) хв	$\beta^+$	0.250 <sup>(1)</sup> (макс: 0.633)	96.7	$\gamma$	0.511	193.5 <sup>(11)</sup>
Фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ )	14.26 (4) діб	$\beta^-$	0.695 <sup>(1)</sup> (макс: 1.71)	100			
Фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ )	25.34 (12) діб	$\beta^-$	0.076 <sup>(1)</sup> (макс: 0.249)	100			
Сірка-35 ( $^{35}\text{S}$ )	87.51 (12) діб	$\beta^-$	0.049 <sup>(1)</sup> (макс: 0.167)	100			
Хром-51 ( $^{51}\text{Cr}$ )	27.7025 (24) діб	$e_A$	0.004	67	X	0.005	22.3
					$\gamma$	0.320	9.9
Кобальт-56 ( $^{56}\text{Co}$ )	77.27 (3) діб	$e_A$	0.006	47	X	0.006-0.007	25
		$\beta^+$	0.179 <sup>(1)</sup>	0.9	$\gamma$	0.511	38.0 <sup>(11)</sup>
			0.631 <sup>(1)</sup>	18.1		0.847	100.0
						1.038	14.1
						1.175	2.2
						1.238	66.1
						1.360	4.3
						1.771	15.5
			2.015	3.0			
			2.035	7.8			
			2.598	17.0			
			3.202	3.1			
			3.253	7.6			

<sup>(1)</sup> Середня енергія  $\beta$  спектра.

<sup>(11)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.

5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів		
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)
Кобальт-57 ( <sup>57</sup> Co)	271.79 (9) діб	e <sub>A</sub> +ce	0.006-0.007	177.4	X	0.006-0.007	57
		ce	0.014	7.4	γ	0.014	9.2
			0.115	1.8		0.122	85.6
			0.129	1.3		0.136	10.7
						0.692	0.15
Кобальт-58 ( <sup>58</sup> Co)	70.86 (7) діб	e <sub>A</sub>	0.006	49.4	X	0.006-0.007	26.3
		β <sup>+</sup>	0.201 <sup>(1)</sup>	14.9	γ	0.511	29.9 <sup>(11)</sup>
						0.811	99.4
						0.864	0.7
Кобальт-60 ( <sup>60</sup> Co)	5.2714 (5) років	β <sup>-</sup>	0.096 <sup>(1)</sup> (макс: 0.318)	99.9	γ	1.173	100.0
						1.333	100.0
Галій-66 ( <sup>66</sup> Ga)	9.49 (7) год	e <sub>A</sub>	0.008	21	X	0.009-0.010	19.1
		β <sup>+</sup>	0.157 <sup>(1)</sup>	1	γ	0.511	112 <sup>(11)</sup>
			0.331 <sup>(1)</sup>	0.7		0.834	5.9
			0.397 <sup>(1)</sup>	3.8		1.039	37
			0.782 <sup>(1)</sup>	0.3		1.333	1.2
			1.90 <sup>(1)</sup>	50		1.919	2.1
						2.190	5.6
						2.423	1.9
						2.752	23.4
						3.229	1.5
			3.381	1.5			
Галій-67 ( <sup>67</sup> Ga)	3.2612 (6) діб	e <sub>A</sub>	0.008	62	X	0.008-0.010	57
		ce	0.082-0.084	30.4	γ	0.091-0.093	42.4
			0.090-0.092	3.6		0.185	21.2
			0.175	0.3		0.209	2.4
						0.300	16.8
						0.394	4.7
						0.888	0.15
Германій-68 ( <sup>68</sup> Ge) у рівновазі з Галієм-68 ( <sup>68</sup> Ga)	270.82 (27) діб  ( <sup>68</sup> Ga: 67.629 (24) хв)	e <sub>A</sub>	0.008	42.4	X	0.009-0.010	44.1
		β <sup>+</sup>	0.353 <sup>(1)</sup>	1.2	γ	0.511	178.3
			0.836 <sup>(1)</sup>	88.0		1.077	3.0
Галій-68 ( <sup>68</sup> Ga)	67.629 (24) хв	e <sub>A</sub>	0.008	5.1	X	0.009-0.010	4.7
		β <sup>+</sup>	0.353 <sup>(1)</sup>	1.2	γ	0.511	178.3
			0.836 <sup>(1)</sup>	88.0		1.077	3.0

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(11)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.

**5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї**

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів			
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	
Криптон-81m ( <sup>81m</sup> Kr)	13.10 (3) с	се	0.176	26.4	X	0.012-0.014	17.0	
			0.189	4.6		γ	0.190	67.6
Рубідій-81 ( <sup>81</sup> Rb) у рівновазі з Криптоном-81m ( <sup>81m</sup> Kr)	4.576 (5) год	е <sub>A</sub>	0.011	31.3	X	0.013-0.014	57.2	
			0.176	25.0		γ	0.190	64
			0.188	4.3			0.446	23.2
		β <sup>+</sup>	0.253 <sup>(1)</sup>	1.8		0.457	3.0	
			0.447 <sup>(1)</sup>	25.0		0.510	5.3	
( <sup>81m</sup> Kr: 13.10(3) с)					0.511	54.2		
					0.538	2.2		
Стронцій-89 ( <sup>89</sup> Sr) у рівновазі з Ітрієм-89m ( <sup>89m</sup> Y)	50.53 (7) діб ( <sup>89m</sup> Y: 16.06 (4) с)	β <sup>-</sup>	0.583 <sup>(1)</sup> (макс: 1.492)	99.99	γ	0.909	0.01	
Стронцій-90 ( <sup>90</sup> Sr) у рівновазі з Ітрієм-90 ( <sup>90</sup> Y)	28.74 (4) років ( <sup>90</sup> Y: 64.10 (8) год)	β <sup>-</sup>	0.196 <sup>(1)</sup> (макс: 0.546)	100				
Ітрій-90 ( <sup>90</sup> Y)	64.10 (8) год	β <sup>-</sup>	0.934 <sup>(1)</sup> (макс: 2.280)	100				
Молибден-99 ( <sup>99</sup> Mo) у рівновазі з Технецієм-99m ( <sup>99m</sup> Tc)	65.94 (1) год	β <sup>-</sup>	0.133 <sup>(1)</sup>	16.4	X	0.018-0.021	3.6	
			0.290 <sup>(1)</sup>	1.1		γ	0.041	1.1
			0.443 <sup>(1)</sup>	82.4			0.141	4.5
						0.181	6	
						0.366	1.2	
( <sup>99m</sup> Tc: 6.01(1) год)					0.740	12.1		
					0.778	4.3		
Технецій-99m ( <sup>99m</sup> Tc)	6.01 (1) год	се	0.002	74	X	0.018-0.021	7.3	
		е <sub>A</sub>	0.015	2.1		γ	0.141	89.1
		се	0.120	9.4				
			0.137-0.140	1.3				
Технецій-99 ( <sup>99</sup> Tc)	2.11 x 10 <sup>5</sup> років	β <sup>+</sup>	0.085 <sup>(1)</sup> (макс: 0.294)	100				
Рутеній-103 ( <sup>103</sup> Ru) у рівновазі з Родієм-103m ( <sup>103m</sup> Rh)	39.26 (2) діб  ( <sup>103m</sup> Rh: 56.114 (20) хв)	е <sub>A</sub> +се	0.017	12	X	0.020-0.023	9.0	
		се	0.030-0.039	88.3		γ	0.497	91
		β <sup>-</sup>	0.031 <sup>(1)</sup>	6.6			0.610	5.8
0.064 <sup>(1)</sup>	92.2							
Індій-110 ( <sup>110</sup> In)	4.9 (1) год	е <sub>A</sub>	0.019	13.4	X	0.023-0.026	70.5	
						γ	0.642	25.9
							0.658	98.3
							0.885	92.9
							0.938	68.4
		0.997	10.5					

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(11)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній ангільяції у джерелі на 100 розпадів.

5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів		
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)
Індій-110m ( <sup>110m</sup> In)	69.1 (5) хв	e <sub>A</sub>	0.019	5.3	X	0.023-0.026	27.8
		β <sup>+</sup>	1.015 <sup>(1)</sup>	61	γ	0.511	123.4 <sup>(11)</sup>
						0.658	97.8
					2.129	2.1	
Індій-111 ( <sup>111</sup> In)	2.8047 (5) діб	e <sub>A</sub>	0.019	15.6	X	0.003	6.9
		ce	0.145	7.8	γ	0.023-0.026	82.3
			0.167-0.171	1.3			
			0.219	4.9		0.245	94.0
0.241-0.245	1.0						
Індій-114m ( <sup>114m</sup> In) у рівновазі з Індієм-114 ( <sup>114</sup> In)	49.51 (1) діб  ( <sup>114</sup> In: 71.9(1)с)	ce	0.162	40	X	0.023-0.027	36.3
			0.186-0.190	40	γ	0.190	15.6
		*β <sup>+</sup>	0.777 <sup>(1)</sup> (макс: 1.985)	95		0.558	3.2
					0.725	3.2	
Телур-121m ( <sup>121m</sup> Te) у рівновазі з Телуром-121 ( <sup>121</sup> Te)	154.0 (7) діб  ( <sup>121</sup> Te: 19.16(5)діб)	e <sub>A</sub>	0.003	88.0	X	0.026-0.031	50.5
			0.022-0.023	7.4	γ	0.212	81.4
		ce	0.050	33.2		1.102	2.5
			0.077	40.0			
0.180	6.1						
Телур-121 ( <sup>121</sup> Te)	**19.16 (5) діб	e <sub>A</sub>	0.022	11.6	X	0.026-0.030	75.6
					γ	0.470	1.4
						0.508	17.7
						0.573	80.3
Йод-123 ( <sup>123</sup> I)	13.27 (8) год	e <sub>A</sub>	0.023	12.3	X	0.004	9.3
					ce	0.027-0.031	86.6
		γ	0.127	13.6			
			0.154	1.8		0.159	83.3
		0.158	0.4	0.346		0.1	
		0.440	0.4				
0.505	0.3						
0.529	1.4						
0.538	0.4						
Йод-125 ( <sup>125</sup> I)	59.402 (14) діб	e <sub>A</sub> +ce	0.004	80	X	0.004	15.5
			0.023-0.035	33	0.027	114	
					0.031	26	
					γ	0.035	6.7

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(11)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.



**5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї**

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів		
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)
Йод-126 ( <sup>126</sup> I)	13.11 (5) діб	e <sub>A</sub>	0.023	6	X	0.027-0.031	42.2
		ce	0.354	0.5	γ	0.388	34
			0.634	0.1		0.491	2.9
						0.511	2.3 <sup>(11)</sup>
		β <sup>-</sup>	0.109 <sup>(1)</sup>	3.6		0.666	33
			0.290 <sup>(1)</sup>	32.1		0.754	4.2
			0.459 <sup>(1)</sup>	8.0		0.880	0.8
β <sup>+</sup>	0.530 <sup>(1)</sup>	1		1.420	0.3		
Йод-131 ( <sup>131</sup> I)	8.02070 (11) діб	ce	0.46	3.5	X	0.029-0.030	3.9
			0.330	1.6			
		β <sup>-</sup>	0.069 <sup>(1)</sup>	2.1	γ	0.080	2.6
			0.097 <sup>(1)</sup>	7.3		0.284	6.1
			0.192 <sup>(1)</sup>	89.9		0.365	81.7
							0.637
		0.723	1.8				
Ксенон-131m ( <sup>131m</sup> Xe)	11.84 (7) діб	e <sub>A</sub>	0.025	6.8	X	0.004	8.3
		ce				0.030	44.0
			0.129	61	0.034	10.2	
			0.159	28.5	γ	0.164	2.0
0.163	8.3						
Йод-133 ( <sup>133</sup> I) (розпадається у радіоактивний Ксенон-133)	20.8 (1) год	β <sup>-</sup>	0.140 <sup>(1)</sup>	3.8	γ	0.530	87
			0.162 <sup>(1)</sup>	3.2		0.875	4.5
			0.299 <sup>(1)</sup>	4.2		1.298	2.4
			0.441 <sup>(1)</sup>	83			
Ксенон-133 ( <sup>133</sup> Xe)	5.243 (1) діб	e <sub>A</sub>	0.026	5.8	X	0.004	6.3
		ce				0.031	40.3
			0.045	55.1	0.035	9.4	
			0.075-0.080	9.9	γ	0.080	38.3
β <sup>-</sup>	0.101 <sup>(1)</sup>	99.0					
Ксенон-133m ( <sup>133m</sup> Xe) (розпадається у радіоактивний Ксенон-133)	2.19 (1) діб	e <sub>A</sub>	0.025	7	X	0.004	7.8
		ce				0.030	45.9
			0.199	64.0	0.034	10.6	
			0.228	20.7	γ	0.233	10.0
0.232	4.6						

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(11)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.

5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів			
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	
Йод-133 ( <sup>133</sup> I) (розпадається у радіоактивний Ксенон-133)	20.8 (1) год	β <sup>-</sup>	0.140 <sup>(1)</sup>	3.8	γ	0.530	87	
			0.162 <sup>(1)</sup>	3.2		0.875	4.5	
			0.299 <sup>(1)</sup>	4.2		1.298	2.4	
			0.441 <sup>(1)</sup>	83				
Ксенон-133 ( <sup>133</sup> Xe)	5.243 (1) діб	e <sub>A</sub>	0.026	5.8	X	0.004	6.3	
			0.045	55.1		0.031	40.3	
		0.075-0.080	9.9	γ	0.035	9.4		
Ксенон-133m ( <sup>133m</sup> Xe) (розпадається у радіоактивний Ксенон-133)	2.19 (1) діб	e <sub>A</sub>	0.025	7	X	0.004	7.8	
			0.199	64.0		0.030	45.9	
		0.228	20.7	γ	0.034	10.6		
		0.232	4.6		0.233	10.0		
Йод-135 ( <sup>135</sup> I) (розпадається у радіоактивний Ксенон-135)	6.57 (2) год	β <sup>-</sup>	0.140 <sup>(1)</sup>	7.4	γ	*0.527	13.8	
			0.237 <sup>(1)</sup>	8		0.547	7.2	
			0.307 <sup>(1)</sup>	8.8		0.837	6.7	
			0.352 <sup>(1)</sup>	21.9		1.039	8.0	
			0.399 <sup>(1)</sup>	8		1.132	22.7	
			0.444 <sup>(1)</sup>	7.5		1.260	28.9	
			0.529 <sup>(1)</sup>	23.8		1.458	8.7	
1.678	9.6	1.791	7.8					
Ксенон-135 ( <sup>135</sup> Xe)	9.14 (2) год	e <sub>A</sub>	0.214	5.5	X	0.031-0.035	5.0	
		β <sup>-</sup>	0.171	3.1		γ	0.250	90.2
			0.308	96.0		0.608	2.9	
Цезій-137 ( <sup>137</sup> Cs) у рівновазі з Барієм-137m ( <sup>137m</sup> Ba)	30.04 (3) років  ( <sup>137m</sup> Ba: 2.552 (1) хв)	e <sub>A</sub>	0.026	0.8	X	0.005	1	
			0.624	8.0		0.032-0.036	7	
		β <sup>-</sup>	0.656	1.4	γ	0.662	85.1	
			0.174 <sup>(1)</sup>	94.4				
			0.416 <sup>(1)</sup>	5.6				

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(1)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.

5.7. Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів, наведених у Фармакопеї

Радіонуклід	Період напіврозпаду	Емісія електронів			Емісія фотонів		
		Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)	Тип	Енергія (MeV)	Імовірність емісії (на 100 розпадів)
Талій-200 ( <sup>200</sup> Tl)	26.1 (1) год	ce	0.285	3.4	X	0.010	32.0
			0.353	1.4		0.069-0.071	63.3
						0.08	17.5
		β <sup>+</sup>	0.495 <sup>(1)</sup>	0.3	γ	0.368	87.2
						0.579	13.8
						0.828	10.8
						1.206	29.9
						1.226	3.4
						1.274	3.3
						1.363	3.4
		1.515	4.0				
Свинець-201 ( <sup>201</sup> Pb) (розпадається у радіоактивний Талій-201)	9.33 (3) год	e <sub>A</sub>	0.055	3	X	0.070-0.073	69
						0.083	19
		ce	0.246	8.5	γ	0.331	79
			0.276	2		0.361	9.9
			0.316	2.3		0.406	2.0
						0.585	3.6
						0.692	4.3
						0.767	3.2
						0.826	2.4
						0.908	5.7
						0.946	7.9
		1.099	1.8				
		1.277	1.6				
Талій-201 ( <sup>201</sup> Tl)	72.912 (17) год	ce	0.016-0.017	17.7	X	0.010	46.0
			0.027-0.029	4.1		0.069-0.071	73.7
			0.052	7.2		0.080	20.4
			0.084	15.4			
			0.153	2.6		γ	0.135
				0.167	10.0		
Талій-202 ( <sup>202</sup> Tl)	12.23 (2) діб	e <sub>A</sub>	0.054	2.8	X	0.010	31.0
						0.069-0.071	61.6
		ce	0.357	2.4	γ	0.080	17.1
						0.440	91.4
Свинець-203 ( <sup>203</sup> Pb)	51.873 (9) год	e <sub>A</sub>	0.055	3.0	X	0.010	37.0
						0.071-0.073	69.6
		ce	0.194	13.3	γ	0.083	19.4
						0.279	80.8
				0.401	3.4		

<sup>(1)</sup> Середня енергія β спектра.

<sup>(1)</sup> Максимальна імовірність емісії, відповідна загальній анігіляції у джерелі на 100 розпадів.

## 5.9. ПОЛІМОРФІЗМ

Поліморфізм (або кристалічний поліморфізм) - це явище, характерне для твердого стану; здатність сполуки у твердому стані знаходитися у різних кристалічних формах, маючи при цьому такий самий хімічний склад. Речовини, що знаходяться у некристалічному твердому стані, називаються аморфними.

Коли це явище спостерігається для хімічних елементів (наприклад, сірки), замість терміна поліморфізм використовується термін алотропія.

Термін псевдополіморфізм використовується для опису сольватів (включаючи гідрати), у яких розчинник знаходиться в кристалічній решітці у стехіометричних співвідношеннях; термін також може бути поширений на сполуки, у яких розчинник зв'язується кристалічною решіткою в різних співвідношеннях. Оскільки термін «псевдополіморфізм» використовують за різних обставин, його значення є неоднозначним. Тому краще використовувати терміни «сольвати» і «гідрати».

Коли окрема стаття зазначає, що речовина проявляє поліморфізм, це може бути справжній кристалічний поліморфізм, наявність сольватів, алотропії або наявність аморфної форми.

Ідентичність хімічного складу означає, що всі кристалічні та аморфні форми даної речовини мають однакові хімічні властивості в розчині або в розплаві; на відміну від цього, їх фізико-хімічні і фізичні властивості (розчинність, твердість, здатність до стиснення, густина, температура плавлення та ін.), та відповідно їх реакційна здатність та біодоступність можуть відрізнятися.

Коли речовина проявляє поліморфізм, форма, для якої вільна ентальпія найменша при даній температурі і тиску, є найбільше термодинамічно стабільною. Інші форми свідчать про наявність метастабільного стану. При нормальній температурі і тиску метастабільна форма може залишатися незмінною або може бути змінена в термодинамічно більш стабільну форму.

Якщо існує кілька кристалічних форм, одна форма є термодинамічно більш стабільною при даній температурі і тиску. Дана кристалічна форма може утворювати фазу, яка може досягати рівноваги з іншими твердими фазами, а також з рідкою і газовою фазами.

Якщо кожна кристалічна форма більш стабільна в межах даного температурного інтервалу, то перехід від однієї форми до іншої є зворотнім і це явище називають енантіотропією. Перехід з однієї фази до іншої є безперечно однозначно рівноважним, тому при дано-

му тиску цей стан характеризується температурою переходу. Однак, якщо тільки одна з форм є стабільною за межами певного температурного інтервалу, зміна є незворотною або монотропічною.

Різні кристалічні форми або сольвати можуть бути одержані за різних умов кристалізації (температура, тиск, природа розчинника, концентрація, швидкість кристалізації, наявність центру кристалізації, наявність і концентрація домішок та ін.)

Для вивчення поліморфізму можуть бути використані такі методи:

- Рентгенівська дифракція порошків;
- Рентгенівська дифракція монокристалів;
- Термічний аналіз (2.2.34) (диференціальна скануюча калориметрія, термогравиметрія, термомікроскопія);
- Мікрокалориметрія;
- Вологоадсорбційний аналіз;
- Оптична та електронна мікроскопія;
- Ядерний магнітний резонанс твердих речовин;
- Абсорбційна спектrophотометрія в інфрачервоній області (2.2.24);
- Раманівська спектrophотометрія (спектrophотометрія комбінаційного розсіювання);
- Визначення розчинності і характеристичної швидкості розчинення;
- Визначення густини.

Ці методи часто є доповнючими один одного і важливо використовувати декілька з них.

Діаграми тиск/температура та енергія/температура побудовані на аналітичних даних, є цінним інструментом для повного розуміння енергетичних взаємозв'язків (енантіотропізму, монотропізму) і термодинамічної стабільності індивідуальних модифікацій поліморфних сполук.

Для дослідження сольватів краще віддати перевагу диференціальній скануючій калориметрії і термогравиметрії у комбінації з визначенням розчинності, характеристичної швидкості розчинення та рентгенівської дифракції.

Для демонстрації зон відносної стабільності гідратів визначають ізотерми сорбції/десорбції води.

Як правило, гідрати менше розчинні у воді, в порівнянні з безводними формами, а сольвати, відповідно, менше розчинні у відповідних розчинниках, ніж несольватні форми.

## **5.10. КОНТРОЛЬ ДОМІШОК У СУБСТАНЦІЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

### **Вступ**

Монографії Фармакопеї на субстанції для фармацевтичного застосування призначені для забезпечення належної якості даних субстанцій для споживачів. Роль Фармакопеї в охороні здоров'я полягає у забезпеченні адекватного контролю домішок відповідно до вимог монографій. Вимоги якості базуються на наукових, технічних і регулюючих засадах.

Вимоги, що стосуються домішок, наведені в окремих монографіях і загальній монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*». Окремі монографії та загальна монографія доповнюють одна одну: окремі монографії включають критерії прийнятності для домішок, тоді як загальна монографія включає вимоги із кваліфікації, ідентифікації та інформування, що стосуються будь-яких органічних домішок, які наявні в *активних субстанціях*.

Порогові значення для інформування, ідентифікації та кваліфікації, зазначені в загальній монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*», застосовні для всіх супровідних домішок. Однак, якщо монографія не включає випробування на супровідні домішки, засноване на кількісному методі, будь-які нові домішки, що містяться з перевищенням порогових значень, можуть бути не враховані, оскільки в процесі випробувань не можливо виявити ці домішки.

Вимоги розділу «Супровідні домішки» загальної монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*» щодо порогових значень не поширюються на допоміжні речовини; також вимоги даного розділу не поширюються на: біологічні та біотехнологічні продукти; пептиди, олігонуклеотиди; радіофармацевтичні препарати; продукти ферментації й одержані з них напівсинтетичні продукти; сировину тваринного та рослинного походження. Хоча для цих класів не застосовні вимоги загальної статті щодо порогових значень, загальні концепції з інформування, ідентифікації (коли можливо) і кваліфікації домішок також застосовна для цих класів.

### **Основоположні принципи розробки монографій Фармакопеї**

Монографії Фармакопеї, розроблені для субстанцій, що містяться в лікарських препаратах, дозволені компетентними уповноваженими органами учасників *Європейської Фармакопейної Конвенції* (далі *Конвенції*). Таким чином, дані монографії не обов'язково охоплюють усі джерела субстанцій для фармацевтичного застосування, що використовуються на світовому ринку.

Органічні та неорганічні домішки, наявні у тих субстанціях, що пройшли оцінку якості компетентними

уповноваженими органами, кваліфіковані відносно безпеки у максимальному дозволеному кількісному вмісті (у максимальній добовій дозі), якщо тільки не стануть відомими нові дані щодо безпеки, які супроводжуються оцінкою, що обґрунтовує зниження меж.

Монографії Фармакопеї на субстанції для фармацевтичного застосування розроблені групами експертів і комісіями при співробітництві з національними фармакопейними уповноваженими органами, компетентними уповноваженими органами торгового ліцензування, національними контрольними лабораторіями й Європейською Фармакопейною лабораторією. У розробці монографій також беруть участь виробники субстанцій і/або фармацевтичні виробники, що використовують ці субстанції.

### **Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування**

Якість субстанцій за вмістом домішок контролюють шляхом проведення випробувань у рамках монографії. Дані випробування призначені охопити органічні та неорганічні домішки, що відповідають джерелам активних субстанцій у дозволеніх лікарських препаратах.

Контроль залишкових кількостей органічних розчинників проводять відповідно до загальної монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*» і загальної статті 5.4. «*Залишкові кількості органічних розчинників*». У Сертифікаті відповідності монографії Європейській Фармакопеї для даного джерела субстанції зазначені залишкові кількості органічних розчинників, контрольовані відповідно до затверджених критеріїв, і валідований метод контролю, якщо цей метод відрізняється від методу, описаного в загальній статті 2.4.24. «*Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей*».

Монографії на органічні хімічні препарати звичайно включають випробування «Супровідні домішки», що охоплює основні органічні домішки. Це випробування може бути доповнене окремими випробуваннями, якщо загальне випробування не контролює конкретну домішку або коли існують особливі причини (наприклад, міркування безпеки) для тих домішок, що потребують окремого контролю.

Якщо в монографії відсутнє випробування на супровідні (або аналогічні) домішки, а включені лише конкретні випробування, споживачі субстанцій мають, проте, забезпечити відповідний контроль органічних домішок. Домішки, що містяться вище порогового значення для ідентифікації, мають бути ідентифіковані (коли це можливо). Домішки, що знаходяться вище порогового значення для кваліфікації, мають бути кваліфіковані (див. також розділ «Рекомендації користувачам монографій на активні субстанції»), за винятком обґрунтованих випадків.

Якщо вимоги монографії поширюються на субстанції з різними профілями домішок, монографія може включати єдине випробування на супровідні доміш-

ки, що охоплює всі домішки, які наведені у розділі «Домішки», або можуть знадобитися кілька випробувань для проведення контролю всіх відомих профілів. Відповідність може бути встановлена проведенням тільки тих випробувань, які відповідають відомому профілю домішок для даного джерела субстанції.

Вказівки про контроль домішок можуть бути включені до розділу «Виробництво» монографії. Наприклад, коли виробником має бути застосований аналітичний метод, придатний для контролю лише конкретної домішки, тому що даний метод технічно складний для загального використання або не може бути застосований для кінцевого лікарського засобу, і/або коли валідація процесу виробництва (включаючи стадію очищення) забезпечує достатній контроль.

#### **Розділ «Домішки» у монографіях на активні субстанції**

Розділ «Домішки» монографій включає інформацію про відомі домішки (хімічна структура і назва, коли це можливо), як правило, органічні, що можуть бути визначені з використанням випробувань, описаних у монографії. Інформація ґрунтується на даних, отриманих під час розробки або перегляду монографії, і не обов'язково є вичерпною. Розділ включає специфіковані домішки і, коли це зазначено, інші домішки, що виявляються.

*Специфіковані домішки* мають значення прийнятих критеріїв вмісту не більші за значення, затверджені компетентними уповноваженими органами.

*Інші домішки, що виявляються* є потенційними домішками з описаною структурою. При цьому однозначно невідомо, чи присутні вони звичайно вище порогових значень для ідентифікації в субстанціях, використовуваних у лікарських препаратах, зареєстрованих компетентними уповноваженими органами сторін Конвенції. Вони наводяться у розділі «Домішки» для інформації.

Якщо в активній субстанції виявлена домішка, відмінна від специфікованої, споживач субстанції зобов'язаний проконтролювати, чи необхідна ідентифікація/кваліфікація. Вибір залежить від кількісного вмісту, природи, максимальної добової дози та відповідних порогових значень для ідентифікації/кваліфікації відповідно до загальної монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*», розділ «Супровідні домішки». Слід зазначити, що для субстанцій для ветеринарного застосування використовуються окремі порогові значення.

#### **Інтерпретація результатів випробування на супровідні домішки у монографіях на активні субстанції**

Конкретні монографії на субстанції для фармацевтичного застосування повинні читатися й інтерпретуватися у взаємозв'язку із загальною монографією «*Субстанції для фармацевтичного застосування*».

У тому випадку, коли загальний критерій прийнятності для домішок («будь-яка інша домішка», «інші доміш-

ки», «будь-яка домішка»), рівний номінальному вмісту перевищує порогове значення для ідентифікації (див. загальну монографію «*Субстанції для фармацевтичного застосування*»), він є дійсним тільки для специфікованих домішок, зазначених у розділі «Домішки». Необхідність ідентифікації (коли це можливо), інформування, специфікації та кваліфікації інших домішок, що зустрічаються, має бути обґрунтована відповідно до вимог загальної монографії. Споживачі субстанції мають визначити обґрунтованість критеріїв прийнятності для домішок, не зазначених у розділі «Домішки», та для зазначених, як інші домішки, що виявляються.

Критерії прийнятності для випробування на супровідні домішки представлено по-різному у монографіях; схема рішення, представлена на Рис. 5.10-1, може бути використана для інтерпретації загальних критеріїв прийнятності й інших питань, пов'язаних із розділом «Домішки» монографій.

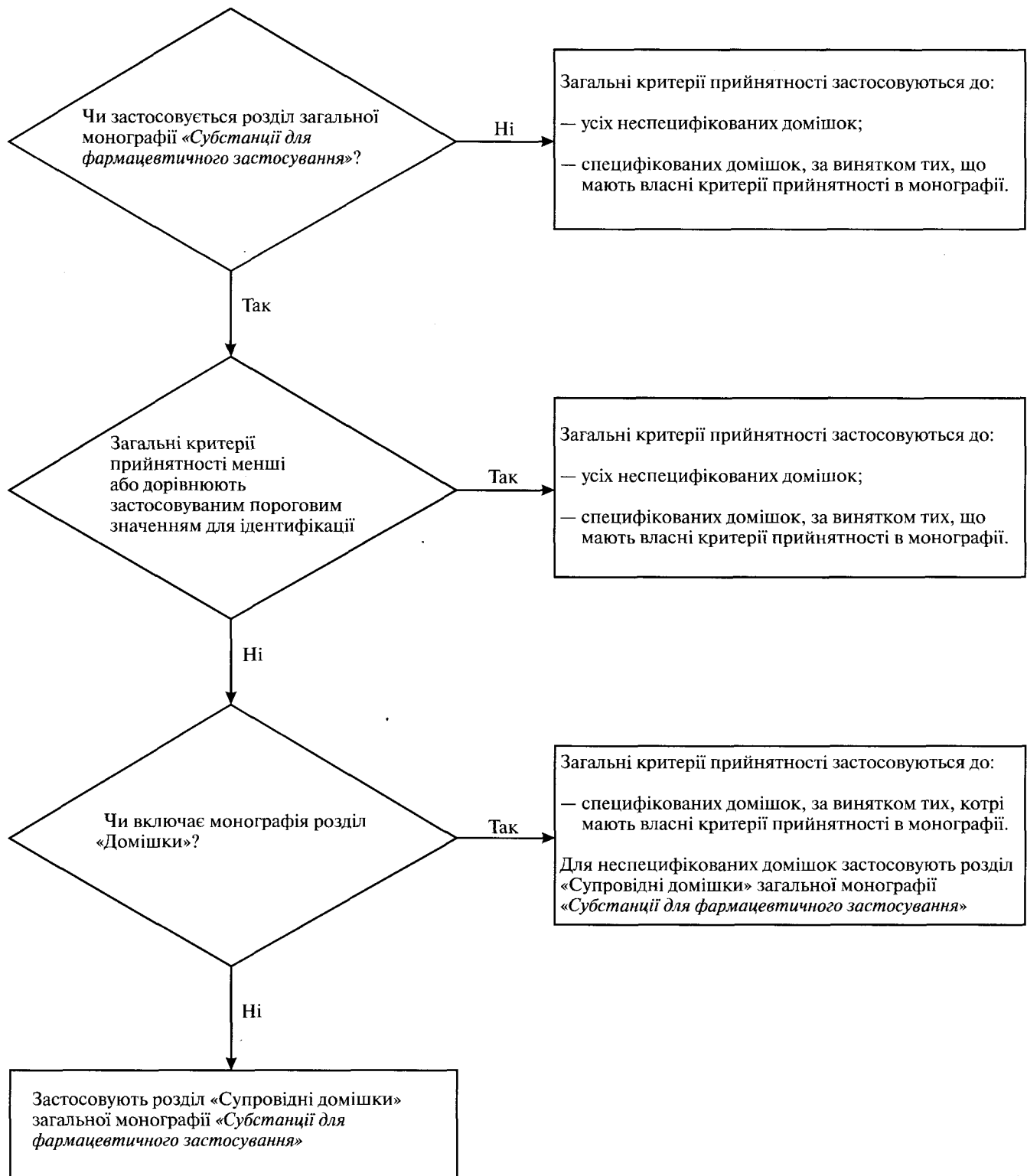
Загальні критерії прийнятності для «інших» домішок виражають по-різному в монографіях: «будь-які інші домішки», «інші домішки», «будь-які домішки», «будь-яка пляма», «будь-яка смуга» та ін. Загальні критерії прийнятності можуть застосовуватися тільки до визначених специфікованих домішок або до неспецифікованих і визначених специфікованих домішок у залежності від природи активної субстанції та застосовуваного порогового значення для ідентифікації. Схема рішення (Рис. 5.10-1) може бути використана для визначення критеріїв прийнятності з метою редакційної адаптації вже опублікованих монографій, у яких використовується визначена термінологія.

#### **Рекомендації користувачам монографій на активні субстанції**

У монографіях представлена специфікація для прийнятної якості субстанцій із профілями домішок, відповідними таким, що прийняті у процесі розробки і/або перегляду монографії. Споживач субстанції зобов'язаний проконтролювати, що монографія забезпечує адекватний контроль домішок у субстанції для фармацевтичного застосування з даного джерела, переважно використовуючи процедуру для сертифікації монографій на відповідність Європейській Фармакопеї.

Монографія з випробуванням на супровідні домішки, заснованим на кількісному методі (такому, як рідинна хроматографія, газова хроматографія і капілярний електрофорез), забезпечує адекватний контроль домішок у субстанції з даного джерела, якщо домішки, наявні в кількостях, що перевищують застосовні порогові значення для ідентифікації, є специфікованими домішками, зазначеними в розділі «Домішки».

Якщо субстанція містить домішки інші, ніж зазначені в розділі «Домішки», необхідно перевірити, що ці домішки виявляються методом, наведеним у монографії. У протилежному разі має бути розроблена нова методика, і слід надіслати запит на перегляд монографії. У залежності від знайдених значень кількісного вмісту і



\* Вимоги цього розділу застосовують до активних субстанцій, за винятком: біологічних і біотехнологічних продуктів; пептидів, олігонуклеотидів; радіофармацевтичних препаратів; продуктів ферментації й отриманих з них напівсинтетичних продуктів; сировини тваринного та рослинного походження.

\*\* При застосуванні розділу «Супровідні домішки» загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування»:

- індивідуальні критерії прийнятності мають бути визначені для будь-яких домішок, що можуть бути наявними у кількості, що перевищують порогові значення для ідентифікації;
- будь-яка домішка з критерієм прийнятності вище порогових значень для ідентифікації має, якщо це можливо, бути ідентифікованою;
- будь-яка домішка із критерієм прийнятності вище порогових значень для кваліфікації має бути кваліфікована.

Рисунок 5.10.-1. Схема рішень для інтерпретації загальних критеріїв прийнятності для «інших» домішок у монографії

запропонованих меж мають бути обґрунтовані ідентифікація і/або кваліфікація цих домішок.

Якщо тільки одне випробування на супровідні домішки охоплює різні профілі домішок, у сертифікаті аналізу слід зазначити тільки домішки для відомого профілю з одного джерела, якщо тільки власник торгової ліцензії не використовує активні субстанції з різним профілем домішок.

### Ідентифікація домішок (максимальне завдання)

Якщо монографія містить індивідуальну межу для домішки, часто необхідно описати методику ідентифікації, наприклад, використання стандартної речовини, типової хроматограми або відносного утримування. Споживач субстанції може з'ясувати, що необхідно ідентифікувати домішки інші, ніж ті, для яких у монографії представлена методика ідентифікації. Наприклад, що необхідно перевірити придатність специфікації для даного профілю домішок шляхом порівняння з розділом «Домішки». За винятком інформації, зазначеної в монографії, Європейська Фармакопея не забезпечує для цих цілей стандартні речовини, типові хроматограми або інформацію про відносні утримування. Таким чином споживачі мають використовувати доступні наукові методики для ідентифікації.

### Нові домішки/Специфіковані домішки понад специфіковану межу

Якщо вводиться новий процес виробництва або відбувається зміна у встановленому процесі, що викликає появу нової домішки, необхідно використовувати положення загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування» щодо ідентифікації, кваліфікації та перевірки придатності монографії для контролю даної домішки. Сертифікат відповідності є засобом для підтвердження для субстанції з даного джерела, що нова домішка в достатній мірі проконтрольована або що сертифікат містить метод для контролю з визначеним критерієм прийнятності. В останньому разі має бути ініційований перегляд монографії.

Якщо новий процес виробництва або зміна у встановленому процесі викликають появу специфікованої домішки, вміст якої вище специфікованої межі, для питань, щодо кваліфікації необхідне використання загальної монографії «Субстанції для фармацевтичного застосування».

### Хроматографічні методи

Загальна стаття 2.2.46. «Методи хроматографічного розділення» розглядає питання, пов'язані з різними аспектами контролю домішок.

Інформація про торгові назви колонок, реактиви і обладнання, придатність використання яких обґрунтована при розробці монографії, подана на EDQM веб-сайті ([www.pheur.org](http://www.pheur.org)) (коли це є доцільним).

### ГЛОСАРІЙ

**Межа домішок, які не враховують:** у хроматографічних випробуваннях, номінальний вміст при або менших значеннях якого піки/сигнали не враховують при розрахунку суми домішок. Чисельні значення для меж, які не враховують, і порогові значення для інформування звичайно однакові.

**Порогове значення для ідентифікації:** граничне значення, вище якого домішка має бути ідентифікована.

**Ідентифікована домішка :** домішка, для якої встановлена структура.

**Домішка:** будь-який компонент субстанції для фармацевтичного застосування, що не є визначеним хімічно як субстанція.

**Номінальна концентрація:** концентрація, розрахована на основі концентрації прийнятого стандарту й узята з розрахунком зазначеного поправкового коефіцієнта.

**Інші домішки, що виявляються:** потенційні домішки з визначеною структурою, що можуть бути виявленими в результаті випробувань монографії, але невідомо, щоб вони звичайно були присутні понад порогових значень ідентифікації у субстанціях, використовуваних у лікарських засобах, зареєстрованих компетентними уповноваженими органами сторін Конвенції. Дані домішки є неспецифікованими і, відповідно, нормуються за загальними критеріями.

**Потенційна домішка:** домішка, що теоретично може утворитися при виробництві або зберіганні субстанції. Вона може або не може фактично бути виявленою у субстанції. Якщо можлива домішка може бути виявленою випробуваннями монографії, але невідомо, чи присутня вона звичайно в субстанціях, використовуваних у лікарських засобах, зареєстрованих компетентними уповноваженими органами сторін Конвенції, домішку включають до розділу «Домішки» під заголовком «Інші домішки, що визначаються» для інформації.

**Кваліфікація:** процес одержання й оцінки даних, на підставі яких установлюють біологічну безпеку індивідуальної домішки або даного профілю домішок при встановленому рівні(-ях).

**Порогове значення для кваліфікації:** граничне значення, вище якого домішка має бути кваліфікована.

**Супровідні домішки:** термін, використовуваний у монографіях на загальні випробування на органічні домішки.

**Порогове значення для інформування:** граничне значення, вище якого про домішку необхідно інформувати. Синонім: інформуючий рівень.



**Специфікована домішка:** домішка, що індивідуально внесена до переліку та нормована відповідно до певного критерію прийнятності в монографії. Специфікована домішка може бути або ідентифікована, або неідентифікована.

**Неідентифікована домішка:** домішка, для якої не встановлена структура і яка визначена лише за якісними аналітичними властивостями (наприклад, за відносним утриманням).

**Неспецифікована домішка:** домішка, що нормована за загальним критерієм прийнятності і не специфікована індивідуально у відповідності із власним специфічним критерієм прийнятності.

N

### Основоположні принципи розробки монографій Фармакопеї

Національні монографії Фармакопеї розроблені для субстанцій, що містяться в лікарських препаратах, зареєстрованих Міністерством охорони здоров'я України.

Національні монографії і національні частини монографій Фармакопеї на субстанції для фармацевтичного застосування розроблені Фармакопейним центром при співробітництві з компетентними уповноваженими органами Міністерством охорони здоров'я України. У розробці монографій також беруть участь виробники субстанцій і/або фармацевтичні виробники, що використовують ці субстанції.

### Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування

Замість Сертифікату відповідності монографії Європейської Фармакопеї може використовуватися Сертифікат відповідності монографії Державної Фармакопеї України. У Сертифікаті відповідності монографії Державної Фармакопеї України для даного джерела субстанції зазначені залишкові кількості органічних розчинників, контрольовані відповідно до затверджених критеріїв, і валідований метод контролю, якщо цей метод відрізняється від методу, описаного в загальній статті 2.4.24. «Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей».

## 5.11. РОЗДІЛ «ВЛАСТИВОСТІ» У МОНОГРАФІЯХ

У розділі «Загальні зауваження» зазначається, що інформація, наведена в розділі «Властивості» монографій, не має сприйматися у суворому розумінні та не є вимогами. Як інформація для користувачів, нижче наведено методики, рекомендовані авторам монографій, як основні для визначення гігроскопічності, кристалічності та розчинності.

### ГІГРОСКОПІЧНІСТЬ

Ця методика застосовна для субстанцій, для яких виконується зазначене у монографії випробування на втрату в масі при висушуванні або на вміст води. Дана методика характеризує скоріше ступінь гігроскопічності, ніж справжній вміст води.

Використовують зважену скляну посудину із зовнішнім діаметром 50 мм і заввишки 15 мм. Зважують посудину та кришку ( $m_1$ ). Зазначену у випробуванні на втрату в масі при висушуванні або на вміст води наважку випробовуваної субстанції поміщають у посудину та зважують ( $m_2$ ). Посудину без кришки поміщають в ексікатор при температурі 25 °С, що містить насичений розчин амонію хлориду  $P$  або амонію сульфату  $P$ , або поміщають у кліматичну камеру із температурою (25±1) °С і відносною вологістю (80±2) % і витримують протягом 24 год. Закривають посудину кришкою та зважують ( $m_3$ ).

Збільшення в масі, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100.$$

Оцінка результатів:

- *така, що розпливається у поглиненій із повітря волозі*: випробовувана субстанція поглинає достатню кількість води для утворення рідини,
- *дуже гігроскопічна*: збільшення в масі становить не менше 15 %,
- *гігроскопічна*: збільшення в масі становить від 2 % до менше 15 %,
- *слабко гігроскопічна*: збільшення в масі становить від 0.2 % до менше 2 %.

### КРИСТАЛІЧНІСТЬ

Ця методика застосовна для визначення кристалічної або аморфної природи субстанції.

Поміщають кілька частинок випробовуваної субстанції у мінеральному маслі на чисте предметне скло.

Переглядають під поляризаційним мікроскопом. Кристалічні частинки виявляють двопроменезаломлення та згасання при повороті предметного столика.

### РОЗЧИННІСТЬ

Для цього випробування необхідно не більше 111 мг субстанції (для кожного розчинника) та не більше 30 мл кожного розчинника.

### Процедура розчинення

Пробірку зі вмістом ретельно струшують протягом 1 хв і поміщають у термостат, що підтримує температуру (25.0±0.5) °С протягом 15 хв. Якщо субстанція не розчинилася повністю, повторюють струшування протягом 1 хв і витримують пробірку в термостаті протягом 15 хв.

### Методика

100 мг тонко здрібненої на порошок субстанції (90) (2.9.12) зважують і поміщають у пробірку (внутрішнім діаметром 16 мм і заввишки 160 мм) із пробкою, додають 0.1 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *дуже легко розчинна*.

Якщо субстанція розчинилася не повністю, додають 0.9 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *легко розчинна*.

Якщо субстанція розчинилася не повністю, додають 2.0 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *розчинна*.

Якщо субстанція розчинилася не повністю, додають 7.0 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *помірно розчинна*.

Якщо субстанція розчинилася не повністю, зважують 10 мг тонко здрібненої на порошок субстанції (90) (2.9.12), поміщають у пробірку із пробкою, додають 10.0 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *мало розчинна*.

Якщо субстанція розчинилася не повністю, зважують 1 мг тонко здрібненої на порошок субстанції (90) (2.9.12), поміщають у пробірку із пробкою, додають 10.0 мл розчинника та вчиняють як зазначено у процедурі розчинення. Якщо субстанція розчинилася повністю, вона *дуже мало розчинна*.

## 5.N.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### 5.N.1.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ НЕСТЕРИЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

#### Praeparata extemporalia non sterilia

Положення даної статті поширюються на нестерильні екстемпоральні лікарські засоби та внутрішньоаптечні заготовки.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) — лікарські засоби, виготовлені в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) та внутрішньоаптечні заготовки.

К екстемпоральним лікарським засобам відносяться також лікарські засоби, виготовлені про запас за часом повторюваними прописами.

Рецепти мають бути виписані за чинними правилами, встановленими МОЗ України.

Замовлення ЛПЗ обов'язково має містити дозування та призначення лікарського засобу.

Склад ЕЛЗ має бути зазначений у рецепті, де наведено перелік та кількість діючих, допоміжних речовин і зазначена лікарська форма. У разі відсутності зазначень назви та кількості допоміжних речовин, керуються вимогами відповідних окремих і загальних статей та інших чинних нормативних документів.

При приготуванні ЕЛЗ використовують допоміжні речовини: розчинники, основи для мазей і супозиторіїв, стабілізатори, консерванти, солюбілізатори тощо, що відповідають вимогам відповідних окремих статей або інших чинних нормативних документів.

При виготовленні лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна застосовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі.

Рекомендації щодо введення речовин у лікарську форму, послідовність технологічних операцій наведено у відповідних загальних та окремих статтях та інших чинних нормативних документах.

#### Діючі та допоміжні речовини

Діючі речовини (субстанції), воду очищену, концентрати, напівфабрикати (у тому числі тритурації) використовують тільки після проведення контролю їх якості, результати якого фіксуються у відповідному журналі. Маркування штангласів, в яких вони збері-

гаються, має відповідати вимогам чинних нормативних документів.

На штангласах із лікарськими засобами, що містять серцеві глікозиди, зазначають кількість одиниць дії в одному грамі або мілілітрі лікарського засобу.

Штангласи з розчинами, настоянками та рідкими напівфабрикатами мають бути забезпечені стандартними краплемірами (2.1.1) або піпетками. Кількість крапель у певному об'ємі визначають зважуванням та зазначають на штангласі. Малі кількості рідких лікарських засобів, що у пропису зазначені у стандартних краплях, відмірюють емпіричним краплеміром (очною піпеткою), прокаліброваним за відповідною рідиною.

Надписи на штангласах, в яких зберігаються лікарські засоби, що містять отруйні речовини, мають бути білого кольору на чорному фоні, на штангласах із лікарськими засобами, що містять сильнодіючі речовини, — червоного кольору на білому фоні; в обох випадках на штангласах вказують вищі разові та добові дози, зазначені у статтях 5.N.1.2. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих» і 5.N.1.3. «Вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дітей».

#### ВИГОТОВЛЕННЯ

ЕЛЗ виготовляють згідно вимогам відповідних загальних та окремих статей та чинних нормативних документів. Технологія виготовлення ЕЛЗ має забезпечувати відповідність ЕЛЗ вимогам відповідних загальних статей на лікарські форми та чинним нормативним документам.

При виготовленні, пакуванні, зберіганні та відпуску нестерильних ЕЛЗ для внутрішнього та зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують належну мікробіологічну чистоту (5.1.4. *Мікробіологічна чистота лікарських засобів*).

Перед приготуванням ЕЛЗ:

- перевіряють правильність оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісність інгредієнтів;
- перевіряють дози та норми відпуску;
- проводять розрахунок кількості діючих і допоміжних речовин на зворотному боці паспорта письмового контролю;
- визначають технологію виготовлення ЕЛЗ;
- підбирають відповідні пакувальні засоби (залежно від агрегатного стану, властивостей і об'єму (маси) ЕЛЗ).

На одному робочому місці одночасно можна готувати тільки один екстемпоральний лікарський засіб. Відважування (відмірювання) діючих і допоміжних речовин здійснюють послідовно у відповідності з визначеним порядком введення інгредієнтів у лікарську форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі інгредієнти, що входять до складу ЕЛЗ.

Виготовлення ЕЛЗ із пахучими та леткими лікарськими речовинами та тими, що важко подрібнюються чи є барвниками, виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремий мірний посуд, ваги, ступку тощо, згідно із правилами технології, викладеними у чинних нормативних документах.

Виготовлення ЕЛЗ з отруйними та наркотичними (психотропними) речовинами виконують згідно відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах.

Отруйні та наркотичні (психотропні) речовини, що входять до складу ЕЛЗ, відважують у місці їх зберігання у присутності відповідальної особи, після чого штанглас з отруйним або наркотичним (психотропним) лікарським засобом відразу повертають у шафу. На звороті рецепта відповідальна особа підписується у видачі, а особа, яка готує ЕЛЗ, - в одержанні необхідної кількості отруйної або наркотичної (психотропної) речовини із зазначенням її назви та кількості. Допускається замість написання від руки на звороті рецепта ставити штамп.

Одержуючи отруйну, наркотичну(психотропну) речовину, слід упевнитися у відповідності назви речовини на штангласі назві речовини, зазначеній у рецепті, а також у правильності набору важків та зважування. Відважену отруйну речовину додають у ступку або підставку, де, згідно з визначеною технологією, вже знаходиться інший інгредієнт екстемпорального пропису, та відразу використовують для виготовлення ЕЛЗ.

У шафах для зберігання отруйних, наркотичних (психотропних) речовин, має зберігатися також обладнання та посуд для виготовлення лікарських засобів; його миття та обробка проводиться окремо від іншого під наглядом відповідальної особи. На посуді, що використовують для приготування цих лікарських засобів, має міститися маркування (наприклад, «для атропіну сульфату»).

Якщо у рецепті поряд з іншими інгредієнтами прописані отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі речовини, відпускати їх окремо (не у складі приготованого ЕЛЗ) забороняється.

На закупорені флакони з ЕЛЗ після виготовлення відразу наклеюють номер реєстрації рецепта, заповнюють по пам'яті паспорт письмового контролю та передають на оформлення відповідними етикетками.

### **ВИПРОБУВАННЯ (ВНУТРІШНЬОАПТЕЧНИЙ КОНТРОЛЬ)**

К внутрішньоаптечному контролю відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно вимог чинних нормативних документів.

Всі ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням ЛПЗ, обов'язково підлягають органолептичному (визуальному), письмо-

вому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони звичайно не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням ЛПЗ, що містять сильнодіючі, отруйні та наркотичні (психотропні) речовини та ЕЛЗ для немовлят і дітей до року.

## **Письмовий контроль**

Письмовий контроль полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК)) відразу після приготування ЕЛЗ.

Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка приготувала лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляють підпис особи, яка приготувала, розфасувала та перевірила виготовлену лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

При виготовленні порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і у рецепті.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні (психотропні) речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЕЛЗ готується за льготним рецептом, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці.

У ППК зазначають використані при розрахунках коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

Виготовлені ЕЛЗ, рецепти та заповнені ППК передають на перевірку відповідальній особі. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології, відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо виявлено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. При відсутності методик аналізу ЕЛЗ приготують заново.

Якщо проведений фізичний і хімічний контроль ЕЛЗ, то у ППК проставляють номер аналізу та підпис особи, яка провела аналіз.

## Опитувальний контроль

При проведенні опитувального контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для приготування ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. При відсутності методик аналізу ЕЛЗ приготують заново.

## Органолептичний контроль

*Органолептичний контроль* полягає у перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

## Фізичний, хімічний контроль

*Фізичний контроль* полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень у загальній (окремій) масі (об'ємі) зазначені у чинних нормативних документах.

*Хімічний контроль* полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами.

## Контроль при відпуску

Контроль при відпуску проводять для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ — фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ — вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних (психотропних) та сильнодіючих речовин — віку хворого;
- номерів на рецепті та номерів на етикетці; прізвища хворого на квитанції — прізвищу на етикетці, в рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеному у ППК, — пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила ЕЛЗ, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотній стороні рецепта (замовлення) та у ППК.

Для оцінки якості ЕЛЗ застосовують два терміни «Задовольняє» або «Не задовольняє».

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють при невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

## УПАКОВКА

Контейнери (штангласи тощо), упаковка рецептурна (споживацька), в яких зберігають діючі, допоміжні речовини та напівпродукти, і відпускають ЕЛЗ мають відповідати вимогам загальної статті 3. «*Матеріали та контейнери*».

Вибір упаковки й закупорювальних засобів здійснюють залежно від властивостей, призначення й кількості ЕЛЗ відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів.

ЕЛЗ, що містять чутливі до дії світла речовини, упаковують у світлонепроникні контейнери.

ЕЛЗ, що містять леткі, гігроскопічні речовини, та речовини, що вивітрюються й окиснюються, упаковують у контейнери, закупорені ковпачками або кришками, що нагвинчуються, у комплекті із пробками або прокладками з ущільнюючими елементами.

Пакування ЕЛЗ, що містять леткі речовини або речовини, що мають запах, проводять окремо від інших лікарських засобів.

ЕЛЗ, що містять отруйні, наркотичні (психотропні) речовини, опечатують або укупувають «під обкатку» та зберігають до відпуску в окремій шафі, що замикається.

## МАРКУВАННЯ

Етикетки для ЕЛЗ, залежно від способу їх застосування, повинні мати на білому фоні сигнальні кольори:

- для лікарських засобів для внутрішнього застосування — зелений,
- для лікарських засобів для зовнішнього застосування — оранжевий.

На всі етикетки друкарським способом має бути нанесений попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Для звернення особливої уваги на призначення ЕЛЗ або його специфічні властивості застосовують додаткові попереджувальні написи:

- «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт);
- «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт);
- «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт);
- «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт);
- «Зберігати у прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Зберігати у захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Перед вживанням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт)».

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

- емблема медицини або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності, або емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності;
- номер або назва аптеки, адреса, назва суб'єкта господарської діяльності;
- номер рецепта або вимоги (замовлення) ЛПЗ;
- прізвище, ініціали хворого або номер і назва лікарні (відділення);
- докладний спосіб застосування;
- дата приготування;
- термін придатності.

## ЗБЕРІГАННЯ

В умовах, що запобігають впливу зовнішнього середовища та забезпечують стабільність ЕЛЗ протягом усього терміну зберігання (5. N. 1. 1. 1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів»).

Терміни придатності:

- емульсії та суспензії — 3 доби,
- суспензії, в яких як рідину використовують спирт етиловий — 10 діб;
- настої, відвари та слизи — 2 доби;
- інші — 10 діб.

## Внутрішньоаптечні заготовки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Внутрішньоаптечні заготовки — концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виготовлення ЕЛЗ, та екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

## Концентровані розчини

### ВИЗНАЧЕННЯ

Концентровані розчини — це вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації. Їх звичайно називають «концентратами».

### ВИГОТОВЛЕННЯ

Концентровані розчини готують в асептичних умовах із використанням свіжопрокип'яченої води очищеної.

Усі допоміжні матеріали та посуд, що використовують для приготування і зберігання концентрованих розчинів, стерилізують відповідно до вимог статті 5. 1. 1 «Методи приготування стерильних продуктів».

Концентровані розчини звичайно не готують у концентраціях, близьких до граничних, оскільки при зниженні температури розчину можливе випадіння осаду розчиненої речовини.

Концентровані розчини готують масо-об'ємним способом із використанням мірного посуду. Необхідну кількість води розраховують, використовуючи значення густини розчину або коефіцієнта збільшення об'єму, зазначені у статтях 5. N. 1. 1. 2. «Дані для розрахунків щодо виготовлення 1 л концентрованого розчину в масо-об'ємній концентрації» та 5. N. 1. 1. 3. «Коефіцієнти збільшення об'єму водного розчину при розчиненні лікарських речовин».

Лікарські речовини, що містять у своєму складі воду (кристалогідрати) відважують з урахуванням фактичного вмісту води.

### ВИПРОБУВАННЯ

Концентровані розчини обов'язково підлягають органолептичному (визульному), фізичному та хімічному контролю.

Залежно від результату кількісного визначення, концентрований розчин розводять або додають вихідну речовину до потрібної концентрації.

Якщо розчин більшої концентрації, ніж потрібно, кількість води, що необхідна для розведення, у мілілітрах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \cdot (C - B)}{B},$$

де:

*A* — об'єм приготованого розчину, у мілілітрах,

*B* — необхідна концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;

*C* — фактична концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів.

Якщо розчин меншої концентрації, ніж потрібно, кількість вихідної речовини, що необхідна для одержання розчину потрібної концентрації, у грамах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \cdot (B - C)}{100 \cdot \rho - B},$$

де:

*A* — об'єм приготованого розчину, у мілілітрах,

*B* — необхідна концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;

*C* — фактична концентрація розчину, у грамах на 100 мілілітрів;

$\rho$  — густина розчину необхідної концентрації, у грамах на мілілітр.

Після доведення розчину до потрібної концентрації повторно проводять кількісне визначення, після чого розчин фільтрують.

Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів в концентрованих розчинах, звичайно складають не більше  $\pm 5\%$  від зазначеної концентрації.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці штангласа зазначають:

- назву та концентрацію розчину;
- дату приготування;
- номер серії;
- номер аналізу;
- прізвище та підпис особи, яка приготувала розчин;
- прізвище та підпис особи, яка провела контроль якості розчину;
- термін придатності.

### ЗБЕРІГАННЯ

У щільно закупореному контейнері (штангласі) із безбарвного або забарвленого скла, у захищеному від світла місці, при кімнатній температурі або у холодильнику.

Терміни придатності концентрованих розчинів зазначено у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів».

## Напівфабрикати

### ВИЗНАЧЕННЯ

Напівфабрикати – внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях, що і у прописах, які найчастіше виготовляються в аптеках.

### ВИГОТОВЛЕННЯ

Виготовлення напівфабрикатів здійснюють згідно правил технології відповідних лікарських форм.

У вигляді напівфабрикатів виготовляють тільки ті суміші, що найчастіше повторюються у рецептах і є раціональними (за сумісністю) сполученнями речовин, що не змінюються при зберіганні протягом певного часу.

При приготуванні лікарських засобів до відповідних напівфабрикатів додають інгредієнти згідно рецептурного пропису.

### ВИПРОБУВАННЯ

Напівфабрикати підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- склад полуфабрикату;
- серія;
- дата приготування;
- термін придатності;
- приготував, перевірів, номер аналізу.

### ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері (штангласі).

Терміни та умови зберігання напівфабрикатів зазначено у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів»

## Лікарські засоби, виготовлені про запас

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, виготовлені про запас, — екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені заздалегідь, що зберігають готовими про запас до видачі за рецептом або замовленням.

### ВИГОТОВЛЕННЯ

Виготовлення лікарських засобів про запас здійснюють згідно правил аптечної технології відповідних лікарських форм.

Виготовлення лікарських засобів про запас (тих, що не зазначені у статті 5.N.1.1.1. «Терміни й умови зберігання екстемпоральних лікарських засобів») здійснюють за номенклатурою, яку визначає аптека, за попередньо розробленими та затвердженими у визначеному порядку технологічними інструкціями. У технологічній інструкції має бути визначена технологія, зазначено обладнання, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу в умовах аптеки, методи контролю, його якісні та кількісні показники, їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умови зберігання, термін придатності.

### ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби, виготовлені про запас, підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

МАРКУВАННЯ

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

— емблема медицини або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності, або емблема (логотип) суб'єкта господарської діяльності;

— номер або назва аптеки, адреса, назва суб'єкта господарської діяльності;

— назва та/або склад лікарського засобу;

— серія;

— дата приготування;

— термін придатності;

— приготував, перевірів, номер аналізу.



## 5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

### 5.N.1.1.1. ТЕРМІНИ Й УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ<sup>1</sup>

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопеї та характеризують виключно дані лікарські засоби

№ п/п	Назва	Термін зберігання, доба		Умови зберігання
		при температурі від 15 °С до 25 °С	при температурі від 2 °С до 8 °С	
<i>1. Мікстури та розчини для внутрішнього застосування</i>				
1.	<i>Мікстура Кватера:</i> Настою кореневища з коренями валеріани з 10 г і листя м'яти з 4 г - 200 мл Натрію броміду - 3 г Аналгін - 0.6 г Кофеїн-бензоату натрію - 0.4 г Магнію сульфату - 0.8 г		10	У захищеному від світла місці
2.	Настою трави термопсису з 0.6 г - 200 мл Натрію гідрокарбонату - 4 г Натрію бензоату - 4 г		10	У захищеному від світла місці
3.	Розчину кислоти хлористоводневої 1 % - 100 мл Пепсину - 2 г		10	
4.	Розчин кислоти хлористоводневої 1 %, 2 %	10		
5.	Розчин калію йодиду 0.25 %	10		У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
6.	Розчин новокаїну 0.25 %, 0.5 %	10		-
7.	Розчин магнію сульфату 10 %, 25 %, 33 %, 50 %	15		
8.	Розчин кальцію хлориду 5 %, 10 %	10		
9.	<i>Розчин Рінгера:</i> Натрію хлориду - 0.9 г Натрію гідрокарбонату - 0.02 г Калію хлориду - 0.02 г Кальцію хлориду - 0.02 г Води очищеної - до 100 мл	5	10	
10.	Вода м'ятна	30		
11.	Вода кропова	30		У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
12.	Розчин амонію хлориду 20 %	15		
13.	Розчин барбітал-натрію 10 %	10		
14.	Розчин гексаметилентетраміну 10 %, 20 %, 40 %	20		
15.	Розчин глюкози 10 %, 50 %	4	10	
<i>2. Концентрати для виготовлення розчинів</i>				
16.	Розчин калію броміду 20 %	20		У захищеному від світла місці
17.	Розчин калію йодиду 20 %	15		У захищеному від світла місці
18.	Розчин кальцію хлориду 20 %	10		
19.	Розчин кальцію хлориду 50 %	30		
20.	Розчин кислоти хлористоводневої 10 %	30		
21.	Розчин кофеїн-бензоату натрію 5 %	7	15	
22.	Розчин кофеїн-бензоату натрію 20 %	20		
23.	Розчин натрію бензоату 10 %	20		
24.	Розчин натрію броміду 20 %	20		У захищеному від світла місці
25.	Розчин натрію гідрокарбонату 5 %	4	10	

<sup>1</sup> Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації. – 2-е вид. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. – 98 с.

№ п/п	Назва	Термін зберігання, доба		Умови зберігання
		при температурі від 15 °С до 25 °С	при температурі від 2 °С до 8 °С	
26.	Розчин натрію саліцилату 40 %	20		У захищеному від світла місці
27.	Розчин хлоральгідрату 10 %	5		У захищеному від світла місці
28.	Розчин хлоралгідрату 20 %	15		У захищеному від світла місці
<i>3. Краплі для носа та розчини для зовнішнього застосування</i>				
29.	Димедролу – 0.01 г Ефедрину гідрохлориду – 0.1 г Олії ментолової 1 % - 10 крапель Олії кісточкової - 10 г	30		У захищеному від світла місці
30.	Розчину кислоти борної 2 % - 10 мл Розчину адреналіну гідрохлориду 0.1 % - 10 крапель	10	30	У захищеному від світла місці
31.	Розчин коларголу 3 %	30		У захищеному від світла місці
32.	Розчин протарголу 2 %	30		У захищеному від світла місці
33.	<i>Розчин Люголю 0.25 % на гліцерині</i> Йоду – 0.25 г Калію йодиду – 0.5 г Гліцерину – 98.5 г Води очищеної – 0.75 мл	30	30	У контейнері із забарвленого скла, у захищеному від світла місці
34.	<i>Розчин натрію тетраборату 20 % у гліцерині:</i> Натрію тетраборату - 20 г Гліцерину - 80 г	30		
35.	<i>Розчин водню пероксиду 3 %:</i> Водню пероксиду (27.0 % - 40 %) - від 7.5 до 11 г (6.8 мл – 9.9 мл) у залежності від фактичного вмісту перекису водню у вихідному препараті Натрію бензоату – 0.05 г Води очищеної - до 100 мл	2 роки		У прохолодному, захищеному від світла місці
36.	Розчин фурациліну 0.02 %	20		У захищеному від світла місці
<i>4. Нанівфабрикати для виготовлення рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, крапель для носа, порошків і мазей</i>				
37.	Розчин димедролу 1 %	20		У захищеному від світла місці
38.	Розчин кислоти борної 2 %	15	30	
39.	Розчин натрію тіосульфату 60 %	15		
40.	Розчин натрію хлориду 0.9 %	7	15	
41.	Розчин стрептоциду розчинного 0.8 %	2	10	У захищеному від світла місці
42.	Розчин етакридину лактату 0.2 %, 0.1 %, 0.05 %, 0.02 %	15		
43.	Розчин ефедрину гідрохлориду 10 %	15		У захищеному від світла місці
44.	Цинку оксиду Тальку – порівну	30		
45.	Цинку оксиду Тальку Крохмалю – порівну	30		
46.	<i>Мазь фурацилінова 0.2 %:</i> Фурациліну – 0.2 г Масла вазелінового – 0.6 г Вазеліну – 99.2 г	2	30	У захищеному від світла місці
47.	<i>Ланоліну водного</i> <i>Вазеліну – порівну:</i> Ланоліну безводного - 168 г Вазеліну - 240 г Води очищеної - 72 мл	15		У захищеному від світла місці

**5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

№ п/п	Назва	Термін зберігання, доба		Умови зберігання
		при температурі від 15 °С до 25 °С	при температурі від 2 °С до 8 °С	
48.	Ланолін водний: Ланоліну безводного - 70 г Води очищеної - 30 г	15		У захищеному від світла місці
49.	Ланоліну безводного Олії соняшникової Води очищеної - порівну	5		У захищеному від світла місці

*Примітка:*

1. Нестерильні лікарські форми, не зазначені у розділі 3, мають термін зберігання не більше 10 діб.
2. Мікстури, що містять настої, відвари, слизи, що не зазначені у розділі 1, мають термін придатності не більше 2 діб.

5.N.1.1.2. ДАНІ ДЛЯ РОЗРАХУНКІВ ПО ПРИГОТУВАННЮ 1 Л КОНЦЕНТРОВАНОГО РОЗЧИНУ В МАСООБ'ЄМНІЙ КОНЦЕНТРАЦІЇ<sup>1</sup>

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопії та характеризують виключно дані лікарські засоби

Назва розчину	Концентрація розчину, %	Густина, г/мл	Кількість	
			діючої речовини, г	води, мл
Розчин амонію хлориду	20	1.0551	200.0	855.0
Розчин барбітал-натрію	10	1.0350	100.0	935.0
Розчин гексаметилентетраміну	10	1.0212	100.0	921.0
-«-	20	1.0421	200.0	842.0
-«-	40	1.0880	400.0	688.0
Розчин глюкози	5	1.0182	50.0	968.0
-«-	10	1.0341	100.0	934.0
-«-	20	1.0680	200.0	868.0
-«-	40	1.1498	400.0	749.0
-«-	50	1.1857	500.0	685.0
Розчин калію броміду	20	1.1438	200.0	944.0
Розчин калію йодиду	20	1.1478	200.0	948.0
Розчин кальцію глюконату	10	1.0441	100.0	944.0
Розчин кальцію хлориду	5	1.0202	50.0	970.0
-«-	10	1.0411	100.0	941.0
-«-	20	1.0780	200.0	878.0
-«-	50	1.2066	500.0	707.0
Розчин кислоти аскорбінової	5	1.0180	50.0	968.0
Розчин кислоти борної	3	1.0082	30.0	978.0
-«-	4	1.0102	40.0	970.0
Розчин кофеїн-бензоат натрію	10	1.0341	100.0	934.0
-«-	20	1.0730	200.0	873.0
Розчин магнію сульфату	10	1.0481	100.0	948.0
-«-	20	1.0930	200.0	893.0
-«-	25	1.1159	250.0	866.0
-«-	50	1.2206	500.0	721.0
Натрію бензоат	10	1.0381	100.0	938.0
Натрію бромід	10	1.0730	100.0	973.0
-«-	20	1.1488	200.0	949.0
Натрію гідрокарбонат	5	1.0331	50.0	983.0
Натрію саліцилат	10	1.0301	100.0	940.0
-«-	20	1.0830	200.0	833.0
-«-	40	1.1598	400.0	760.0
Сульфацил-натрій	20	1.0720	200.0	872.0
-«-	30	1.1079	300.0	808.0
Хлоралгідрат	20	1.0860	200.0	886.0

<sup>1</sup> Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації. – 2-е вид. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. – 98 с.

## 5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

### 5.N.1.1.3. КОЕФІЦІЄНТИ ЗБІЛЬШЕННЯ ОБ'ЄМУ ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПРИ РОЗЧИНЕННІ РЕЧОВИН<sup>1</sup>

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопеї та характеризують виключно дані лікарські засоби

Назва речовини	Коефіцієнти збільшення об'єму, мл/г
Амізил	0.80
Амонію хлорид	0.72
Анальгін	0.68
Антипірін	0.85
Барбітал-натрій	0.64
Бензилпеніциліну натрієва сіль	0.68
Гексаметилентетрамін	0.78
Глюкоза (безводна)	0.64
Глюкоза (вміст води 10 %)	0.69
Дибазол	0.82
Дикаїн	0.86
Димедрол	0.86
Екстракт-концентрат горицвіту сухий стандартизований 1:1	0.60
Екстракт-концентрат кореня алтеї сухий стандартизований 1:1	0.61
Етазол-натрій	0.66
Етилморфіну гідрохлорид	0.76
Еуфілін	0.70
Ефедрину гідрохлорид	0.84
Желатин	0.75
Желатоза	0.73
Ізоніазид	0.72
Йод (в розчині калію йодиду)	0.23
Калію бромід	0.27
Калію йодид	0.25
Калію перманганат	0.36
Калію хлорид	0.37
Кальцію глюконат	0.50
Кальцію лактат	0.67
Кальцію хлорид	0.58
Карбамід	0.73
Кислота амінокапронова	0.79
Кислота аскорбінова	0.61
Кислота борна	0.68
Кислота глютамінова	0.62
Кислота лимонна	0.62
Коларгол	0.61
Крохмаль	0.68
Кофеїн-бензоат натрію	0.65
Магнію сульфат	0.50
Мезатон	0.77
Метилцелюлоза	0.61
Натрію ацетат	0.71
Натрію ацетат (безводний)	0.52
Натрію бензоат	0.60
Натрію бромід	0.26
Натрію гідрокарбонат	0.30

<sup>1</sup> Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації. – 2-е вид. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. – 98 с.

Назва речовини	Коефіцієнти збільшення об'єму, мл/г
Натрію гідроцитрат	0.46
Натрію йодид	0.38
Натрію нітрат	0.38
Натрію нітрит	0.37
Натрію нуклеїнат	0.55
Натрію пара-аміносаліцилат	0.64
Натрію саліцилат	0.59
Натрію сульфат (кристалічний)	0.53
Натрію тетраборат	0.47
Натрію тіосульфат	0.51
Натрію хлорид	0.33
Натрію цитрат	0.48
Новокаїн	0.81
Новокаїнамід	0.83
Норсульфазол-натрій	0.71
Осарсол (в розчині натрію гідрокарбонату)	0.67
Папаверину гідрохлорид	0.77
Пахікарпіну гідройодид	0.70
Пепсин	0.61
Пілокарпіну гідрохлорид	0.77
Піридоксину гідрохлорид	0.71
Полівінілпіролідон	0.81
Протаргол	0.64
Резорцин	0.79
Сахароза	0.63
Свинцю ацетат	0.30
Срібла нітрат	0.18
Спазмолітин	0.86
Спирт полівініловий	0.77
Стрептоміцину сульфат	0.58
Стрептоцид розчинний	0.54
Сульфацил-натрій	0.62
Танін	0.65
Тіаміну бромід	0.61
Тримекаїн	0.89
Фенол кристалічний	0.90
Фетанол	0.79
Хініну гідрохлорид	0.81
Хлорамін Б	0.61
Хлоралгідрат	0.76
Холіну хлорид	0.89
Цинку сульфат (кристалічний)	0.41

## 5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

### 5.N.1.2. ВИЩІ РАЗОВІ (ВРД) ТА ВИЩІ ДОБОВІ ДОЗИ (ВДД) ОТРУЙНИХ ТА СИЛЬНОДІЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДОРОСЛИХ<sup>1</sup>

(دوزи наведено у грамах або, де це зазначено, — у мілілітрах, краплях або одиницях дії (ОД))

Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопії та характеризують виключно дані лікарські засоби

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Aceclidinum	Підшкірно	0.004	0.012	—	—
▲Acidum arsenicosum anhydricum	Внутрішньо	0.005	0.015	—	—
*Acidum hydrochloricum dilutum	Внутрішньо	2 мл (40 крап.)	6 мл (120 крап.)	—	—
*Acidum nicotinicum	Внутрішньо	0.1	0.5	При прийомі внутрішньо разова доза може бути поступово підвищена (при відсутності побічних явищ) до 0.5 - 1.0, а добова – до 3.0 - 5.0	
	Внутрішньовенно (у вигляді натрієвої солі)	0.1	0.3		
*Acrichinum	Внутрішньо	0.3	0.6	—	—
*Adonisidum	Внутрішньо	40 крап.	120 крап.	—	—
*Adrenalini hydrochloridum (див. Solutio Adrenalini hydrochloridi 0.1 % pro injectionibus)					
*Adrenalini hydrotartras (див. Solutio Adrenalini hydrotartratis 0.18 % pro injectionibus)					
*Aethacridini lactas	Внутрішньо	0.05	0.15	—	—
*Aethaminalum–natrium	Внутрішньо	0.3	0.6	—	—
*Aethazolum	Внутрішньо	2.0	7.0	—	—
*Aethazolum–natrium	Внутрішньо	2.0	7.0	—	—
	Внутрішньовенно	—	—	0.5 - 2.0 (5 - 10 мл 10 - 20 % р-ну)	—
*Aether medicinalis	Внутрішньо	0.33 мл (20 крап.)	1 мл (60 крап.)	—	—
*Aethinyloestradiolum	Внутрішньо	—	—	0.00001	0.00002
*Aethoxydum	Внутрішньо	1.5	4.5	—	—
▲Aethylmorphini hydrochloridum	Внутрішньо	0.03	0.1	—	—
▲Aminarsonum	Внутрішньо	0.25	1.0	—	—
*Aminazinum	Внутрішньо	0.3	1.5	—	—
	Внутрішньом'язово	0.15	1.0	—	—
	Внутрішньовенно	0.05	0.25	—	—
*Amylii nitris	Для вдихання	0.1 мл (6 крап.)	0.5 мл (30 крап.)	—	—
*Anaesthesinum	Внутрішньо	0.5	1.5	—	—
*Analginum	Внутрішньо	1.0	3.0	—	—
	Підшкірно, внутрішньом'язово та внутрішньовенно	0.5	1.5	—	—
▲Apomorphini hydrochloridum	Внутрішньо	0.01	0.03	—	—
	Підшкірно	0.005	0.01	—	—
*Apressinum	Внутрішньо	0.1	0.3	—	—

<sup>1</sup>Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). — 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
*Aprophenum	Внутрішньо	0.03	0.1		
	Підшкірно та внутрішньом'язово	0.02	0.06		
▲Argenti nitras	Внутрішньо	0.03	0.1	–	–
▲Atropini sulfas	Внутрішньо та підшкірно	0.001	0.003	–	–
*Barbamylum	Внутрішньо	0.3	0.6		
*Barbitalum	Внутрішньо	0.5	1.0	–	–
*Barbitalum–natrium	Внутрішньо, підшкірно та внутрішньом'язово	0.5	1.0	–	–
*Benzohexonium	Внутрішньо	0.3	0.9	–	–
	Підшкірно	0.075	0.3		
*Benzonalum	Внутрішньо	0.3	1.0	–	–
*Benzylpenicillinum–kalium	Внутрішньом'язово та підшкірно			50000 - 300000 ОД	200000 - 1500000 ОД
*Benzylpenicillinum–natrium	Внутрішньом'язово та підшкірно			500 00 - 300 000 ОД	200000 - 1500000 ОД
*Benzylpenicillinum–novocainum	Внутрішньом'язово			300 000 ОД	600 000 ОД
*Betasinum	Внутрішньо	0.075	0.2	–	–
*Bigumalum	Внутрішньо	0.3	0.6		
*Bromisovalum	Внутрішньо	1.0	2.0		
*Butadionum	Внутрішньо	0.2	0.6		
*Butamidum	Внутрішньо	1.5	4.0		
▲Carbacholinum	Внутрішньо	0.001	0.003		
	Підшкірно	0.0005	0.001		
*Carbromalum	Внутрішньо	1.0	2.0		
▲Celanidum (див. Solutio Celanidi 0.05 %) i Solutio Celanidi 0.02 % pro injectionibus)	Внутрішньо	0.0005	0.001		
	Внутрішньовенно	0.0004	0.0008		
*Chingaminum	Внутрішньо	0.5	1.5		
*Chiniofonum	Внутрішньо	1.0	3.0		
*Chinocidum	Внутрішньо	0.03	0.03		
*Chloracizinum	Внутрішньо	0.05	0.15		
*Chloralum hydratum	Внутрішньо та у клізмі	2.0	6.0		
▲Chlorbutinum	Внутрішньо	0.015	0.015		
*Chloroformium	Внутрішньо	0.5 мл	1 мл		
*Chlorpropamidum	Внутрішньо	0.3	1.0		
*Chlortetracyclini hydrochloridum	Внутрішньо	0.5	2.0		
*Chlortrianisenum	Внутрішньо	0.012	0.048		
▲Cocaini hydrochloridum	Внутрішньо	0.03	0.03		
*Codeini phosphas	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Codeinum	Внутрішньо	0.05	0.2		
*Coffeinum	Внутрішньо	0.3	1.0		
*Coffeinum–natrii benzoas	Внутрішньо	0.5	1.5		
	Підшкірно	0.4	1.0		
▲Convallatoxinum (див. Solutio Convallatoxini 0.03 % pro injectionibus)	Внутрішньовенно	0.0003	0.0006		
*Corazolum	Внутрішньо, підшкірно та внутрішньовенно	0.2	0.5		
*Cordiaminum	Внутрішньо та підшкірно	2.0 мл	6.0 мл		
	Підшкірно та внутрішньовенно при отруєнні наркотиками	5.0 мл	–		
*Corglyconum (див. Solutio Corglyconi 0.06 % pro injectionibus)					



### 5.Н.1. Екстемпоральні лікарські засоби

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
*Corticotropinum pro injectionibus	Внутрішньом'язово	–	–	10-20 ОД	40-80 ОД
*Cortisoni acetat	Внутрішньо	0.15	0.3		
*Cotarnini chloridum	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Cupri sulfas	Внутрішньо	0.5 (одноразово як блівотне)			
▲Cyclodolum	Внутрішньо	0.01	0.02		
▲Cyclophosphanum	Внутрішньовенно і внутрішньом'язово	0.3	0.6		
▲Cytisinum (див. Cytitonum)					
*Cytitonum	Внутрішньовенно	1 мл	3 мл		
*Desoxycorticosteroni acetat (див. Solutio Desoxycorticosteroni acetatis oleosa 0.5 % pro injectionibus)	Внутрішньом'язово	0.01	0.025		
*Diaethylstilboestrolum	Внутрішньо та внутрішньом'язово	0.001	0.003		
	Внутрішньом'язово при зляжкісних новоутвореннях	0.06	0.06		
*Diaethylstilboestrolu propionas	Внутрішньом'язово	–	–	0.05 (1 раз на 3-4 доби)	
*Diazolinum	Внутрішньо	0.3	0.6		
*Dibazolom	Внутрішньо	0.05	0.15		
▲Dicainum	Для анестезії верхніх дихальних шляхів	0.09 (3 мл 3 % р-ну - одноразово)			
	Для перидуральної анестезії	0.075 (25 мл 0.3 % р-ну - одноразово)			
*Dicolinum	Внутрішньо	0.3	1.0		
	Підшкірно і внутрішньом'язово	0.03	0.1		
▲Dicumarinum	Внутрішньо	0.1	0.3		1 доба – 0.15 - 0.3; 2 доба – 0.15 - 0.2; 3 доба і далі – 0.05 - 0.1
*Digalen-neo	Внутрішньо	0.65 мл (20 крап.)	1.95 мл (60 крап.)		
	Підшкірно	1 мл	3 мл		
▲Digitoxinum	Внутрішньо	0.0005	0.001		
*Diodthyrosinum	Внутрішньо	0.075	0.2		
*Dimedrolum (див. Solutio Dimedroli 1 % pro injectionibus)	Внутрішньо	0.1	0.25		
	Внутрішньом'язово	0.05	0.15		
*Diprazinum (див. Solutio Diprazini 2.5 % pro injectionibus)	Внутрішньо	0.075	0.5		
	Внутрішньом'язово	0.05	0.25		
*Diprophyllinum	Внутрішньо	1.0	3.0		
	Внутрішньовенно і внутрішньом'язово	0.5	1.5		
*Ditrazini citras	Внутрішньо	0.25	0.75		
*Emetini hydrochloridum (див. Solutio Emetini hydrochloridi 1 % pro injectionibus)	Підшкірно та внутрішньом'язово	0.05	0.1		
*Ephedrini hydrochloridum	Внутрішньо та підшкірно	0.05	0.15		
*Ergotalum (див. Solutio Ergotali 0.05 % pro injectionibus)	Внутрішньо			0.001	0.003
	Підшкірно			0.00025 - 0.0005	0.0005 - 0.001
▲Erysiminum (див. Solutio Erysimini 0.033 % pro injectionibus)	Внутрішньовенно	0.00033	0.00066		

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
*Erythromycinum	Внутрішньо	0.5	2.0		
*Euphyllinum	Внутрішньо, внутрішньо-м'язово та ректально	0.5	1.5		
	Внутрішньовенно	0.25	0.5		
*Extractum Belladonnae siccum	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Extractum Belladonnae spissum	Внутрішньо	0.05	0.15		
*Extractum Filicis maris spissum	Внутрішньо	8.0 (одноразово)			
*Folium Belladonnae	Внутрішньо	0.2	0.6		
*Folium Digitalis	Внутрішньо	0.1	0.5		
*Folium Hyoscyami	Внутрішньо	0.4	1.2		
*Folium Stramonii	Внутрішньо	0.2	0.6		
*Furacillinum	Внутрішньо	0.1	0.5		
*Furadoninum	Внутрішньо	0.3	0.6		
*Furazolidonum	Внутрішньо	0.2	0.8		
▲Galanthamini hydrobromidum	Підшкірно	0.01	0.02		
*Gangleronum	Внутрішньо	0.075	0.3		
(див. Solutio Gangleroni 1.5 % pro injectionibus)	Підшкірно та внутрішньо-м'язово	0.06	0.18		
*Griseofulvinum	Внутрішньо			0.15	0.6
*Herba Adonidis vernalis	Внутрішньо	1.0	5.0		
*Herba Convallariae	Внутрішньо	0.5	1.5		
*Herba Thermopsidis	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Hexamidinum	Внутрішньо	0.75	2.0		
*Hexenalum	Внутрішньовенно	1.0	1.0		
*Hexobarbitalum	Внутрішньо	0.5	1.0		
▲Homatropini hydrobromidum	Внутрішньо	0.001	0.003		
▲Hydrocodoni phosphas	Внутрішньо	0.02	0.06		
*Imizinum	Внутрішньо	0.1	0.3		
	Внутрішньом'язово	0.05	0.2		
*Iodum (див. Solutio Iodi spirituosa 5 % і Solutio Iodi spirituosa 10 %)					
*Isoniasidum	Внутрішньо	0.6	0.9		
*Kanamycini monosulfas	Внутрішньо	1.0	4.0		
*Khellinum	Внутрішньо	0.04	0.12		
*Laevomycesinum	Внутрішньо	1.0	4.0		
*Lantosidum	Внутрішньо	0.5 мл (25 крап.)	1.5 мл (75 крап.)		
▲Liquor Kalii arsenitis	Внутрішньо	0.33 мл (10 крап.)	1.0 мл (30 крап.)		
*Meprostanum	Внутрішньо	0.8	2.4		
▲Mercaptopurinum	Внутрішньо	0.2	0.3		
*Mercazololum	Внутрішньо	0.01	0.04		
*Mesatonum	Внутрішньо	0.03	0.15		
	Підшкірно та внутрішньо-м'язово	0.01	0.05		
	Внутрішньовенно	0.005	0.025		
▲Methacinum	Внутрішньо	0.005	0.015		
	Підшкірно, Внутрішньовенно та внутрішньом'язово	0.002	0.006		
*Methandrostenolonum	Внутрішньо	0.01	0.05		
*Methazidum	Внутрішньо	1.0	2.0		
*Methicillinum-natrium	Внутрішньом'язово			1.0	4.0 - 6.0
*Methylandrostendiolum	Внутрішньо та сублінгвально	0.025	0.1		
*Methyltestosteronum	Внутрішньо	0.05	0.1		
*Methylthiouracilum	Внутрішньо	0.25	0.75		
▲Morphini hydrochloridum	Внутрішньо та підшкірно	0.02	0.05		

### 5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Myarsenolum	Внутрішньом'язово	0.6 (1 раз на 5 - 6 діб)			
▲Myelosanum	Внутрішньо	0.006	0.01		
*Naphthammonum	Внутрішньо	5.0	5.0		
▲Natrii arsenas (див. Solutio Natrii arsenatis 1 % pro injectionibus)	Підшкірно	0.01	0.02		
*Natrii nitris	Внутрішньо	0.3	1.0		
▲Neodicumarinum	Внутрішньо	0.3	0.9		1 доба - 0.6 2 доба - 0.45 3 доба і далі - 0.1 - 0.2
*Neomycini sulfas	Внутрішньо			0.1-0.25	0.2-0.5
▲Neriolinum (див. Solutio Neriolini 0.022 %)	Внутрішньо	0.0002	0.0004		
*Nitranolum	Внутрішньо	0.01	0.02		
*Nitroglycerinum (див. Solutio Nitroglycerini 1 % i Tabulettae Nitroglycerini 0.0005)					
*Norsulfazolum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Norsulfazolum-natrium	Внутрішньо	2.0	7.0		
	Внутрішньовенно			0.5 - 2.0 (10 - 20 мл 5 - 10 % розчину)	
▲Novarsenolum	Внутрішньовенно	0.6 (1 раз на 5 - 6 діб)			
▲Novembichinum	Внутрішньовенно	0.01 (1 раз на 2 доби)			
*Novobiocinum-natrium	Внутрішньо			0.25 - 0.5	2.0
*Novocainamidum (див. Solutio Novocainamidi 10 % pro injectionibus)	Внутрішньо	1.0	4.0		
	Внутрішньовенно	1.0	3.0		
*Novocainum	Внутрішньо	0.25	0.75		
	Внутрішньом'язово (2 % розчин)	0.1	0.1		
	Внутрішньовенно (0.25 % розчин)	0.05	0.1		
	Для інфільтраційної анестезії				
		Перша разова доза на початку операції - не вище 1.25 при застосуванні 0.25 % розчину і 0.75 - при застосуванні 0.5 % розчину. В подальшому на кожну годину операції - не вище 2.5 при застосуванні 0.25 % розчину і 2.0 - при застосуванні 0.5 % розчину			
*Octoestrolum	Внутрішньо			0.001	0.002
▲Omipronum	Внутрішньо та підшкірно	0.03	0.1		
▲Opium pulveratum	Внутрішньо	0.1	0.3		

**5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Osarsolum	Внутрішньо	0.25	1.0		
*Oxacillinum-natrium	Внутрішньо			0.5	2.0-6.0
▲Oxazylum	Внутрішньо	0.025	0.05		
*Oxylidinum (см. Solutio Oxylidini 2 % aut 5 % pro injectionibus)	Внутрішньо, підшкірно та внутрішньом'язово			0.02 - 0.05	0.2 - 0.3
*Oxytetracyclini dihydras	Внутрішньо	0.5	2.0		
*Oxytetracyclini hydrochloridum	Внутрішньо	0.5	2.0		
*Pachycarpini hydroiodidum (див. Solutio Pachycarpini hydroiodidi 3 % pro injectionibus)	Внутрішньо Підшкірно	0.2 0.15	0.6 0.45		
*Papaverini hydrochloridum	Внутрішньо Підшкірно, Внутрішньовенно і внутрішньом'язово	0.2 0.1	0.6 0.3		
*Paracetamolum	Внутрішньо	0.5	1.5		
*Pentaminum (див. Solutio Pentamini 5 % pro injectionibus)	Внутрішньом'язово	0.15	0.45		
*Phenacetinum	Внутрішньо	0.5	1.5		
▲Phenadonum	Внутрішньо	0.01	0.03		
▲Phenaminum	Внутрішньо	0.01 (для стимулювання пологової діяльності допускається одноразовий прийом у дозі 0.02)	0.02		
▲Phenatinum	Внутрішньо	0.2	0.6		
*Phenobarbitalum	Внутрішньо	0.2	0.5		
*Phenoxymethylpenicillinum	Внутрішньо			0.1 - 0.2	0.5-1.0
▲Phenylinum	Внутрішньо	0.05	0.2		1 доба - 0.12 - 0.2 2 доба - 0.09 - 0.15 3 доба і наступні - 0.03 - 0.06 залежно від вмісту в крові протромбіну
*Phthalazolum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Phthivazidum	Внутрішньо	1.0	2.0		
▲Physostigmini salicylas	Підшкірно	0.0005	0.001		
▲Pilocarpini hydrochloridum	Підшкірно	0.01	0.02		
*Pirilenum	Внутрішньо	0.01	0.03		
▲Plasmocidum	Внутрішньо	0.03	0.06		
▲Platyphyllini hydrotartras	Внутрішньо та підшкірно	0.01	0.03		
*Praegninum	Внутрішньо	0.02	0.06		
*Prednisolonum	Внутрішньо	0.015	0.1		
*Prednisonum	Внутрішньо	0.015	0.1		
*Progesteronum (див. Solutio Progesteroni oleosa 1 % i 2 % pro injectionibus)	Внутрішньом'язово	0.025	0.025		
▲Promedolum	Внутрішньо Підшкірно	0.05 0.04	0.2 0.16		

### 5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Promeranium	Внутрішньо	0.036 (2 таблетки)	0.144 (8 таблеток)		
*Propazinum	Внутрішньо	0.25	2.0		
	Внутрішньом'язово	0.15	1.2		
▲Proserinum	Внутрішньо	0.015	0.05		
	Підшкірно	0.002	0.006		
*Quateronium	Внутрішньо	0.05	0.2		
▲Reserpinum	Внутрішньо	0.002	0.01		
*Salsolini hydrochloridum	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Santoninum	Внутрішньо	0.1	0.3		
▲Sarcocollinum	Внутрішньо	0.05 (1 раз на 7 діб)			
▲Scopolamini hydrobromidum	Внутрішньо та підшкірно	0.0005	0.0015		
*Secale cornutum	Внутрішньо	1.0	5.0		
▲Securini nitras	Внутрішньо	0.005	0.015		
	Підшкірно	0.003	0.005		
▲Solutio Aceclidini 0.2 % pro injectionibus (див. Aceclidinum)					
*Solutio Adrenalini hydrochloridi 0.1 % pro injectionibus	Підшкірно	1 мл	5 мл		
*Solutio Adrenalini hydrotartratis 0.18 % pro injectionibus	Підшкірно	1 мл	5 мл		
*Solutio Aminazini 2.5 % pro injectionibus (див. Aminazinum)					
*Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus (див. Aprophenum)					
▲Solutio Atropini sulfatis 0.1 % pro injectionibus (див. Atropini sulfas)					
*Solutio Benzohexonii 2.5 % pro injectionibus (див. Benzohexonium)					
▲Solutio Carbacholini 0.01 % aut 0.025 % pro injectionibus (див. Carbacholinum)					
▲Solutio Celanidi 0.02 % pro injectionibus (див. Celanidum)	Внутрішньовенно	2 мл	4 мл		
▲Solutio Celanidi 0.05 % pro injectionibus (див. Celanidum)	Внутрішньо	1 мл	2 мл		
*Solutio Coffeini-natrii benzoatis 10 % aut 20 % pro injectionibus (див. Coffeinum-natrii benzoas)					
▲Solutio Convallatoxini 0.03 % pro injectionibus (див. Convallatoxinum)	Внутрішньовенно	1 мл	2 мл		
*Solutio Corazoli 10 % pro injectionibus (див. Corazolium)					
*Solutio Corglyconi 0.06 % pro injectionibus	Внутрішньовенно	1 мл	2 мл		
*Solutio Desoxycorticosteroni acetatis oleosa 0.5 % pro injectionibus (див. Desoxycorticosteroni acetas)	Внутрішньом'язово	2 мл	5 мл		
*Solutio Dicolini 1 % pro injectionibus (див. Dicolinum)					
*Solutio Dimedroli 1 % pro injectionibus (див. Dimedrolum)	Внутрішньом'язово	5 мл	15 мл		
*Solutio Diprazini 2.5 % pro injectionibus (див. Diprazinum)	Внутрішньом'язово	2 мл	10 мл		
*Solutio Emetini hydrochloridi 1 % pro injectionibus (див. Emetini hydrochloridum)	Підшкірно та внутрішньом'язово	5 мл	10 мл		

**5.Н.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
*Solutio Ephedrini hydrochloridi 5 % pro injectionibus (див. Ephedrini hydrochloridum)					
*Solutio Ergotali 0.05 % pro injectionibus (див. Ergotalum)	Підшкірно			0.5–1 мл	1–2 мл
▲Solutio Erysimini 0.033 % pro injectionibus (див. Erysiminum)	Внутрішньовенно	1 мл	2 мл		
*Solutio Euphyllini 2.4 % aut 12 % pro injectionibus (див. Euphyllinum)					
▲Solutio Galanthamini hydrobromidi 0.1 %, 0.25 %, 0.5 % aut 1 % pro injectionibus (див. Galanthamini hydrobromidum)					
*Solutio Gangleroni 1.5 % pro injectionibus (див. Gangleronum)	Підшкірно і внутрішньом'язово	4 мл	12 мл		
*Solutio Imizini 1.25 % pro injectionibus (див. Imizinum)					
*Solutio Iodi spirituosa 5 %	Внутрішньо	20 крап.	60 крап.		
*Solutio Iodi spirituosa 10 %	Внутрішньо	10 крап.	30 крап.		
▲Solutio Methacini 0.1 % pro injectionibus (див. Methacinum)					
▲Solutio Morphini hydrochloridi 1 % pro injectionibus (див. Morphini hydrochloridum)					
▲Solutio Natrii arsenatis 1 % pro injectionibus (див. Natrii arsenas)	Підшкірно	1 мл	2 мл		
▲Solutio Neriolini 0.022 % (див. Neriolinum)	Внутрішньо	0.75 мл (37 крап.)	1.5 мл (75 крап.)		
*Solutio Nitroglycerini 1 %	Сублінгвально	4 крап.	16 крап.		
*Solutio Novocainamidi 10 % pro injectionibus (див. Novocainamidum)	Внутрішньовенно (крапельно)	10 мл	30 мл		
*Solutio Novocaini 0.25 %, 0.5 %, 1 % aut 2 % pro injectionibus (див. Novocainum)					
▲Solutio Omnoponi 1 % aut 2 % pro injectionibus (див. Omnoponium)					
*Solutio Oxylidini 2 % aut 5 % pro injectionibus (див. Oxylidinum)					
*Solutio Pachycarpini hydroiodidi 3 % pro injectionibus (див. Pachycarpini hydroiodidum)	Підшкірно	5 мл	15 мл		
*Solutio Pentamini 5 % pro injectionibus (див. Pentaminum)	Внутрішньом'язово	3 мл	9 мл		
▲Solutio Platyphyllini hydrotartratis 0.2 % pro injectionibus (див. Platyphyllini hydrotartras)					
*Solutio Progesteroni oleosa 1 % pro injectionibus (див. Progesteronum)	Внутрішньом'язово	2.5 мл	2.5 мл		
*Solutio Progesteroni oleosa 2.5 % pro injectionibus	Внутрішньом'язово	1 мл	1 мл		
▲Solutio Promedoli 1 % aut 2 % pro injectionibus (див. Promedolum)					
▲Solutio Proserini 0.05% pro injectionibus (див. Proserinum)					
▲Solutio Scopolamini hydrobromidi 0.05 % pro injectionibus (див. Scopolamini hydrobromidum)					
▲Solutio Strophanthini K 0.05 % pro injectionibus (див. Strophanthinum K)	Внутрішньовенно	1 мл	2 мл		

**5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Solutio Strychnini nitratis 0.1 % pro injectionibus (див. Strychnini nitratis)					
*Solutio Synoestrolis oleosa 0.1 % pro injectionibus (див. Synoestrolum)	Внутрішньом'язово	2 мл	3 мл		
*Solutio Synoestrolis oleosa 2 % pro injectionibus (див. Synoestrolum)	Внутрішньом'язово при злоякісних новоутвореннях	3 мл	5 мл		
*Solutio Testosteroni propionatis oleosa 5 % pro injectionibus (див. Testosteroni propionas)	Внутрішньом'язово	1 мл	2 мл		
▲Solutio Thecodini 1 % aut 2 % pro injectionibus (див. Thecodinum)					
*Solutio Vikasoli 1 % pro injectionibus (див. Vikasolum)					
▲Sovcainum	У спинно-мозговий канал	0.01 одноразово			
*Sphaerophysini benzoas	Внутрішньо Підшкірно та внутрішньом'язово	0.05	0.1	0.01	0.06
*Streptocidum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Streptomycini sulfas	Внутрішньом'язово	1.0	2.0		
▲Strophanthinum K (див. Solutio Strophanthini K 0.05 % pro injectionibus)	Внутрішньовенно	0.0005	0.001		
▲Strychnini nitratis	Внутрішньо та підшкірно	0.002	0.005		
*Sulfacylum-natrium	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Sulfadimezinum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Sulginum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Synoestrolum (див. Solutio Synoestrolis oleosa 0.1 % i 2 % pro injectionibus)	Внутрішньо Внутрішньом'язово при злоякісних новоутвореннях	0.002 0.06	0.004 0.1		
*Tabuletae Nitroglycerini 0.0005	Сублінгвально	1.5 таблетки	6 таблеток		
*Testosteroni propionas (див. Solutio Testosteroni propionatis oleosa 1 % i 5 % pro injectionibus)	Внутрішньом'язово	0.05	0.1		
*Tetracyclini hydrochloridum	Внутрішньо Внутрішньом'язово	0.5	2.0	0.1	0.3
*Tetracyclinum	Внутрішньо	0.5	2.0		
▲Thecodinum	Внутрішньо та підшкірно	0.01	0.03		
*Theobrominum	Внутрішньо	1.0	3.0		
*Theophyllinum	Внутрішньо та ректально	0.4	1.2		
*Thiopentalum-natrium	Внутрішньовенно	1.0	1.0		
▲Thiophosphamidum	Внутрішньом'язово та внутрішньовенно			0.01 - 0.02 3 рази на тиждень	
*Thiphenum	Внутрішньо	0.1	0.3		
*Thymolum	Внутрішньо	1.0	4.0		
*Thyreoidinum	Внутрішньо	0.3	1.0		
*Tinctura Belladonnae	Внутрішньо	0.5 мл (23 крап.)	1.5 мл (70 крап.)		
*Tinctura Opii benzoica	Внутрішньо	2 мл	5 мл		
▲Tinctura Opii simplex	Внутрішньо	0.5 мл (22 крап.)	1.25 мл (55 крап.)		
▲Tinctura Strophanthi	Внутрішньо	0.2 мл (10 крап.)	0.4 мл (20 крап.)		
*Tinctura Strychni	Внутрішньо	0.3 мл (15 крап.)	0.6 мл (30 крап.)		
*Trichomonacidum	Внутрішньо			0.025 - 0.1	0.3
*Trimethinum	Внутрішньо	0.4	1.2		
*Triphthazinum	Внутрішньо			0.001 - 0.01	0.04

**5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

Лікарський засіб	Спосіб введення	ВРД	ВДД	Середня терапевтична	
				РД	ДД
▲Тропасіnum	Внутрішньо	0.03	0.1		
*Urosulfanum	Внутрішньо	2.0	7.0		
*Vikasolum	Внутрішньо	0.03	0.06		
	Внутрішньом'язово	0.015	0.03		

*Примітка:*

1. ▲ — позначено отруйну речовину та лікарський засіб, що її містить; \* — позначено сильнодіючий лікарський засіб (згідно Вимогам до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). — 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.)).

2. Вищі дози отруйних, наркотичних (психотропних) і сильнодіючих лікарських засобів, вказані в переліку, розраховані на дорослих людей, що досягли 25-річного віку.



## 5.Н.1. Екстемпоральні лікарські засоби

### 5.Н.1.3. ВИЩІ РАЗОВІ (ВРД) ТА ДОБОВІ ДОЗИ (ВДД) ОТРУЙНИХ І СИЛЬНОДІЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ДІТЕЙ<sup>1</sup>

Дози (де не зазначений спосіб застосування) означають кількість препарату при прийомі внутрішньо (*per os*) і виражені або в грамах, або, де це наведено, у мілілітрах, краплях або одиницях дії (ОД)

*Деякі усталені назви та терміни, використовувані у даних матеріалах, не завжди співпадають із наведеними у Фармакопеї та характеризують виключно дані лікарські засоби*

Лікарський засіб	До 6 місяців		Від 6 місяців до 1 року		2 роки		3-4 роки		5-6 років		7-9 років		10-14 років	
	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД
▲Acidum arsenicosum anhydricum	Не призначають				0.0002	0.0006	0.0003	0.001	0.0005	0.0015	0.00075	0.002	0.001	0.003
*Acidum hydrochloricum dilutum	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.	5 крап.	15 крап.	7-8 крап.	20 крап.	8-10 крап.	30 крап.
*Acidum nicotinicum	0.005	0.015	0.008	0.024	0.01	0.03	0.015	0.045	0.025	0.075	0.03	0.09	0.05	0.15
*Acrichinum	0.0125	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.04	0.08	0.05	0.1	0.075	0.15	0.1-0.125	0.2-0.25
*Adonisidum	1 крап.	2 крап.	2 крап.	4 крап.	3 крап.	6 крап.	5 крап.	10 крап.	6 крап.	12 крап.	8 крап.	15 крап.	10-15 крап.	20-30 крап.
*Adrenalini hydrochloridum (см. Solutio Adrenalini hydrochloridi 0.1 %)														
*Aethaminalum-natrium	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.04	0.025-0.03	0.05-0.06	0.04	0.08	0.05-0.075	0.1-0.15	0.1-0.15	0.2-0.3
*Aethazolum	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
▲Aethylmorphini hydrochloridum	Не призначають				0.003	0.01	0.005	0.015	0.006	0.018	0.0075	0.025	0.01	0.03
▲Aminarsonum	0.04	0.12	0.08	0.24	0.1	0.3	0.15	0.45	0.15	0.45	0.2	0.5	0.25	0.75
*Aminazinum	0.005-0.0075	0.01-0.015	0.01	0.02	0.015	0.03	0.025	0.05	0.05	0.1	0.075	0.15	0.1	0.2
*Anaesthesinum	0.025	0.075	0.04	0.12	0.06	0.18	0.08	0.24	0.12	0.36	0.16	0.5	0.2	0.6
*Analginum	0.025	0.075	0.05	0.15	0.1	0.3	0.15	0.45	0.2	0.6	0.25	0.75	0.3-0.5	0.9-1.5
▲Apomorphini hydrochloridum внутрішньо	Не призначають			0.001	0.003	0.0015	0.0045	0.002	0.006	0.0025	0.0075	0.003	0.009	
▲Apomorphini hydrochloridum підшкірно - одноразово	Не призначають				0.002	0.002	0.0025	0.0025	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003-0.004	0.003-0.004
▲Atropini sulfas	0.0001	0.0002	0.0002	0.0004	0.0002	0.0004	0.00025	0.0005	0.0003	0.0006	0.0004	0.0008	0.0005	0.001
*Barbamyllum														
*Barbitalum-natrium	0.03	0.06	0.075	0.15	0.1	0.2	0.15	0.3	0.2	0.4	0.25	0.5	0.3	0.6
*Benzylpenicillinum-natrium (Benzylpenicillinum-kalium) підшкірно та внутрішньом'язово	50000 ОД	100000 ОД	100000 ОД	200000 ОД	125000 ОД	250000 ОД	200000 ОД	400000 ОД	250000 ОД	500000 ОД	300000 ОД	600000 ОД	375000 ОД	75000 ОД
*Bigumalum	0.0125	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.03-0.04	0.06-0.08	0.04-0.05	0.08-0.1	0.075	0.15	0.1-0.125	0.2-0.25
*Bromisovalum	0.05	0.1	0.1	0.2	0.15	0.3	0.2	0.4	0.25	0.5	0.3	0.6	0.3-0.4	0.6-0.8
*Butadionum	Не призначають		0.01	0.03	0.02	0.06	0.03	0.09	0.04	0.12	0.05-0.06	0.15-0.18	0.08-0.1	0.24-0.3
*Carbromalum	Не призначають		0.1	0.2	0.15	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.25	0.5	0.3-0.4	0.6-0.8
*Chloralum hydratum внутрішньо та в клізмі	0.1	0.3	0.15	0.45	0.2	0.6	0.25	0.75	0.3	0.9	0.4	1.2	0.5-0.75	1.5-2.0
*Chlortetracyclini hydrochloridum	0.025 на 1 кг ваги дитини на добу						0.075	0.3	0.1	0.4	0.15	0.6	0.2-0.3	0.8-1.0
*Codeinum	Не призначають				0.002	0.006	0.004	0.012	0.005	0.015	0.006	0.02	0.006-0.01	0.02-0.03
*Codeini phosphas	Не призначають		0.0025	0.0075	0.004	0.012	0.005	0.015	0.006-0.008	0.02-0.025	0.01	0.03	0.015-0.02	0.045-0.06

<sup>1</sup>Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації. – 2-е вид. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. – 98 с.

**5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби**

Лікарський засіб	До 6 місяців		Від 6 місяців до 1 року		2 роки		3-4 роки		5-6 років		7-9 років		10-14 років	
	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД
*Coffeinum	Не призначають				0.04	0.12	0.05	0.15	0.06	0.18	0.075	0.25	0.075-0.1	0.25-0.3
*Coffeinum-natrii benzoas внутрішньо та підшкірно	0.05	0.15	0.06	0.18	0.07	0.2	0.08	0.25	0.1	0.3	0.15	0.5	0.15-0.2	0.5-0.6
*Corazolium внутрішньо та підшкірно	0.02	0.04	0.02	0.06	0.03	0.09	0.05	0.15	0.06	0.18	0.075	0.2	0.08	0.25
*Cordiaminum внутрішньо	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.	4 крап.	12 крап.	5 крап.	15 крап.	6 крап.	18 крап.	7-8 крап.	20-25 крап.	10-15 крап.	30-40 крап.
*Cordiaminum підшкірно	0.1 мл	0.2 мл	0.1 мл	0.2 мл	0.15 мл	0.3 мл	0.25 мл	0.5 мл	0.3 мл	0.6 мл	0.5 мл	1.0 мл	0.8 мл	1.5 мл
*Cytitonum внутрішньовенно та внутрішньом'язово	0.15 мл	0.3 мл	0.15 мл	0.3 мл	0.2 мл	0.4 мл	0.25 мл	0.5 мл	0.3 мл	0.6 мл	0.4 мл	0.8 мл	0.6 мл	1.2 мл
*Dibazolium для лікування захворювань нервової системи	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.006	0.008	0.008
*Digalen-neo внутрішньо	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	4 крап.	12 крап.	6 крап.	18 крап.	7 крап.	21 крап.	8 крап.	24 крап.	10 крап.	30 крап.
*Digalen-neo підшкірно	0.05 мл	0.15 мл	0.1 мл	0.3 мл	0.12 мл	0.36 мл	0.2 мл	0.6 мл	0.25 мл	0.75 мл	0.3 мл	1 мл	0.4-0.5 мл	1.2-1.5 мл
*Dimedrolum	0.002	0.006	0.005	0.015	0.01	0.03	0.015	0.045	0.02	0.06	0.03	0.09	0.04	0.1
*Emetini hydrochloridum під шкіру і внутрішньом'язово	Не призначають		0.0025	0.005	0.005	0.01	0.005	0.01	0.015	0.03	0.015	0.03	0.02	0.04
*Ephedrini hydrochloridum внутрішньо	0.0025	0.0075	0.006	0.02	0.01	0.03	0.015	0.045	0.015	0.045	0.02	0.06	0.025	0.075
*Ephedrini hydrochloridum підшкірно	0.002	0.006	0.005	0.015	0.008	0.025	0.01	0.03	0.012	0.036	0.015	0.045	0.015-0.02	0.045-0.06
*Erythromycinum	0.005-0.008 на 1 кг ваги дитини на прийом						0.125	0.5	0.15	0.6	0.2	0.8	0.25	1.0
*Euphyllinum	Не призначають		0.01	0.03	0.02	0.06	0.03	0.09	0.05	0.15	0.075	0.25	0.1	0.3
*Extractum Belladonnae siccum	Не призначають		0.0025	0.0075	0.003	0.009	0.004	0.012	0.005	0.015	0.0075	0.025	0.01-0.015	0.03-0.045
*Extractum Filicis maris spissum	Не призначають				1.0	1.0	1.5-2.0	1.5-2.0	2.5-3.0	2.5-3.0	3.5-4.0	3.5-4.0	5.0	5.0
*Folium Digitalis	0.005	0.02	0.01	0.04	0.02	0.08	0.03	0.12	0.04	0.16	0.05	0.2	0.05-0.075	0.2-0.3
▲Galanthamini hydrobromidum підшкірно	Не призначають		0.00025	0.0005	0.0005	0.001	0.001	0.002	0.0025	0.005	0.003	0.006	0.005	0.01
*Herba Adonidis vernalis	0.03	0.12	0.05	0.2	0.1	0.4	0.15	0.6	0.2	0.8	0.3	1.2	0.3-0.5	1.2-2.0
*Herba Thermopsisidis	0.005	0.015	0.005	0.015	0.01	0.03	0.015	0.045	0.02	0.06	0.025	0.075	0.03-0.05	0.1-0.15
*Laevomycesinum	Разова 0.02, добова 0.12 на 1 кг ваги дитини						0.25	1.5	0.25	1.5	0.3	1.8	0.4	2.0
*Lantosidum	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.	5 крап.	15 крап.	6 крап.	18 крап.	10 крап.	30 крап.	15 крап.	45 крап.
▲Liquor Kalii arsenitis	Не призначають				1 крап.	3 крап.	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.
▲Morphini hydrochloridum	Не призначають				0.001	0.002	0.0015	0.003	0.0025	0.0075	0.003	0.01	0.003-0.005	0.01-0.015
▲Myarsenolum внутрішньом'язово	0.03-0.15	-	0.05-0.15	-	0.05-0.2	-	0.1-0.3	-	0.1-0.3	-	0.1-0.3	-	0.1-0.3	-
*Myelosanum	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
▲Novarsenolum внутрішньовенно	0.03-0.15	-	0.05-0.15	-	0.05-0.2	-	0.1-0.3	-	0.1-0.3	-	0.1-0.3	-	0.15-0.3	-
▲Omnoponium	Не призначають				0.002	0.004	0.003	0.006	0.005	0.015	0.006	0.02	0.0075-0.01	0.02-0.03
▲Oxazylum	Не призначають		0.0015	0.0015	0.0025	0.0025	0.003	0.003	0.004	0.004	0.006	0.006	0.0075-0.01	0.0075-0.01
*Oxytetracyclini dihydraz	0.025 на 1 кг ваги дитини на добу						0.15	0.3	0.2	0.4	0.25	0.5	0.3	0.6
*Papaverini hydrochloridum	Не призначають		0.005	0.01	0.01	0.02	0.015	0.03	0.02	0.04	0.03	0.06	0.05-0.06	0.15-0.2
*Phenobarbitalum	0.005	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.03	0.06	0.04	0.08	0.05	0.1	0.075	0.15
*Phenoxymethylpenicillinum	0.015 на 1 кг ваги дитини на добу						0.1	0.2	0.125	0.25	0.15	0.3	0.2	0.4
*Phthivazidium	0.04 на 1 кг ваги дитини на добу						0.3	0.6	0.35	0.7	0.4	0.8	0.5-0.75	1.0-1.5

## 5.Н.1. Екстемпоральні лікарські засоби

Лікарський засіб	До 6 місяців		Від 6 місяців до 1 року		2 роки		3-4 роки		5-6 років		7-9 років		10-14 років	
	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД	ВРД	ВДД
▲Plasmocidum	Не призначають				0.005	0.01	0.0075	0.015	0.01	0.02	0.015	0.03	0.02-0.025	0.04-0.05
▲Platyphyllini hydrotartras внутрішньо та підшкірно	0.0004	0.0012	0.0006	0.0025	0.001	0.003	0.0015	0.0045	0.0025	0.0075	0.003	0.009	0.005	0.015
*Prednisolonum	0.001 на 1 кг ваги дитини на добу								-	0.02	-	0.025-0.03	-	0.025-0.04
*Prednisonum	0.001 на 1 кг ваги дитини на добу								-	0.02	-	0.025-0.03	-	0.025-0.04
▲Promedolum	Не призначають				0.005	0.01	0.0075	0.015	0.01	0.02	0.01	0.02	0.015	0.03
▲Promeganum підшкірно	Не призначають				0.003	0.006	0.005	0.01	0.0075	0.015	0.0075	0.015	0.01	0.02
▲Propazinum внутрішньо	Не призначають		0.001	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.005	0.005	0.007	0.007	0.01	0.01
▲Proserinum підшкірно (див. Solutio Proserini 0.05 %)														
*Solutio Adrenalini hydrochloridi 0.1 % підшкірно	0.1 мл	0.3 мл	0.15 мл	0.5 мл	0.2 мл	0.6 мл	0.25 мл	0.75 мл	0.4 мл	1.2 мл	0.5 мл	1.5 мл	0.75 мл	2 мл
*Solutio Iodi spirituosa 5 %	Не призначають								4 крап.	12 крап.	5 крап.	15 крап.	8 крап.	24 крап.
▲Solutio Proserini 0.05 % підшкірно	Не призначають		0.1 мл	0.1 мл	0.2 мл	0.2 мл	0.3 мл	0.3 мл	0.5 мл	0.5 мл	0.6 мл	0.6 мл	0.75 мл	0.75 мл
▲Solutio Strophanthini K 0.005 % внутрішньовенно	0.05 мл	0.05 мл	0.05 мл	0.05 мл	0.1 мл	0.1 мл	0.15 мл	0.15 мл	0.2 мл	0.2 мл	0.25 мл	0.25 мл	0.25-0.5 мл	0.5 мл
*Streptocidum	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
*Streptomycini sulfas внутрішньом'язово	0.02 на 1 кг ваги дитини на добу						0.15	0.3	0.175	0.35	0.2	0.4	0.25	0.5
▲Strophanthinum K (див. Solutio Strophanthini K 0.05%)														
▲Strychnini nitras	Не призначають				0.00025	0.0005	0.0003	0.0006	0.0005	0.001	0.0006-0.00075	0.0012-0.0015	0.00075-0.001	0.0015-0.002
*Sulfacylum-natrium	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
*Sulfadimezinum	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
*Sulginum	0.2 на 1 кг ваги дитини на добу						0.35	2.0	0.4	2.5	0.5	3.0	0.5	3.0
*Tetracyclinum	0.025 на 1 кг ваги дитини на добу						0.15	0.3	0.2	0.4	0.25	0.5	0.3	0.6
*Theophyllinum	Не призначають				0.04	0.12	0.05	0.15	0.06	0.2	0.08	0.25	0.1	0.3
*Thymolum	Не призначають				0.05	0.2	0.1	0.4	0.15	0.6	0.25	1.0	0.3	1.2
*Thyreoidinum	0.01	0.03	0.02	0.06	0.03	0.09	0.05	0.15	0.075	0.25	0.1	0.3	0.15	0.45
*Tinctura Belladonnae	1 крап.	3 крап.	1 крап.	3 крап.	2 крап.	6 крап.	3 крап.	9 крап.	3 крап.	9 крап.	4 крап.	12 крап.	4-6 крап.	12-18 крап.
*Tinctura Strychni	Не призначають				1 крап.	2 крап.	2 крап.	4 крап.	3 крап.	6 крап.	4 крап.	8 крап.	5-6 крап.	10-12 крап.
*Vikasolum	0.002-0.005	0.006-0.015	0.002-0.005	0.006-0.015	0.006	0.018	0.008	0.025	0.01	0.03	0.01	0.03	0.015	0.045

Примітка:

1. ▲ — позначено отруйну речовину та лікарський засіб, що її містить; \* — позначено сильнодіючий лікарський засіб (згідно Вимогам до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005 р. № 391). — 2-е вид. — Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005. — 98 с.)).

2. Якщо у графі зазначено три дози, то перша стосується дітей молодшого, а друга — старшого віку.

## **5.N.2. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ТА БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ<sup>1</sup>**

### **1. ВСТУП**

### **2. ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ**

### **3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

- 3.1. Методи дослідження еквівалентності
- 3.2. Критерії вибору методу дослідження еквівалентності

### **4. ВИПАДКИ, ЩО НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ**

### **5. ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VIVO***

- 5.1. Загальні положення
- 5.2. Дизайн дослідження
  - 5.2.1. Вивчення досліджень із багаторазовим введенням
  - 5.2.2. Кількість досліджуваних суб'єктів
  - 5.2.3. Період «відмивання»
  - 5.2.4. Графік відбору матеріалу
  - 5.2.5. Вивчення препаратів із тривалим періодом елімінації продуктів напіввиведення
- 5.3. Суб'єкти досліджень
  - 5.3.1. Вибір суб'єктів дослідження
  - 5.3.2. Стандартизація дослідження
  - 5.3.3. Включення хворих у дослідження
  - 5.3.4. Генетичне фенотипування
- 5.4. Досліджувані параметри
  - 5.4.1. Дослідження метаболітів
  - 5.4.2. Вимірювання індивідуального енантіомера
- 5.5. Хімічний аналіз
- 5.6. Досліджувані препарати
  - 5.6.1. Досліджуваний генеричний препарат
  - 5.6.2. Вибір препарату порівняння
  - 5.6.3. Вибір дози
- 5.7. Аналіз даних

- 5.7.1. Межі прийнятності
- 5.7.2. Оцінювання фармакокінетичних показників
- 5.7.3. Статистичний аналіз
- 5.7.4. Аналіз відхилень від плану досліджень
- 5.7.5. Зауваження щодо індивідуальної та популяційної біоеквівалентності

### 5.8. Звіт про результати

### 5.9. Супербіодоступність

### 5.10. Вивчення лікарських засобів із модифікованим вивільненням

### **6. ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VITRO***

- 6.1. Біофармацевтична система класифікації
- 6.2. Умови застосування та процедура проведення порівняльних досліджень *in vitro*
  - 6.2.1. Вивчення розчинності діючої речовини
  - 6.2.2. Вивчення ступеня проникнення діючої речовини
  - 6.2.3. Вивчення розчинення лікарського засобу
- 6.3. Особливості проведення порівняльних досліджень *in vitro* залежно від класу діючої речовини
- 6.4. Процедура проведення порівняльних досліджень для підтвердження еквівалентності пропорційно подібних за складом лікарських засобів
- 6.5. Звіт щодо проведених порівняльних досліджень

### **7. КОРЕЛЯЦІЯ *IN VIVO*-*IN VITRO***

### **8. ЛІТЕРАТУРА**

#### **1. ВСТУП**

Принциповою перевагою генеричних лікарських засобів є доступність за ціною, але ця перевага реалізується виключно у разі доведення їх еквівалентності інноваційним препаратам, тобто генеричні лікарські засоби мають відповідати тим самим стандартам якості, ефективності та безпечності, що й інноваційний лікарський засіб, при цьому додатково має надаватися переконливе підтвердження того, що вони взаємозамінні з ним у клінічній практиці. Поняття взаємозамінності охоплює не лише застосування аналогічної лікарської форми, але й аналогічну інструкцію для медичного застосування, а в деяких випадках

<sup>1</sup> Викладені у статті принципи доведення еквівалентності базуються на розробленому ВООЗ документі (Regulatory guidance on interchangeability for multisource (generic) pharmaceutical products // WHO Technical Report Series 937. - WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006) і укладеному на його основі «Порядку направлення на додаткові випробування лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів», затвердженому Наказом МОЗ України від 17.04.2007 № 190

і вимоги щодо пакування (упаковки) (якщо вони критичні з точки зору стабільності або терміну придатності). Незважаючи на те, що для деяких груп лікарських засобів, у першу чергу парентеральних, що містять добре розчинні у воді компоненти, взаємозамінність не потребує доведення, для більшості номінально еквівалентних лікарських засобів (включаючи тверді дозовані форми для орального застосування) терапевтична еквівалентність має обґрунтовуватись.

Дану статтю можна використати як настанову для визначення методу доведення еквівалентності генеричних лікарських засобів інноваційним препаратом. Вона призначена для фахівців, зайнятих розробкою генеричних лікарських засобів.

## 2. ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

*Біовейвер* — процедура, за якої проводиться реєстрація генеричного лікарського засобу на основі біофармацевтичної системи класифікації та результатів порівняльних досліджень *in vitro* з використанням тесту «Розчинення».

*Біодоступність* — швидкість і ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбуються (усмоктовуються) із лікарської форми і стають доступними в місці дії.

*Біоеквівалентність*. Два лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їхні біодоступності після введення в одній і тій самій молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності та безпечності будуть по суті однаковими.

*Біофармацевтична система класифікації (БСК)* — наукова система класифікації діючих речовин на основі їх розчинності у водних розчинах та ступеня кишкового проникнення.

*Взаємозамінний лікарський засіб* — лікарський засіб, який терапевтично еквівалентний до референтного препарату і може замінювати референтний препарат у клінічній практиці.

*Вибірка* — частина суб'єктів генеральної сукупності (популяції), що відібрані за певними правилами відбору для участі у випробуванні. У дослідженнях біоеквівалентності — це група здорових добровольців, які відповідають певним критеріям і залучаються до участі у дослідженні.

*Вимоги щодо еквівалентності* — вимоги досліджень *in vivo* та/або *in vitro* для державної реєстрації генеричного лікарського засобу і видачі реєстраційного посвідчення.

*Генеричний лікарський засіб (генерик, багатоджерельний, по суті аналогічний препарат)* — фармацевтично еквівалентний або фармацевтично альтернативний лікарський засіб, який може бути терапевтично еквівалентним або терапевтично не еквівалентним. Генеричні лікарські засоби, що є терапевтично еквівалентними, є взаємозамінними.

ричні лікарські засоби, що є терапевтично еквівалентними, є взаємозамінними.

*Генетичне фенотипування* — фенотипування та/або генотипування суб'єктів, що залучаються до дослідження. *Фенотипування* — діагностичне тестування та висновки щодо особливостей генотипу, які ґрунтуються на клінічному або біохімічному описі (фенотипу) індивідуума. *Генотипування* є ідентифікацією певних генетичних мутацій, що спричиняють специфічний метаболізм лікарських засобів у певного фенотипу. У дослідженнях біоеквівалентності генотипування здійснюється, виходячи з міркувань безпечності досліджуваних препаратів для добровольців.

*Дослідження еквівалентності* — дослідження, яке визначає еквівалентність між генеричним і референтним препаратами при використанні досліджень *in vivo* та/або *in vitro*.

*Дослідження еквівалентності in vitro* — це комплексні дослідження, які базуються на класифікації діючої речовини згідно з БСК та розчиненні препарату, а також включають порівняння профілів розчинення генеричного та референтного препаратів у трьох середовищах зі значеннями рН 1.2, рН 4.5 і рН 6.8.

*Інноваційний лікарський засіб* — лікарський засіб, що був уперше зареєстрований на основі повної документації щодо його якості, безпечності та ефективності (повного реєстраційного дося) і з яким порівнюється за суттю аналогічний лікарський препарат для проходження скороченої процедури реєстрації.

*Межі прийнятності* — межі зони еквівалентності, за яких, у разі еквівалентності двох препаратів, має знаходитися відношення генеральних середніх (тестовий/референтний препарати) для певного фармакокінетичного параметра при 90 % довірчому інтервалі.

*Розмір вибірки* — кількість суб'єктів у вибірці. У разі дослідження біоеквівалентності — це кількість здорових добровольців, які беруть участь у дослідженні.

*Терапевтична еквівалентність* — два лікарські препарати вважаються терапевтично еквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними лікарськими засобами і після введення пацієнтам одним і тим самим шляхом за умов, зазначених у маркуванні, в однаковій молярній дозі їх ефекти щодо безпечності й ефективності за суттю аналогічні. Це можна довести відповідними дослідженнями з біоеквівалентності *in vivo*, наприклад, фармакокінетичними, фармакодинамічними дослідженнями, клінічними або дослідженнями *in vitro*.

*Розчинення in vitro для контролю якості* — процедура тестування розчинення, що визначена в фармакопеях, в основному в одній точці відліку часу в тесті на розчинення для лікарських засобів з традиційним(негайним) вивільненням і в трьох або більше точках відліку часу в тесті на розчинення для препаратів з модифікованим вивільненням.

*Фармацевтична еквівалентність* — лікарські препарати є фармацевтично еквівалентними, якщо вони вво-

дяться тим самим шляхом, містять ту саму кількість тієї самої діючої речовини (тих самих діючих речовин) у тих самих дозованих формах, відповідають вимогам тих самих або порівнюваних стандартів. Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає терапевтичну еквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах та/або у процесі виробництва, або інші коливання можуть призвести до швидшого або повільнішого розчинення та/або до швидшої або повільнішої абсорбції.

*Фармацевтично альтернативні лікарські засоби* — препарати, що містять однакову молярну кількість тієї самої діючої речовини, але відрізняються за лікарською формою (наприклад, таблетки у порівнянні з капсулами) та/або хімічною формою (наприклад, інші солі, інші ефіри). Альтернативні лікарські засоби доставляють ту саму діючу речовину тим самим шляхом введення, але не є фармацевтично еквівалентними. Вони можуть бути або можуть не бути біоеквівалентними або терапевтично еквівалентними референтному препарату.

### 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

#### 3.1. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Для доведення терапевтичної еквівалентності генеричних лікарських засобів референтним препаратам застосовують такі методи:

- порівняльні фармакокінетичні дослідження за участю людини, в яких діюча речовина та/або її метаболіти вимірюються як функція часу у доступній біологічній рідині, а саме крові, плазмі, сироватці або сечі, для отримання фармакокінетичних показників типу  $AUC$  і  $C_{max}$ , що відображають системну дію;
- порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;
- порівняльні клінічні дослідження;
- порівняльні дослідження *in vitro*.

Прийнятність кожного із зазначених методів для доведення еквівалентності двох лікарських засобів залежить від багатьох факторів, що включають характеристики діючої речовини та лікарського засобу. Критерії, згідно яких визначається необхідність проведення досліджень еквівалентності, викладені в наступних розділах.

#### 3.2. КРИТЕРІЙ ВИБОРУ МЕТОДУ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Дослідження еквівалентності *in vivo* проводять у випадку, коли існує ризик того, що можливі відмінності у біодоступності можуть призвести до терапевтичної нееквівалентності лікарського засобу. Наприклад, для:

- а) Оральних препаратів системної дії з традиційним(негайним) вивільненням, якщо до них застосовні один або декілька таких критеріїв:
  - застосування лікарського засобу для невідкладної допомоги;
  - вузький спектр терапевтичної дії (межі ефективності/безпечності), крутий нахил кривої доза-відклик;
  - документально підтверджені проблеми щодо біодоступності або біонееквівалентності, які пов'язані з діючою речовиною або її формами (що не мають відношення до розчинення);
  - дані стосовно того, що на біоеквівалентність може впливати поліморфізм діючої речовини, допоміжні речовини та/або технологічні процеси.
- б) Препаратів системної дії, що не призначені для орального або парентерального застосування (таких, як трансдермальні пластирі, супозиторії, нікотинові жувальні гумки, гелі тестостерону та трансдермальні контрацептиви).
- в) Препаратів системної дії з модифікованим вивільненням.
- г) Препаратів системної дії із фіксованою комбінацією діючих речовин, у яких, як мінімум, для однієї діючої речовини потрібне проведення дослідження *in vivo*.
- д) Препаратів несистемної дії (наприклад, для орального, назального, офтальмологічного, дерматологічного, ректального або вагінального застосування) і без системної абсорбції, що не є розчинами. У такому разі еквівалентність доводять шляхом проведення, наприклад, порівняльних клінічних або фармакодинамічних, дерматофармакокінетичних досліджень та/або досліджень *in vitro*.

Дослідження еквівалентності *in vitro* проводять, коли генеричні препарати для орального застосування знаходяться у твердій дозованій формі та належать до дуже швидко або швидко розчинних (див. розділ «Проведення досліджень *in vitro*»).

### 4. ВИПАДКИ, ЩО НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Еквівалентність генеричних лікарських засобів не потребує подальшого підтвердження шляхом проведення порівняльних досліджень за умов дотримання вимог до виробництва та стандартів якості для лікарських засобів, що:

- а) застосовуються парентерально (наприклад, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово) у вигляді водних розчинів, що містять таку саму діючу речовину і в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, з такими самими або подібними допоміжними речовинами у порівнюваних з референтним препаратом концентраціях;

Деякі допоміжні речовини (наприклад, буфери, консерванти і антиоксиданти) можуть відрізнитись за умови доведення у будь-який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпечність та/або ефективність лікарського засобу;

- б) є фармацевтично еквівалентними і є розчинами для орального застосування (наприклад, сиропи, еліксири та настойки), які містять діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, і містять, в основному, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях. Слід ретельно вивчати допоміжні речовини, про які відомо, що вони впливають на проходження шлунково-кишковим трактом (ШКТ), проникність у ШКТ і, таким чином, на абсорбцію або стабільність діючої речовини у ШКТ;
- в) є фармацевтично еквівалентними і знаходяться у формі порошків для приготування розчинів, і якщо розчин відповідає вищенаведеним вимогам а) або б);
- г) є фармацевтично еквівалентними і є газами;
- д) є фармацевтично еквівалентними і є вушними або очними лікарськими засобами, виготовленими у вигляді водних розчинів, які містять таку (такі) саму (-і) діючу (-і) речовину (-и) в такій самій молярній концентрації (-ях) і, по суті, такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат. Деякі допоміжні речовини (наприклад, консерванти, буфери, речовини, які коригують густину, або згущувачі) можуть відрізнитись за умови доведення у будь-який спосіб, що при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність лікарського засобу;
- е) є фармацевтично еквівалентними і є препаратами місцевої дії, виготовленими у вигляді водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину (-и) у такій самій молярній концентрації (-ях), і по суті такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат;
- ж) є фармацевтично еквівалентними і є водними розчинами у формі інгаляційно-розпилюючих небулайзером препаратів або, назальні спреї, які застосовуються за допомогою практично однакових пристроїв і містять таку саму діючу речовину (-и) у такій самій молярній концентрації (-ях) і по суті такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат. Лікарський засіб може містити інші допоміжні речовини за умови доведення у будь-який спосіб, що при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність лікарського засобу.

Для випадків б), в), д), е) та ж) обов'язково доводять, що допоміжні речовини у фармацевтично еквівалент-

тному препараті є по суті, такі самі і в порівнюваних концентраціях, що і в референтному препараті або, за можливості (наприклад, у випадках д) і ж)), що при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність препарату.

## 5. ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VIVO*

### 5.1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Дослідження біоеквівалентності не є терапевтичними дослідженнями, в яких наявна безпосередня клінічна користь для людини. При підготовці випробування лікарського засобу за участю людини важливо детально обговорити конкретну мету, проблеми та ризики або переваги пропонованого дослідження, а також науково та етично обґрунтувати вибраний дизайн. Випробування за участю людини повинні проводитись у відповідності до належної клінічної практики (GCP)<sup>2</sup>, етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації<sup>3</sup> та діючих нормативних вимог щодо проведення клінічних випробувань.

Підхід, пов'язаний з оцінкою системної біодоступності, не може бути застосований у разі лікарських препаратів, діюча речовина яких не надходить до системного кровотоку. У такому разі, якщо необхідне, може бути оцінена місцева доступність шляхом вимірювань, які кількісно відображають наявність діючої речовини у місці дії, із використанням методів, спеціально обраних для цього поєднання діючої речовини та її локалізації. При цьому, так само, як і в інших випадках, можуть застосовуватись альтернативні методи, такі як дослідження з використанням фармакодинамічних кінцевих точок.

Дослідження біоеквівалентності, по суті, є порівняльним вивченням біодоступності, призначеним для визначення еквівалентності досліджуваного і референтного препаратів. Інформація щодо методів виробництва та аналізу якості серії препарату, що використовується в дослідженнях, має підтвердити, що досліджуваний препарат відповідає стандартам якості.

Дослідження з біоеквівалентності має проводитись відповідно до протоколу, погодженого і підписаного дослідником і заявником (спонсором). У протоколі мають бути зазначені: мета дослідження; процедури, які будуть використовуватись; причини проведення випробування за участю людини; природа та ступінь будь-яких відомих ризиків; оцінка методики; критерії прийнятності біоеквівалентності; групи, з яких пропонується відбирати суб'єктів дослідження та засоби гарантії того, що вони у достатній мірі поінформовані до отримання від них згоди на участь у дослідженні.

<sup>2</sup> Настанова з клінічних досліджень. 42-7.0: 2005. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Затв. наказом МОЗ України № 373 від 22.07.2005. – Київ: Міністерство охорони здоров'я. 2005. – 41 с.

<sup>3</sup> Хельсінська Декларация Всемирной медицинской Ассоциации, рекомендации для врачей, проводящих биомедицинские исследования с участием человека в качестве объекта исследования // Клинические испытания лекарств/ Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд. – Киев: Морион, 2006. – С. 318-321.

Дослідник(и), які будуть проводити дослідження біоеквівалентності, повинні мати відповідний досвід, кваліфікацію і компетенцію щодо проведення досліджень. Необхідно зазначити особливості й обов'язки персоналу, який відповідає за проведення досліджень і безпеку суб'єктів, які будуть залучатися до участі у дослідженні. Матеріально-технічне забезпечення та приміщення клінічної бази мають відповідати вимогам щодо безпечного та ефективного проведення дослідження. Дослідник має гарантувати, що дослідження будуть проводитись відповідно до протоколу, що одержав наукову та етичну оцінку згідно нормативних вимог щодо проведення клінічних випробувань в Україні. Будь-які зміни до протоколу мають погоджуватись дослідником та заявником (спонсором).

Методологія досліджень біоеквівалентності може бути використана для оцінки відмінностей фармакокінетичних параметрів при фармакокінетичних дослідженнях, таких як вивчення взаємодій «ліки — ліки» або «ліки — їжа», або для оцінки відмінностей у підгрупах популяції. У такому разі необхідно дотримуватись відповідних рекомендацій і певним чином регулювати відбір суб'єктів дослідження, дизайн дослідження та метод статистичного аналізу.

## 5.2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження має бути сплановане таким чином, щоб можна було відрізнити ефект, зумовлений препаратом, від інших ефектів. Дизайном такого дослідження може бути перехресний дизайн, що включає два періоди та дві послідовності прийому досліджуваних препаратів. Кожен суб'єкт одержує досліджуваний препарат і препарат порівняння. Розподіл суб'єктів за послідовністю одержання досліджуваного препарату і препарату порівняння здійснюється за допомогою методу простої рандомізації.

Однак, за певних обставин та за умови, що дизайн дослідження та відповідний йому статистичний аналіз науково обґрунтовані, як альтернатива можуть бути розглянуті інші дизайни, такі як паралельний дизайн для речовин із дуже тривалим періодом напіввиведення, а також дослідження з повтореннями для речовин, дія яких є дуже варіабельною.

Як правило, достатньо проведення досліджень з одноразовим введенням препарату, але є випадки, коли потрібно застосовувати дослідження з багаторазовим введенням із метою досягнення стаціонарного стану, наприклад, у тому разі, коли фармакокінетика препарату залежить від дози або часу, або для деяких препаратів із модифікованим вивільненням (як додаткове дослідження до дослідження з одноразовим введенням препарату). Крім того, можливе застосування досліджень із багаторазовим введенням якщо, наприклад:

— існують проблеми з чутливістю методу вимірювання, які перешкоджають вимірювати з потрібною точністю концентрації у плазмі крові після одноразового введення дози;

— внутрішньосуб'єктна варіабельність концентрації в плазмі крові або поширення в організмі перешкоджають можливості доведення біоеквівалентності у дослідженні з одноразовим введенням дози, і ця варіабельність зменшується при проведенні дослідження з досягненням стаціонарного стану.

При проведенні досліджень, що передбачають досягнення стаціонарного стану схема введення має відповідати звичайним рекомендаціям щодо дозування препарату.

### 5.2.1. Вивчення досліджень із багаторазовим введенням

За певних обставин дослідження з багаторазовим введенням можуть вважатися прийнятними. Дослідження з багаторазовим введенням пацієнтам найбільш прийнятне, коли досліджуваний лікарський засіб, вважається сильнодіючим і/або дуже токсичним для введення здоровим добровольцям, навіть при одноразовому застосуванні. У цьому разі перехресне дослідження з багаторазовим введенням пацієнтам може проводитись без переривання терапії. Оцінка таких досліджень може базуватись на фармакокінетичних або фармакодинамічних результатах, хоча ймовірніше, що застосування фармакодинамічних результатів вимагатиме більшої кількості пацієнтів, ніж за умов застосування фармакокінетичних результатів.

Режим дозування, що застосовується в дослідженнях з багаторазовим введенням, має відповідати звичайним рекомендаціям із дозування.

Інші ситуації, при яких дослідження з багаторазовим введенням може бути прийнятним, такі:

- препарат, що має нелінійну кінетику при стійкому стані (наприклад, насичуваний метаболізм, активна секреція);
- випадки, коли аналіз чутливості дуже низький для адекватної характеристики фармакокінетичного профілю після одноразового введення;
- лікарські форми пролонгованої дії з тенденцією до акумуляції (як доповнення до дослідження з одноразовим введенням).

У дослідженнях за умов стійкого стану вимивання останньої дози попереднього лікування може перекриватись з встановленням стійкого стану другого лікування за умови, що період встановлення стійкого стану достатньо довгий (шонайменше у три рази довший за кінцевий період напіврозпаду). Для документування початку стійкого стану має проводитись застосування відповідного дозування і відбір зразків.

### 5.2.2. Кількість досліджуваних суб'єктів

Кількість суб'єктів, яких треба залучити при проведенні дослідження біоеквівалентності з використанням перехресного дизайну, має бути оцінена з урахуванням меж біоеквівалентності. Ймовірність, що дослідження з залученням певної кількості суб'єктів буде задовольняти стандартам біоеквівалентності буде залежати від:



- очікуваної різниці середніх значень між досліджуваним препаратом і препаратом порівняння для двох основних показників —  $AUC_i$  і  $C_{max}$ ;
- прогнозованого коефіцієнта внутрішньособ'єктної варіації ( $CV$ ) для обох цих показників ( $AUC_i$  і  $C_{max}$ ).

Мінімальна кількість суб'єктів, які мають брати участь у дослідженнях біоеквівалентності, становить 12 людей. Однак у багатьох випадках потрібна більша кількість добровольців. Необхідна кількість суб'єктів має бути обґрунтована у протоколі дослідження.

Оптимальна кількість необхідних суб'єктів дослідження визначається:

- дисперсією похибки, пов'язаною з основним досліджуваним параметром, яка оцінюється в результаті пілотного дослідження або за результатами попередніх досліджень, або береться з літературних джерел;
- потрібним рівнем значущості (граничною ймовірністю похибки першого роду);
- очікуваним відхиленням середніх значень досліджуваного препарату від референтного препарату, біоеквівалентність яких має бути доведена;
- необхідною статистичною потужністю дослідження.

Вимоги щодо додержання певних клінічних та аналітичних стандартів також можуть вплинути на кількість досліджуваних, яких планується залучити до дослідження.

Таким чином, при плануванні дослідження біоеквівалентності слід завчасно прийняти рішення щодо того, якою буде очікувана варіабельність (або середній квадрат похибки з таблиці дисперсійного аналізу) і наскільки великими будуть відмінності між двома препаратами. У разі оптимістичної оцінки цієї варіабельності, розмір вибірки буде замалим і, відповідно, статистична потужність недостатньою для досягнення поставленої мети. Тоді автоматичним результатом такого дослідження буде невелика нееквівалентність, тому що неможливо відхилити нульову гіпотезу про відсутність еквівалентності через недостатню статистичну потужність цього дослідження. Якщо діяти за песимістичним сценарієм, то треба припустити, що буде як велика варіабельність, але разом з нею очікувані відмінності між препаратами. Це може призвести до надмірного збільшення потужності дослідження, яке тепер буде належним для перевірки еквівалентності, але в результаті може виявити статистично істотні відмінності між препаратами. Однак ці відмінності є завжди меншими, ніж межі еквівалентності і тому не мають терапевтичного значення.

Розрахунок розміру вибірки. Згідно [1], потрібний для досягнення статистичної потужності дослідження, рівній  $(1-\beta) \times 100\%$ , розмір вибірки, може бути оцінений за допомогою виразу:

$$n \geq \frac{(t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta/2, 2n-2})^2 \sigma_{1,1}^2}{2(\delta - |\epsilon|)^2} \quad (1)$$

де:

- $\beta$  — ймовірність похибки другого роду, що безпосередньо впливає на статистичну потужність дослідження, що дорівнює  $1-b$ ;
- $\sigma_{1,1}$  — внутрішньособ'єктна варіація, що береться з результатів пілотних досліджень або з літературних джерел;
- $\delta$  — величина напівширини зони еквівалентності, що зазвичай дорівнює  $\ln(1.25) = 0.223$  (згідно з чинними стандартами: 80 %—125 %);
- $\alpha$  — ймовірність похибки першого роду;

Таблиця 1

*Розміри вибірок для оцінки біоеквівалентності при  
двохперіодному перехресному дизайні*

$\sigma_{1,1}$	Статистична потужність дослідження 80 %				Статистична потужність дослідження 90 %			
	$\epsilon = 0\%$	$\epsilon = 5\%$	$\epsilon = 10\%$	$\epsilon = 15\%$	$\epsilon = 0\%$	$\epsilon = 5\%$	$\epsilon = 10\%$	$\epsilon = 15\%$
0.10	3	3	4	9	3	4	5	12
0.12	3	4	6	13	3	4	7	16
0.14	3	4	7	17	4	5	9	21
0.16	4	5	9	22	4	6	11	27
0.18	4	6	11	27	5	7	13	34
0.20	5	7	13	33	6	9	16	42
0.22	6	8	15	40	7	10	19	51
0.24	6	10	18	48	8	12	22	60
0.26	7	11	20	56	9	14	26	70
0.28	8	13	24	64	10	16	29	81
0.30	9	14	27	74	11	18	34	93
0.32	10	16	30	84	13	20	38	105
0.34	11	18	34	94	14	22	43	119
0.36	13	20	38	105	16	25	48	133
0.38	14	22	42	117	17	28	53	148
0.40	15	24	47	130	19	30	59	164

$\epsilon$  — величина відмінностей між досліджуваним препаратом і препаратом порівняння, що виявляється.

Якщо передбачається, що розмір вибірки буде достатньо великим, вираз (1) може бути спрощений до вигляду:

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta/2})^2 \sigma_{1,1}^2}{2(\delta - |\epsilon|)^2} \quad (2)$$

Вище наведені формули є апроксимаційними. Тому на практиці часто користуються таблицями. У Табл. 1 наведені розміри вибірок, необхідні для досягнення статистичних потужностей досліджень, що дорівнює рівних 80 % або 90 % при 5 % рівні значущості з різними комбінаціями  $\epsilon$  і  $\delta$  для перехресного двохперіодного дизайну.

### 5.2.3. Період «відмивання»

Послідовне введення препарату має бути розділене достатнім періодом «відмивання». Період «відмивання» між дозами досліджуваних препаратів має бути тривалим і достатнім для виведення з організму майже усієї раніше введеної дози. Цей період має бути однаковим для всіх суб'єктів і щонайменше у п'ять разів більшим за кінцевий період напіввиведення активної речовини. Необхідно розглянути питання продовження цього періоду, якщо виробляються активні метаболіти з більш тривалим періодом напіввиведення і за деяких інших обставин. Наприклад, якщо швидкість елімінації препарату має високу варіабельність між суб'єктами, період відмивання може бути довшим, щоб припустити більш повільну елімінацію у суб'єктів із більш низькою швидкістю елімінації.

При дослідженнях у стаціонарному стані період відмивання останньої дози попереднього періоду може накладатися на період встановлення стаціонарного стану у другому періоді за умови, що цей період (встановлення стаціонарного стану) досить тривалий (не менше трьох періодів напіввиведення).

### 5.2.4. Графік відбору зразків проб крові

Для забезпечення адекватної оцінки  $C_{max}$  та для того, щоб крива «концентрація-час» була досить довгою для достовірної оцінки ступеня абсорбції, має бути запланований належний графік відбору проб крові. Це, як правило, досягається, якщо площа під кривою ( $AUC$ ), обчислена за даними експерименту, становить принаймні 80 % від  $AUC$ , екстрапольованої до нескінченності. Якщо необхідна вірогідна оцінка періоду напіввиведення, то графік слід одержувати при відборі не менше трьох-чотирьох проб під час лог-лінійної фази елімінації.

Зразки крові необхідно відбирати із частотою, достатньою для оцінки  $C_{max}$ ,  $AUC$  та інших параметрів. Час відбору зразків має включати відбір перед введенням дози препарату, у крайньому разі, 1-2 відбори до  $C_{max}$ , 2 відбори при  $C_{max}$  і 3-4 відбори під час фази елімінації.

Тобто, у крайньому разі, необхідно відібрати сім зразків крові для оцінки необхідних фармакокінетичних параметрів. Для більшості лікарських засобів кількість зразків, що необхідно відібрати, має бути більшою для компенсації відмінностей у швидкості абсорбції та елімінації між суб'єктами. Це дозволяє більш точно визначити максимальну концентрацію активної речовини у крові ( $C_{max}$ ) і швидкість кінцевої елімінації, що постійна у всіх суб'єктів. В основному, відбір зразків має бути достатньо тривалим для гарантії, що 80 %  $AUC$  від 0 до  $\infty$  може збільшуватись, але не обов'язково проводити відбір довше 72 годин. Точна тривалість відбору зразків залежить від природи активної речовини.

Зразки крові необхідно обробляти і зберігати в умовах, які, як доведено, не викликають розпадання продуктів аналізу. Це можна довести шляхом аналізу дубліката зразка контролю якості в аналітичний період. Зразки контролю якості необхідно підготувати з рідин, що несуть інформацію (наприклад, плазма), включаючи концентрації мінімально на низькому, середньому і високому сегментах діапазону значень. Зразки контролю якості мають зберігатися зі зразками дослідження й аналізуватися з кожним набором зразків дослідження при кожній аналітичній серії дослідів. Методологія відбору зразків має зазначатися у протоколі дослідження.

Якщо відомі відмінності між ранковим і вечірнім або нічним введенням (наприклад, якщо відомо, що добовий ритм впливає на біодоступність), для проведення дослідження біодоступності в умовах стаціонарного стану відбір проб слід здійснювати протягом повного циклу, що становить 24 години.

Для лікарських засобів із тривалим періодом напіввиведення відносна біодоступність може бути адекватно оцінена за допомогою обмеженої  $AUC$ , якщо обґрунтована тривалість періоду відбору зразків. У цьому разі період відбору зразків має бути достатнім, щоб забезпечити можливість порівняння процесу абсорбції.

### 5.2.5. Вивчення препаратів із тривалим періодом елімінації продуктів напіввиведення

Перехресне фармакокінетичне дослідження з біоеквівалентності з одноразовим введенням препарату для перорального застосування з тривалим періодом елімінації продуктів напіввиведення може проводитися за умови використання адекватного періоду відмивання між лікуваннями. Інтервали між дослідженнями, мають бути достатньо тривалими, щоб пройшла елімінація з організму по суті всієї попередньої дози. В ідеалі, інтервал має становити не менше п'яти періодів кінцевої елімінації продуктів напіввиведення активної сполуки або метаболіту, якщо останній досліджується. Зазвичай, інтервал між дослідженнями, не має перевищувати 3-4 тижні. Якщо проведення перехресного дослідження проблематичне, фармакокінетичне дослідження біоеквівалентності з паралельним дизайном може бути більш прийнятним.

Для перехресних досліджень і досліджень із паралельним дизайном час відбору зразків має бути адекватним для гарантії завершення транзиту лікарського засобу по шлунково-кишковому тракту (ШКТ) (приблизно 2-3 доби) і абсорбції діючої речовини. Необхідно провести відбір зразків крові протягом 72 годин після введення, якщо не будуть обгрунтовані коротші періоди. Кількість суб'єктів необхідно виводити із статистичних розрахунків, але зазвичай, при дизайні паралельного дослідження потрібна більша кількість суб'єктів, ніж при дослідженні з перехресним дизайном.

### **5.3. СУБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

#### **5.3.1. Вибір суб'єктів досліджень**

Групу суб'єктів для досліджень біоеквівалентності необхідно вибирати так, щоб звести до мінімуму їх варіабельність і забезпечити можливість виявлення відмінностей між лікарськими препаратами. Тому такі дослідження, як правило, слід проводити на здорових добровольцях. Кількість суб'єктів, залучених до дослідження, має завжди обгрунтовуватися розрахунком об'єму вибірки, наведеним у протоколі дослідження. Критерії включення/виключення мають бути чітко зазначені у протоколі. Через те, що заміна суб'єктів під час дослідження може ускладнити статистичну модель та аналіз, не слід замінювати пацієнтів, які вибули. У звіті про проведене дослідження необхідно зазначати причини вибування досліджуваних (наприклад, побічні реакції або особисті мотиви).

Якщо у протоколі передбачена заміна вибулих добровольців під час дослідження або додаткового їх включення, слід залучати до досліджень більше добровольців, ніж потрібно при розрахунку об'єму вибірки. Ці суб'єкти визначаються як додаткові. У протоколі необхідно зазначити, чи будуть вибрані з додаткових суб'єкти оцінюватись, якщо це не потрібно для статистичного аналізу.

Суб'єкти дослідження можуть бути будь-якої статі; однак у кожному конкретному випадку слід враховувати ризик для жінок дітородного віку. Дослідники мають гарантувати, що жінки-добровольці не вагітні та відсутня ймовірність завагітніти їм під час дослідження. Підтвердження відсутності вагітності слід одержати за допомогою тесту сечі перед введенням першої й останньої доз досліджуваних препаратів. Як правило, вік суб'єктів дослідження має становити від 18 до 55 років, а маса тіла має бути у нормальному діапазоні відповідно до прийнятих нормальних значень для індексу маси тіла (Body Mass Index). Слід провести скринінг щодо придатності суб'єктів за даними клінічних лабораторних тестів, ретельної перевірки історій хвороби та всебічного медичного обстеження. Залежно від терапевтичного класу, до якого належить досліджуваний лікарський засіб, і його профілю безпеки може знадобитися проведення спеціальних медичних досліджень до, під час і після завершення дослідження (наприклад, електрокардіограма тощо).

Бажано, щоб суб'єкти дослідження не палили і не мали алкогольної залежності або залежності від інших препаратів. Якщо в дослідження включені суб'єкти, які палять помірно (менше 10 сигарет на добу), їх слід відповідним чином ідентифікувати та обговорити можливі наслідки для результатів дослідження.

Необхідно оцінити здатність добровольця розуміти та дотримуватися протоколу дослідження. Слід виключити з дослідження суб'єктів, які приймають або раніше приймали лікування від будь-яких шлунково-кишкових захворювань, судом, депресії, порушення роботи печінки та у яких існує ризик рецидиву під час дослідження. Якщо мета дослідження біоеквівалентності торкається конкретних питань (наприклад, біоеквівалентність у певній популяції), критерії відбору мають бути відповідними.

Під час дослідження необхідно проводити спостереження за здоровими добровольцями для того, щоб виявляти початок побічних ефектів або інтеркурентне захворювання та застосовувати відповідні заходи щодо їх безпеки. Необхідно вести облік частоти, тяжкості та тривалості будь-яких побічних ефектів, що спостерігаються під час дослідження. Дослідник має обгрунтувати ймовірність того, що побічний ефект зумовлено досліджуваним лікарським засобом.

#### **5.3.2. Стандартизація дослідження**

Необхідно стандартизувати умови дослідження, щоб звести до мінімуму варіабельність усіх пов'язаних з випробуванням факторів за винятком тих, що зумовлені випробовуваними препаратами. Таким чином, рекомендується стандартизувати режим харчування, вживання рідини та фізичну активність. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не вживали їжі принаймні протягом ночі перед введенням препаратів. Необхідно зазначити час доби для прийому їжі; об'єм споживаної рідини (не менше 150 мл) має бути постійним, оскільки її споживання може значно впливати на проходження через шлунок лікарських форм для перорального застосування. На період відбору зразків усі види харчових продуктів і рідини, що вживаються після введення препарату, також мають бути стандартизовані щодо їх складу та часу вживання. Суб'єкти дослідження не повинні вживати інші лікарські засоби протягом відповідного періоду до дослідження і у ході дослідження; вони мають утримуватися від їжі та напоїв, що можуть впливати на функцію кровообігу, шлунково-кишкову діяльність, функцію печінки або нирок (наприклад, алкогольні напої або напої, що містять ксантин, або деякі фруктові соки). Оскільки біодоступність активної частини діючої речовини з лікарської форми може залежати від часу проходження через травний тракт та від регіонального кровотоку, може виявитись необхідним стандартизувати положення тіла та фізичну активність досліджуваних.

Препарати звичайно застосовують після нічного голодування або, у крайньому разі, протягом 10 годин. У період до прийому препарату досліджувані мають необмежений доступ до води. Вранці у день досліджен-

ня воду вживати забороняється протягом години до прийому препарату. Дозу препарату необхідно вживати зі стандартною кількістю води (звичайно від 150 мл до 250 мл). Через дві години після прийому препарату знову дозволяється вживати воду без обмежень. Стандартне харчування звичайно надається через чотири години після прийому препарату. Харчування має бути стандартизованим, а склад продуктів зазначатися у протоколи дослідження та у звіті.

Деякі лікарські засоби іноді вживають під час їжі для зниження їх побічного ефекту на шлунково-кишковий тракт. У деяких випадках одночасне вживання з їжею підвищує біодоступність препаратів для перорального застосування. Якщо в листку-вкладишу зазначено, що лікарський засіб має вживатися під час їжі, потрібно проводити дослідження з прийомом їжі для оцінки біоеквівалентності. Дослідження за умовами прийому їжі також необхідно проводити при вивченні біоеквівалентності складів з модифікованим вивільненням. У такому разі метою є вибір харчування, яке викликає стійкість генеричного препарату до впливу їжі. При відборі харчування для дослідження слід враховувати місцеві звичаї та раціон харчування. Препарат необхідно застосовувати відповідно до протоколу і протягом 30 хвилин після прийому їжі.

### 5.3.3. Включення хворих у дослідження

Якщо відомо, що досліджувана діюча речовина має побічні ефекти, а фармакологічна дія або ризик вважаються неприйнятними для здорових добровольців, може бути необхідним використання замість них хворих, при дотриманні відповідних застережних заходів і під наглядом. У цьому разі заявник має обґрунтувати такий вибір.

### 5.3.4. Генетичне фенотипування

Необхідно взяти до уваги фенотипування та/або генотипування суб'єктів для пошукових досліджень біодоступності та всіх досліджень, дизайн яких передбачає паралельні групи. Фенотипування суб'єктів може розглядатися для дослідження лікарських засобів, які демонструють метаболізм, пов'язаний із фенотипом, і в якому необхідно використовувати дизайн паралельних груп, тому що це дає можливість рівномірно розподілити швидкі та повільні метаболізатори у двох групах суб'єктів.

Це враховують також при перехресних дослідженнях (наприклад, біоеквівалентність, пропорційність дозування, вивчення взаємодії з їжею тощо) із міркувань безпеки або фармакокінетики. Якщо відомо, що для лікарської речовини характерна значна залежність від генетичного поліморфізму, дослідження можуть бути проведені у групах суб'єктів з відомим фенотипом або генотипом. Фенотипування може також бути важливим і з причин безпеки для визначення часу відбору зразків і періодів відмивання в дослідженнях з перехресним дизайном.

## 5.4. ДОСЛІДЖУВАНІ ПАРАМЕТРИ

У більшості випадків оцінка біодоступності та біоеквівалентності ґрунтується на визначенні концентрації активної речовини. Однак, у деяких випадках замість концентрації активної речовини може бути потрібним визначення концентрації активного або неактивного метаболітів. До таких випадків належать ситуації, за яких для визначення ступеня проникнення лікарського засобу може бути корисним визначення концентрації метаболіту, наприклад, якщо концентрація активної речовини дуже низька для того, щоб її можна було точно виміряти в біологічному субстраті (наприклад, суттєві труднощі з аналітичним методом, препарат нестабільний у біологічному субстраті або період напіввиведення вихідної сполуки занадто короткий), що зумовлює значну варіабельність.

Встановлення біоеквівалентності, що базується на визначенні концентрації метаболітів, у кожному випадку має бути обґрунтоване з урахуванням того, що мета дослідження біоеквівалентності — порівняння характеристик *in vivo* досліджуваного та референтного препаратів. Зокрема, якщо метаболіти роблять значний внесок у загальну активність діючої речовини, а фармакокінетична система є нелінійною, слід визначити концентрації у крові (плазмі, сироватці) як вихідної лікарської речовини, так і активного метаболіту, й оцінювати їх окремо.

При дослідженнях біодоступності для оцінки ступеня та швидкості абсорбції звичайно використовують криві залежності концентрації у крові (плазмі, сироватці) від часу і площу під такими кривими. При дослідженні препаратів, що виділяються переважно нирками, при визначенні ступеня проникнення лікарського засобу може бути корисним отримання даних за екскрецією речовин із сечею. Однак, використання цих даних для оцінки швидкості абсорбції необхідно обґрунтувати. Точки або періоди відбору зразків слід вибирати таким чином, щоб можна було адекватно встановити профіль «час — концентрація», що, у свою чергу, дозволить розрахувати відповідні параметри.

На основі первинних результатів розраховують необхідні параметри біодоступності, а саме:  $AUC_0$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $Ae_1$ ,  $Ae_{\infty}$  (залежно від ситуації) або будь-які інші науково обґрунтовані параметри. Слід зазначити метод розрахунку значень  $AUC$ . Для одержання додаткової інформації можна розрахувати  $t_{1/2}$  і  $MRT$ . При проведенні досліджень у стаціонарному стані необхідно подати  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  і флуктуацію стаціонарної концентрації препарату у крові. При дослідженнях біоеквівалентності  $AUC_{\infty}$  найвірогідніше відображає ступінь абсорбції.

Не рекомендується використання розрахунків, що ґрунтуються винятково на компартментних (багатокамерних) моделях.

Специфічність, прецизійність і відтворюваність методів (2.2.N.2. *Валідація аналітичних методик і випро-*

бувань) мають бути достатніми. Необхідно взяти до уваги нелінійний характер взаємозв'язку «доза — відгук»; при аналізі даних слід обґрунтувати коригування базової лінії.

У дослідженнях біоеквівалентності форма кривої і площа під кривою (концентрація у плазмі — час) найчастіше використовуються для оцінки швидкості ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) і ступеня ( $AUC$ ) абсорбції. Точки або періоди відбору зразків слід брати такими, щоб профіль (концентрація — час) був адекватно встановлений для обчислення відповідних параметрів.

Для дослідження з одноразовим введенням необхідно визначити або обчислити такі параметри:

—  $AUC_t$  — область під кривою (концентрація у плазмі/сироватці/крові — час) від часу нуль до часу  $t$ , де  $t$  — час відбору останнього зразка з достовірно визначеною концентрацією активної речовини при дослідженні окремого складу. Необхідно зазначити метод обчислення значень  $AUC$ . В основному,  $AUC$  слід обчислювати при застосуванні лінійного/логарифмічного методу обчислення інтеграла за формулою трапеції. Виключне використання параметрів, що основані на компартментних моделях, не рекомендується.

—  $C_{max}$  — максимальна або пікова концентрація, що спостерігається і демонструє пік дії активної речовини (або метаболіту) у плазмі, сироватці або крові.

$AUC_t$  та  $C_{max}$  вважають найбільш значущими параметрами для оцінки біоеквівалентності.

Додатково рекомендується визначити такі параметри:

—  $AUC_{\infty}$  — область під кривою (концентрація у плазмі/сироватці/крові — час) від часу нуль до часу нескінченності, що демонструє загальну дію, де:

$AUC_{\infty} = AUC_t + C_{кінцева}/\beta$  ( $C_{кінцева}$  — це кінцева вимірювана концентрація препарату,  $\beta$  — кінцева або постійна швидкість елімінації або виведення, обчислювана за відповідним методом);

—  $t_{max}$  — час після прийому препарату, за якого спостерігається  $C_{max}$ ;

Для отримання детальнішої інформації можна обчислювати параметри елімінації:

—  $t_{1/2}$  — період напіввиведення у плазмі (сироватці, крові).

Для дослідження у стаціонарному стані необхідно обчислювати такі параметри:

—  $AUC_{\tau}$  —  $AUC$  за один інтервал між дозами ( $\tau$ ) у стаціонарному стані;

—  $C_{max}$  — максимальна концентрація діючої речовини у крові;

—  $C_{min}$  — концентрація в кінці інтервалу дозування;

— пік мінімальної варіації — різниця між  $C_{max}$  і  $C_{min}$ , у відсотках.

Якщо використовуються зразки сечі, замість  $AUC$  і  $C_{max}$  застосовують показник кумулятивного виділення речовини з сечею ( $Ae$ ) і максимальну швидкість екскреції з сечею.

### 5.4.1. Дослідження метаболітів

У таких випадках може знадобитися вимірювання концентрації метаболітів, а не активної речовини лікарського засобу:

— вимірювання концентрацій терапевтично активного метаболіту прийнятне, якщо досліджувана речовина є пропрепаратом;

— вимірювання концентрації метаболіту може бути доцільнішим, якщо концентрації вихідного лікарського засобу досить низькі для проведення надійних аналітичних вимірювань у крові, плазмі або сироватці протягом достатнього періоду часу або якщо вихідна сполука нестабільна у біологічній рідині.

Слід зазначити, що вимірювання одного аналіту (речовина, яка визначається при дослідженні) активної речовини або метаболіту несе ризик похибки I типу, що має залишатися на рівні 5 %. При вимірюванні активних метаболітів слід визначити період вимивання та час відбору проб крові для адекватної характеристики фармакокінетичного профілю метаболіту.

### 5.4.2. Вимірювання індивідуального енантиомера

Для більшості фармакокінетичних досліджень із біоеквівалентності у даний час застосовують нестереоселективний аналіз. Якщо у енантиомерів дуже відмінні фармакологічні та метаболічні профілі, для їх аналізу можуть використовуватися різні методики, які відрізняють енантиомери оптично активного інгредієнта. Стереоселективний аналіз також доцільніший, якщо систематична доступність різних енантиомерів, як показують дослідження, є нелінійною.

## 5.5. ХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ

Біоаналітичну частину досліджень біоеквівалентності слід проводити відповідно до принципів належної лабораторної практики (GLP).

Щоб отримати достовірні результати, які можуть бути задовільно інтерпретовані, біоаналітичні методи, використовувані для визначення активної частини діючої речовини та/або продукту (продуктів) його біотрансформації у плазмі крові, сироватці, крові або сечі, або будь-якому іншому біоматеріалі, мають бути належним чином охарактеризовані, цілком валідовані та документовані.

Основна мета валідації методу — довести надійність конкретного методу для кількісного визначення концентрації аналізованої речовини (речовин) у даному біоматеріалі. До характеристик біоаналітичного методу, важливих для забезпечення прийнятності його властивостей і вірогідності всіх результатів аналізу, належать: 1) стабільність наявних розчинів і досліджуваної речовини (речовин) у біоматеріалі в умовах обробки і протягом усього періоду зберігання; 2) специфічність; 3) правильність; 4) прецизійність; 5) межа кількісного визначення і 6) функція відклику.

Валідація біоаналітичного методу має складатися з двох окремих фаз: 1) фаза, що передує дослідженню, у ході якої перевіряється відповідність методу кількісного визначення встановленим критеріям прийнятності для шести вищезазначених характеристик; 2) фаза безпосередньо дослідження, у ході якої валідований біоаналітичний метод постійно перевіряють у процесі реального аналізу досліджуваних зразків біоматеріалу з використанням контрольних зразків, щоб підтвердити стабільність, правильність і прецизійність.

Калібрувальну криву будують для кожної досліджуваної речовини в кожній серії аналітичних визначень; її використовують для обчислення концентрації аналізованої речовини у зразках із її невідомим вмістом. Із періодичністю, встановленою з урахуванням загальної кількості зразків, разом з обробленими досліджуваними зразками слід аналізувати ряд окремо підготовлених зразків контролю якості. Спосіб обробки біологічних зразків і поводження з ними необхідно валідувати.

Усі процедури слід виконувати відповідно до попередньо встановлених стандартних операційних процедур (СОП). Необхідно надати й обговорити всі використовувані для валідації біоаналітичного методу процедури та формули. Будь-яка зміна біоаналітичного методу перед аналізом досліджуваних зразків і під час його проведення може вимагати адекватної ревалідації; слід повідомляти про всі зміни й обґрунтовувати масштаб ревалідації.

Відповідно до вимог<sup>4</sup>, що наводяться у реєстраційних досяє на аналогічні по суті лікарські препарати, які містять хіральні діючі речовини, мають бути проведені випробовування з використанням біоаналітичних методів, специфічних по відношенню до енантіомерів. Винятком є випадки, коли: 1) обидва препарати містять той самий стабільний окремий енантіомер; 2) обидва препарати містять рацемат, і обидва енантіомери характеризуються лінійною фармакокінетикою.

Процедури валідації, методологію та критерії прийнятності слід визначати в аналітичному протоколі і/або СОП. Усі дослідження, що використовують для підтримки заяв або для отримання висновків щодо валідації методу, слід навести у звіті. Будь-яка зміна методу дослідження під час аналізу зразків вимагає адекватної повторної валідації. Результати кількісного аналізу діючої (-их) речовини (-н) у зразках біоматеріалу мають надаватися в аналітичному звіті разом із результатами аналізу калібрувальних і зразків контролю якості, повторними аналізами (якщо вони були) і репрезентативною кількістю хроматограм.

## 5.6. ДОСЛІДЖУВАНІ ПРЕПАРАТИ

### 5.6.1. Досліджуваний генеричний препарат

Генеричний лікарський засіб, біоеквівалентність якого досліджується з метою реєстрації, має бути ідентичним до запланованого серійного лікарського засобу. Тому не тільки склад, але й якісні характеристики (включаючи стабільність), а також виробничі характеристики (включаючи обладнання і процес) мають бути такими самими, як і ті, що будуть задіяні у запланованому стандартному серійному виробництві. Досліджувані препарати мають бути вироблені у відповідності до правил GMP. Необхідно зазначити результати контролю серій генеричного препарату, номери серій, терміни придатності генеричного лікарського засобу та препарату порівняння.

Зразки слід відбирати із промислових серій. Якщо це неможливо, використовують пілотні або дрібносерійні серії препаратів за умови, що вони становлять не менше 10 % від запланованого повного обсягу виробничої серії або 100000 одиниць, зважаючи, що більше (якщо не обґрунтоване інше) і виготовлені на такому самому обладнанні, за тих самих процесів, що і заплановані виробничі серії. Якщо обсяги виробництва препарату будуть збільшуватись, це необхідно належним чином обґрунтувати.

Рекомендується, щоб сила дії та характеристики розчинності *in vitro* генеричного лікарського засобу та препарату порівняння були встановлені до проведення дослідження. Вміст активної речовини у препараті порівняння має наближатися до зазначеного на етикетці, бажано, щоб розбіжності між двома препаратами не перевищували  $\pm 5\%$ .

Для заявки на реєстрацію препарату-генерика досліджувані препарати, як правило, порівнюють із відповідною лікарською формою інноваційного лікарського засобу як референтного препарату. Заявнику слід обґрунтувати вибір референтного препарату.

Зразки препарату із промислових серій повного обсягу необхідно порівняти зі зразками випробовуваної серії препарату; вони мають мати подібні профілі розчинення *in vitro* за належних умов випробування на розчинення.

Щоб забезпечити можливість проведення повторних випробувань, якщо цього вимагатимуть уповноважені органи, заявник(спонсор) дослідження повинен зберегти достатню кількість зразків усіх досліджуваних препаратів ще протягом року після закінчення терміну зберігання препарату або протягом двох років після закінчення дослідження, або доти, поки не буде видане реєстраційне свідоцтво (залежно від того, який термін більший).

<sup>4</sup> Настанова з клінічних досліджень. 42-7.1: 2005. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Затв. наказом МОЗ України № 191 від 25.04.2005. – Київ: Міністерство охорони здоров'я, 2005. – 18 с.

Відповідно до вимог Належної виробничої практики<sup>5</sup> референтний і випробовуваний препарати необхідно пакувати персонально для кожного суб'єкта, включеного у дослідження біоеквівалентності. Слід докласти всіх зусиль для того, щоб забезпечити точне відстеження застосування суб'єктами референтного та випробовуваного препаратів, наприклад, шляхом використання етикеток з відривною частиною.

### 5.6.2. Вибір препарату порівняння

Інноваційний лікарський засіб звичайно є найбільш логічним препаратом порівняння для генеричного лікарського засобу, тому що його якість, безпечність і ефективність мають бути добре вивчені та задокументовані у дореєстраційних дослідженнях і схемах після-реєстраційного моніторингу.

Однак для деяких лікарських засобів неможливо визначити інноваційний препарат; і в деяких випадках на ринку не існує ніякого інноваційного препарату. Препарат-генерик не має використовуватись як препарат порівняння, поки існує інноваційний лікарський засіб, тому що це може поступово призвести до менш достовірної схожості запланованих генеричних препаратів і потенційно – до відсутності взаємозамінності з інноваційним препаратом.

Вибір препарату порівняння звичайно здійснюють на національному рівні органи, які регулюють лікарські засоби. Національний орган регулювання лікарських засобів звичайно має такі цілі, що наведено нижче у порядку переваги:

- а) вибір інноваційного препарату, для якого встановлено якість, безпечність і ефективність і якщо цей препарат зареєстрований уповноваженим органом («національно-зареєстрований інноваційний препарат»);
- б) вибір препарату порівняння ВООЗ (який зареєстрований на основі якості, безпечності та ефективності («препарат порівняння ВООЗ»). Первинне місце виробництва зазначене в списку препаратів порівняння ВООЗ, і препарат порівняння має бути придбаним в країні первинного місця виробництва;
- в) вибір інноваційного препарату, що був зареєстрований у країні з належним регламентуванням (ІСН або асоційована країна) на основі якості, безпечності й ефективності (інноваційні препарати ІСН та ін.) і який придбаний на ринку тієї країни;
- г) якщо неможливо визначити інноваційний препарат у контексті пунктів (а) – (в), вибір препарату порівняння має здійснюватись з особливою ретельністю і повністю обґрунтовуватись заявником.

Найбільш важливими критеріями відбору (у порядку переваги) є:

- затвердження препарату в регіонах ІСН і асоційованих країнах;
- попередня оцінка препарату ВООЗ;
- опубліковане у наукових журналах широко документоване клінічне дослідження, що пройшло експертну оцінку;
- тривалий і безпроблемний період постліцензійного контролю («ретельно відібраний препарат порівняння»). Додатково «ретельно відібраний препарат порівняння» має відповідати фармакопейним стандартам якості, якщо такі існують.

Препарат, що був зареєстрований на основі порівняння з референтним препаратом іноземного виробництва, може бути еквівалентним або нееквівалентним вітчизняним препаратам, присутнім на ринку в даний момент.

У контексті зусиль з регіональної гармонізації з метою підвищення доступу до препарату доцільніше визначити регіональний препарат порівняння, для якого встановлені якість, безпечність та ефективність.

Вибір препарату порівняння має обґрунтовуватись заявником. Країна походження препарату порівняння має наводитись у звіті так само, як і номер серії та термін придатності.

### 5.6.3. Вибір дози

У дослідженнях біоеквівалентності мають використовуватись молярно еквівалентні дози генеричного лікарського засобу та препарату порівняння.

Як правило, препарат, що існує на ринку та підлягає випробуванню на біоеквівалентність, має вводиться у разовій дозі. Це звичайно найвище дозування, в якому препарат існує на ринку. Вища доза (тобто більше одиниці дози) може застосовуватись, якщо виникають труднощі з проведенням дослідження. У цьому разі разова доза не має перевищувати максимальну добову дозу за умов схеми прийому.

## 5.7. АНАЛІЗ ДАНИХ

Основне завдання досліджень біоеквівалентності — це кількісне оцінювання відмінностей біодоступності референтного та досліджуваного препаратів і доведення того, що будь-які клінічно істотні відмінності є мало ймовірними. Статистичні процедури мають бути належним чином відображені у протоколі до початку дослідження.

Для визначення фармакокінетичної біоеквівалентності має бути застосований статистичний підхід, що ґрунтується на оцінюванні 90 % довірчого інтервалу різниці логарифмічно перетворених даних (у вихідних одиницях це є відношення середніх значень для препарату-генерика до препарату-порівняння) для досл-

<sup>5</sup> Настанова. 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Затв. наказом МОЗ України № 506 від 14.12.2001. – Київ: Міністерство охорони здоров'я, 2001. – 81 с.

іджуваних фармакокінетичних (ФК) параметрів і перевіркою істотності цієї різниці за допомогою двох однібоічних статистичних критеріїв при рівні значущості 5 %. Для того, щоб прийняти рішення щодо біоеквівалентності двох препаратів, необхідно, щоб різниця середніх значень відповідних ФК-параметрів разом з оціненим довірчим інтервалом знаходились у заданих межах інтервалу біоеквівалентності. Процедура встановлення біоеквівалентності має бути симетричною відносно обох сполук (тобто висновок має бути однаковим незалежно від того, порівнюється генеричний препарат із препаратом порівняння або навпаки). Усі фармакокінетичні параметри, що залежать від концентрації (наприклад,  $AUC$  і  $C_{max}$ ) мають до проведення статистичного аналізу бути логарифмічно перетворені за допомогою десяткового або натурального логарифму. Вибір десяткового або натурального логарифму має бути обґрунтованим, про що необхідно зазначити у звіті дослідження.

Статистичний аналіз логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів, що залежать від концентрації, слід здійснювати за допомогою дисперсійного аналізу (ДА). Звичайно модель ДА є змішаною і включає такі фактори: препарат, період, послідовність прийому - фіксовані, а суб'єкти (їх послідовність) — випадковий.

Для аналізу логарифмічно перетворених показників біоеквівалентності рекомендується застосовувати параметричні методи, що ґрунтуються на теорії нормального розподілу.

Антилогарифми меж 90 % довірчого інтервалу для різниці середніх логарифмічно перетворених параметрів є межами 90 % довірчого інтервалу для відношення середніх геометричних досліджуваного та референтного препаратів.

Якщо необхідно, така сама процедура має бути застосована для аналізу фармакокінетичних параметрів при проведенні дослідження з досягненням стаціонарного стану або при кумулятивному виділенні з сечею.

Для показника  $t_{max}$  має бути наведена описова статистика. Якщо вимагається проведення статистичного аналізу  $t_{max}$ , то він має ґрунтуватися на непараметричних методах і застосовуватися до неперетворених даних. Для точнішої оцінки  $t_{max}$  необхідно запланувати достатню кількість точок відбору зразків в області, наближеній до максимальної концентрації. Для параметрів, що описують фазу елімінації ( $t_{1/2}$ ), необхідно наводити лише описову статистику.

Методи для визначення та обробки можливих викидів (значень, які є значно відмінними від основної маси даних) мають бути зазначені у протоколі дослідження. Необхідно знайти та розглянути медичні або фармакокінетичні пояснення таких спостережень. У зв'язку з тим, що викиди у значеннях можуть свідчити про дефект препарату, не рекомендується усувати викиди у значеннях. У разі аналізу даних із викидами необхідно застосовувати вільні від розподілу (непараметричні) статистичні методи.

Якщо розподіл логарифмічно перетворених даних не узгоджується з нормальним, можна розглянути можливість застосування непараметричних статистичних методів. Обґрунтування наміру використання непараметричних статистичних методів має міститися у протоколі дослідження.

### 5.7.1. Межі прийнятності

**Відношення площ під кривою — ( $AUC$ ).** 90 % довірчий інтервал для цього показника відносно біодоступності має знаходитися у межах біоеквівалентності 0.80 - 1.25. У разі дуже вузького терапевтичного спектра досліджуваного лікарського засобу ширина зони еквівалентності може бути зменшена на основі результатів клінічного застосування. Ширша зона еквівалентності може використовуватися, якщо це клінічно обґрунтовано.

**Відношення  $C_{max}$ .** У загальному разі для відношення  $C_{max}$  мають використовуватися межі еквівалентності 0.80 — 1.25. Але цей показник відносно біодоступності є більш варіабельним, ніж, наприклад, відношення  $AUC$ , і, у певних випадках, для нього може бути застосована ширша зона еквівалентності (наприклад, 0.75 — 1.33). Зона еквівалентності, що використовується, має визначитися проспективно й обґрунтовано, враховуючи міркування щодо безпечності й ефективності. В окремих випадках, при відповідному обґрунтуванні, що враховує безпечність та ефективність, може бути прийнятним лише попадання точкової оцінки даного параметра в зону біоеквівалентності 0.80 — 1.25.

**Різниця  $t_{max}$ .** Статистичне оцінювання різниці  $t_{max}$  має сенс тільки тоді, коли існують клінічно обґрунтовані міркування щодо швидкого початку дії або побоювання стосовно побічних ефектів. Непараметричний 90 % довірчий інтервал для цього показника відносно біодоступності має знаходитися у межах клінічно відповідних границь.

Для інших фармакокінетичних параметрів застосовують викладені вище принципи.

### 5.7.2. Оцінювання фармакокінетичних показників

**$C_{max}$  і  $t_{max}$ .** Коли кількість речовини, що абсорбується, дорівнює кількості речовини, що елімінується, її концентрація буде максимальною та дорівнюватиме  $C_{max}$ . До моменту досягнення  $C_{max}$  (до  $t_{max}$ ) абсорбція перевищує елімінацію, а після  $t_{max}$  ситуація змінюється на протилежну. Визначення  $C_{max}$  полягає у виборі найбільшого виміряного значення концентрації.  $t_{max}$  відповідає моменту досягнення  $C_{max}$ .

**$AUC$ .** Для обчислення площі під кривою ( $AUC$ ) використовують правило трапецій. У разі його застосування крива розбивається на ділянки згідно точок вимірювань, і, таким чином, всю площу під кривою можна розбити на трапеції, площа яких обчислюється за відомою формулою. Графічна інтерпретація правила трапеції наведена на Рис. 1.



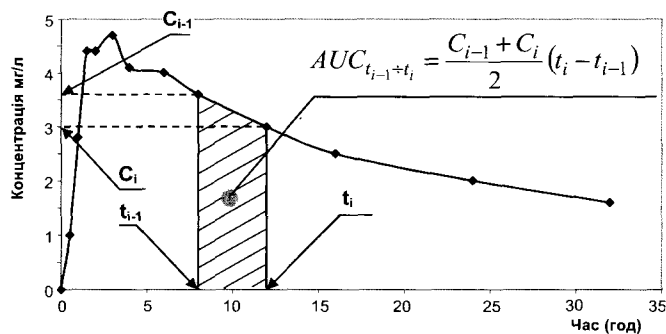


Рисунок 1. Графічне ілюстрування правила трапеції

Площу під кривою ( $AUC$ ) обчислюють шляхом взяття середнього двох послідовних значень концентрації лікарського засобу ( $C_i$  і  $C_{i-1}$ ) та добутку цього середнього на різницю значень часу між відповідними двома точками вимірювань ( $t_i$  і  $t_{i-1}$ ). Усі одержані окремі значення треба просумувати для одержання значення  $AUC$  від 0 до останньої точки вимірювання. Такий підхід називається *лінійним трапецеїдальним підходом*:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=1}^t \left( \frac{C_i + C_{i-1}}{2} \right) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad (3)$$

У зв'язку з тим, що точки взяття зразків протягом фази елімінації відстають одна від одної все далі та далі, то їх внесок до загальної площі під кривою може бути значним. Тому помилки вимірювань, зроблені протягом цього періоду, будуть значно впливати на результати дослідження. Із метою усунення впливу таких похибок на результат застосовується *лог-трапецеїдальне правило* обчислення площі під кривою:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=1}^t \left( \frac{C_i - C_{i-1}}{\frac{1}{\Delta t} \ln \left( \frac{C_i}{C_{i-1}} \right)} \right) \quad (4)$$

$K_{el}$  і  $t_{1/2}$ . Константа елімінації  $K_{el}$  необхідна для оцінювання параметра  $AUC_{\infty}$ . Її можна визначити, побудувавши лінійне рівняння регресії залежності логарифму концентрації від часу на ділянці елімінації фармакокінетичної кривої методом найменших квадратів. Коефіцієнт біля залежної змінної цього рівняння регресії є константою елімінації (див. Рис. 2).

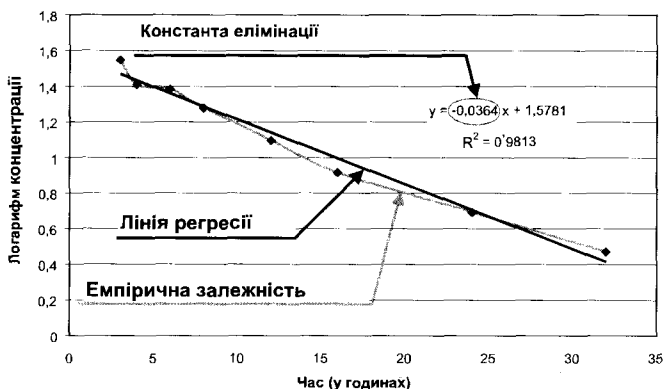


Рисунок 2. Оцінка константи елімінації за допомогою регресійного аналізу

Період напіввиведення  $t_{1/2}$  оцінюється за допомогою константи елімінації  $K_{el}$ :

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}} \quad (5)$$

$AUC_{\infty}$ . Для оцінювання параметра  $AUC_{\infty}$  необхідно екстраполювати криву залежності концентрації від часу до нескінченності. У загальному випадку цей параметр обчислюють за формулою:

$$AUC_{\infty} = AUC_t + AUC_{t-\infty} \quad (6)$$

де:

$$AUC_{t-\infty} = \frac{C_{last}}{K_{el}} \quad (7)$$

де:

$C_{last}$  — останнє вимірне значення концентрації,  
 $K_{el}$  — константа елімінації. Графічна інтерпретація оцінювання  $AUC_{t-\infty}$  наведена на Рис. 3.

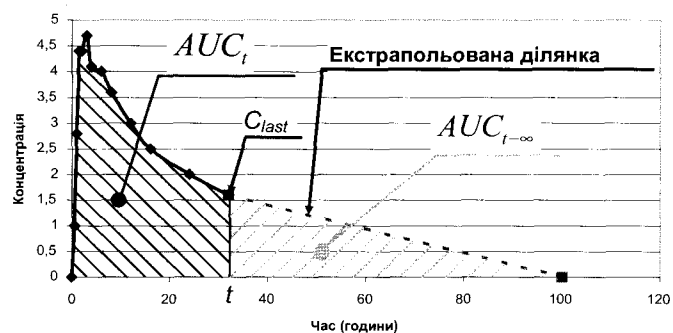


Рисунок 3. Графічна інтерпретація  $AUC_{t-\infty}$

**Нормалізоване  $C_{max}$ .** Є відношенням  $C_{max}$  до  $AUC$ .

$C_{av}$  — середня концентрація в інтервалі дозування після встановлення стаціонарної концентрації. Обчислюють за формулою:

$$C_{av} = \frac{AUC_t}{t} \quad (8)$$

**Флуктуацію стаціонарної концентрації препарату ( $DF$ )** обчислюють за формулою:

$$DF = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{av}} \cdot 100\% \quad (9)$$

**$MRT$**  — середній час утримування препарату у крові (середній резидентний час). Це середня тривалість перебування молекул ліків в організмі, не враховуючи тих молекул, що виведені з організму шляхом процесів метаболізму та елімінації. Цей показник використовують у разі повільного всмоктування лікарської речовини і обчислюють за формулою:

$$MRT = \frac{AUMC_{\infty}}{AUC_{\infty}} \quad (10)$$

де:

$AUMC_{\infty}$  — площа під кривою моменту. Це сумарна площа під кривою добутку часу на концентрацію лікарського засобу в організмі від моменту його попадання лікарського засобу в організм до повного видалення з нього на концентрацію лікарського засобу в організмі, яку обчислюють за формулою:

$$AUMC_{\infty} = AUMC_t + AUMC_{t-\infty} \quad (11)$$

де:

$$AUMC_t = \sum_{i=1}^t \left( \frac{t_i \cdot C_i + t_{i-1} \cdot C_{i-1}}{2} \right) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad (12)$$

$$AUMC_{t-\infty} = \frac{t_{last} \times C_{last}}{K_{el}} + \frac{C_{last}}{K_{el}^2} \quad (13)$$

### 5.7.3. Статистичний аналіз

Розрізняють декілька видів біоеквівалентності, що обумовлюють особливості аналізу результатів дослідження. Це такі види:

*середня* — встановлюється на основі порівняння середніх геометричних фармакокінетичних параметрів (звичайно  $AUC$ ,  $C_{max}$ );

*популяційна* — одержання та порівняння не тільки середніх оцінок, вибраних для встановлення біоеквівалентності параметрів, але й побудову та порівняння повного розподілу фармакокінетичних параметрів сукупності (популяції), що досліджується;

*індивідуальна* — враховує внутрішньособ'єктну та міжособ'єктну варіації та припускає, що значення вибраних параметрів будуть достатньо близькими для більшості суб'єктів сукупності, що розглядається.

**Підхід, що застосовується для встановлення біоеквівалентності.** Статистичним підходом, що застосовується для того, щоб зробити висновок про біоеквівалентність, є підхід, який ґрунтується на довірчих межах. Суть цього підходу полягає в тому, що оцінені відмінності між відповідними фармакокінетичними параметрами разом із 90 % довірчими інтервалами для них мають знаходитися у межах заданої зони еквівалентності. Згідно теорії побудови довірчих інтервалів, при нормальному розподілі, це є еквівалентним застосуванню двох односторонніх критеріїв для перевірки статистичної гіпотези при 5 % рівні значущості.

**Статистичні гіпотези, що перевіряються.** Використання середньої біоеквівалентності є традиційним і передбачає порівняння середніх значень вибраних фармакокінетичних параметрів. При цьому у явному вигляді не досліджується міжіндивідуальна варіабельність фармакокінетичних показників у суб'єктів під час прийому досліджуваних лікарських засобів.

Для встановлення середньої біоеквівалентності рекомендовано застосування такого критерію:

$$(\mu_T - \mu_P)^2 \leq \theta_A^2 \quad (14)$$

де:

$\mu_T$  — середнє значення відгуку логарифмічно перетвореного показника досліджуваного препарату (Т) для усієї сукупності;

$\mu_P$  — середнє значення відгуку логарифмічно перетвореного показника референтного препарату (Р) для усієї сукупності.

Цей критерій відповідає виразу:

$$-\theta_A \leq (\mu_T - \mu_P) \leq \theta_A \quad (15)$$

і, звичайно,  $\theta_A = \ln(1.25) = 0.233$ ,  $(\ln(0.8) = -0.233)$ .

Вирази (14) і (15) є фактично інтервальними альтернативними гіпотезами, які засновані на тому, що біоеквівалентність існує. Перевірка інтервальних гіпотез здійснюється за допомогою їх декомпозиції та перевірки відповідних односторонніх гіпотез для вибраних меж зони еквівалентності:

$$H'_{01} : \mu_T - \mu_P < -\theta_A; H'_{02} : \mu_T - \mu_P > \theta_A \quad (16)$$

$$H'_{A1} : \mu_T - \mu_P \geq -\theta_A; H'_{A2} : \mu_T - \mu_P \leq \theta_A \quad (17)$$

У результаті перевірки односторонніх статистичних гіпотез біоеквівалентність вважається встановленою у тому разі, якщо  $100 \cdot (1-2\alpha) \%$  - довірчий інтервал для різниць (або відношень) - повністю знаходиться всередині заданого інтервалу еквівалентності. Межі побудови довірчого інтервалу обчислюють за формулою:

$$L_{\text{нижня}} = (\mu_T - \mu_P) - t_{\alpha, \nu} \times SE \quad (18)$$

$$L_{\text{верхня}} = (\mu_T - \mu_P) + t_{\alpha, \nu} \times SE \quad (19)$$

У формулах (18) та (19)  $t_{\alpha, \nu}$  — точка розподілу Стюдента у відсотках,  $SE$  — середній квадрат помилки, взятий з таблиці дисперсійного аналізу,  $\alpha$  — рівень значущості, звичайно, рівний 0.05,  $\nu$  — кількість ступенів свободи.

Підхід, що ґрунтується на середній біоеквівалентності, спрямований тільки на порівняння середніх потрібних фармакокінетичних показників популяції і не дозволяє оцінити варіабельність окремих вимірювань для порівнюваних препаратів. Метод середньої біоеквівалентності не дозволяє оцінити дисперсію взаємодії «суб'єкт — препарат», тобто варіабельність середніх значень фармакокінетичних показників порівнюваних препаратів у залежності від суб'єкта. І, навпаки, підходить, що ґрунтуються на популяційній та індивідуальній біоеквівалентності, припускають порівняння як середніх значень показників, так і дисперсій визначень.

**Перетворення фармакокінетичних параметрів.** При порівнянні фармакокінетичних показників у дослідженні біоеквівалентності першочергове значення має відношення (а не різниця) між середніми параметрами даних, одержаних в результаті прийому досліджуваного (Т) та референтного (Р) препаратів. Загальна лінійна статистична модель, що використовується для аналізу біоеквівалентності, ґрунтується на логарифмічно перетворених даних і дозволяє робити висновки про різницю між двома середніми у логарифмічній шкалі, що потім трансформуються у висновки про відношення двох середніх (середніх арифметичних або медіан) у вихідній шкалі. Таким чином, логарифмічне перетворення дозволяє зробити порівняння, що ґрунтується швидше на відношенні, ніж на різниці.

Рекомендується, щоб показники біоеквівалентності (наприклад,  $AUC$  та  $C_{max}$ ) логарифмічно перетворюва-

лися з використанням десяткового або натурального логарифмів. Вибір логарифму (десяткового або натурального) має бути визначений і відображений у звіті дослідження. Обмежений обсяг вибірки у звичайних дослідженнях біоеквівалентності не дозволяє надійно з'ясувати закон розподілу даних. При проведенні таких досліджень перевірка на нормальність розподілу залишків ДА після логарифмічного перетворення є недоцільною, а також не слід використовувати наявність нормальності розподілу залишків ДА як аргумента для проведення статистичного аналізу у вихідній шкалі (не перетвореній). Перевірка нормальності розподілу залишків ДА має проводитися лише, якщо існують вагомі причини припускати, що результати певних досліджень біоеквівалентності правильніше статистично аналізувати у звичайній шкалі, а не у логарифмічній.

У зв'язку з тим, що більшість фармакокінетичних показників мають логнормальний розподіл, рекомендується використовувати логарифмічно перетворені показники. Застосування логарифмічно перетворених показників має свої переваги, а також призводить до порівняння відношень між середніми показниками досліджуваного препарату та препарату порівняння. Ці переваги полягають у такому:

- 1) Розподіл показників  $AUC$  та  $C_{max}$  частіше за все є логнормальним, а не нормальним. Їх дисперсії мають також тенденцію до збільшення при збільшенні середнього. Логарифмічне перетворення дозволяє зробити розподіл більш симетричним, а дисперсію — однорідною.
- 2) Логарифмічне перетворення дозволяє застосувати підходи, в яких уникається побудова висновків щодо відношення двох середніх значень, що представлені у вихідній шкалі вимірювання. Це дозволяє застосовувати параметричні методи для порівняння середніх (наприклад, різниця  $\ln(\mu_T) - \ln(\mu_P)$  є зручною для застосування параметричних процедур).
- 3) Логарифмічне перетворення дозволяє також одержати результати, що клінічно інтерпретуються. Висновки, що ґрунтуються на різниці середніх у логарифмічній шкалі, можуть бути перетворені у відношення між двома середніми у вихідній шкалі:

$$\left( \ln(\mu_T) - \ln(\mu_P) = \ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_P}\right) \right) \quad (20)$$

**Дисперсійний аналіз (ANOVA або ДА).** Для статистичного оцінювання сили впливу різноманітних ефектів при проведенні досліджень біоеквівалентності застосовується дисперсійний аналіз. При застосуванні перехресного двустадійного дизайну дослідження важливими для статистичного оцінювання є такі фактори:

- Період прийому препарату Т і Р (фіксований фактор).
- Послідовність прийому (Т–Р і Р–Т) (фіксований фактор).
- Препарат (Т і Р) (фіксований фактор).
- Суб'єкти (випадковий фактор).

Між наведеними факторами можливі взаємодії, але їх інтерпретація є складною і, досить часто, їх ігнорують (додають відповідні терми взаємодій до середнього квадрату похибки). Їхній вплив на потужність дослідження буде невеликим, тому очікується, що більшість із цих взаємодій є статистично незначущими.

*Модель дисперсійного аналізу.* Якщо припускається логнормальний розподіл відповідного параметра, то дисперсійний аналіз проводять за мультиплікативною моделлю змішаного типу, що має такий вигляд:

$$X_{ijk} = \mu \times \tau_i \times s_{jkl} \times \pi_l \times q_k \times \epsilon_{ijk} \quad (21)$$

де:

$X_{ijk}$  — неперетворене значення відгуку  $j$ -го суб'єкта після прийому  $i$ -го препарату в  $k$ -тій послідовності;

$\mu$  — генеральне (загальне середнє);

$\tau_i$  — ефект, обумовлений прийомом  $i$ -го препарату (фіксований);

$s_{jkl}$  — ефект, обумовлений призначенням  $j$ -му суб'єкту  $k$ -тої послідовності на  $l$ -тому періоді прийому препарату (випадковий);

$\pi_l$  — ефект, обумовлений впливом  $l$ -го періоду виконання вимірювань (фіксований);

$q_k$  — ефект, обумовлений послідовністю прийому препаратів суб'єктом (фіксований);

$\epsilon_{ijk}$  — випадкова похибка моделі.

Після логарифмування мультиплікативна модель матиме такий вигляд:

$$Y_{ijk} = \ln X_{ijk} = \ln \mu + \ln \tau_i + \ln s_{jkl} + \ln \pi_l + \ln q_k + \ln \epsilon_{ijk} \quad (22)$$

При проведенні ДА за допомогою програмного забезпечення слід пам'ятати, що модель є змішаною, тобто включає як фіксовані фактори (період, послідовність прийому, препарат), так і випадкові (суб'єкти).

Для правомірності застосування ДА потребується виконання припущень, на яких він ґрунтується. Основним є припущення про те, що дані, які обробляються, розподілені нормально. Міркування щодо логнормальності розподілу площі під кривою є такими:

- а) *фармакокінетичні*: площа під фармакокінетичною кривою ( $AUC$ ) може бути представлена як відношення частини абсорбованої за період часу дози до кліренсу. Через те, що цей показник є відношенням, він буде швидше за все мати логнормальний розподіл.
- б) *статистичні*: біологічні дані звичайно мають логнормальний розподіл. Площі під кривими ( $AUC$ ) є біологічними параметрами, і немає причин вважати, що цей показник не підпорядковується цьому принципу логнормальності.

ДА має бути виконаний для логарифмічно перетворених параметрів  $AUC_t$ ,  $AUC_\infty$  та  $C_{max}$ , а також для неперетворених значень параметрів  $t_{max}$  і  $K_{el}$ .

**Інтерпретація результатів дисперсійного аналізу.** При проведенні ДА прогнозують, що ефекти, спричинені факторами «препарат», «послідовність прийому» або «період» будуть статистично незначущими. Це витікає з того, що припущення, які лежать в основі перехресного дизайну, потребують, щоб ці ефекти були статистично незначущими, інакше вірогідність дослідження буде сумнівною. Однак може виникнути запитання, яких заходів слід вжити, якщо виявилися статистично незначущими ефекти цих факторів? (Слід пам'ятати, що значущий ефект, спричинений фактором «суб'єкт», завжди буде наявний. Це свідчить про те, що суб'єкти відрізняються один від одного, що відповідає дійсності).

**Статистично істотний ефект фактора «препарат».** Цей ефект може бути проігнорований. Слід пам'ятати, що значущий ефект цього фактора може виявлятися, коли сума квадратів, що відноситься до цього фактора, є незначною. Слід також зважати, що виконана процедура ДА є лише оцінюванням, що є ідентичним підходу, що ґрунтується на потужності. Тому слід розуміти, що ці статистично істотні відмінності можуть бути виявлені, коли варіабельність низька або кількість досліджуваних достатньо велика. Висновок щодо еквівалентності, що ґрунтується на підході, запропонованому Шуірманом (Schuirmann), коли 90 % довірчий інтервал знаходиться в межах границь еквівалентності, дозволяє не звертати на це уваги. (В основному таке може статися у разі включення у дослідження достатньо великої кількості добровольців.)

**Статистично істотний ефект фактора «період».** Причиною статистично значущого ефекту фактора «період» є ситуація, коли в одному із двох періодів рівень концентрації препарату у крові (а також АUC) є вищим, ніж в іншому. Це може статися через багато причин. Наприклад, можна припустити, що перед початком другого періоду усі досліджувані випили по склянці грейпфрутового соку замість води. Цей сік заважає метаболізму деяких лікарських засобів. Тому рівні концентрації збільшилися у групах, у яких приймали як препарат Т, так і препарат Р. Але це не є результатом ефекту накладання. Тому ефект є однаковим в обох групах і його неможна виявити оцінюючи наявність ефекту накладання.

**Статистично істотний ефект фактора «послідовність прийому».** Для оцінки значення ефекту фактора «послідовність прийому» обчислюють різниці площ під кривою (АUC) та  $C_{max}$  в обох послідовностях (Т-Р і Р-Т). Наприклад, якщо у послідовності Т-Р різниця дорівнює  $-0.5$ , а у послідовності Р-Т вона становить  $0.5$ , то сума дорівнює нулю. Якщо у послідовності Т-Р різниця становить  $-1.5$ , а у послідовності Р-Т вона дорівнює  $-0.5$ , сума дорівнює  $-2$ , що вказує на наявність ефекту фактора «послідовність прийому». Тобто величини різниць між Т і Р залежать від послідовності прийому. Це може бути спричинено наявністю неоднакового ефекту накладання або ефекту взаємодії фактору «препарат» з фактором «період». Ґрунтуючись на обговоренні перехресного дизайну, зрозуміло, що ці

ефекти перемішані і не можуть бути розділені. Тому, коли існують істотні відмінності між двома послідовностями, то їх причина є невизначеною. Але у разі дотримання спеціальних умов статистично істотний ефект послідовності прийому може бути проігнорований. Для цього дослідження має задовольняти таким вимогам: 1) бути дослідженням з одноразовим введенням, 2) бути проведеним на здорових добровольцях, 3) предметом дослідження не має бути порівняння ендогенних субстанцій; 4) мати достатній період вимивання; 5) мати відповідний дизайн, для обробки результатів мають застосовуватися відповідні методи аналізу та встановлення еквівалентності.

**Інші види статистичного аналізу результатів.** Для показника  $t_{max}$ , а також для параметрів, що описують фазу елімінації ( $t_{1/2}$ ), в основному використовуються методи описової статистики. Якщо необхідне порівняння  $t_{max}$  для двох препаратів, статистичний аналіз даних цього параметра має ґрунтуватися на непараметричних методах.

У протоколі мають бути зазначені методи виявлення та обробки «аномальних» спостережень (викидів). Необхідно також розглянути і обговорити медичні та фармакокінетичні пояснення таких спостережень. Оскільки викиди можуть свідчити про невідповідність препарату, подальше вилучення з аналізу викидів є небажаним. При обробці даних, що містять викиди, необхідно застосовувати непараметричні (вільні від розподілу) статистичні методи. Використання непараметричних статистичних методів для аналізу певних даних має бути обґрунтований у протоколі дослідження.

#### **5.7.4. Аналіз відхилень від плану досліджень**

Метод аналізу має бути запланований і зазначений у протоколі. У протоколі також слід навести методи аналізу щодо вибулих суб'єктів, а також для ідентифікації значень експериментальних величин, що різко виділяються, неправдоподібних з біологічної точки зору. Подальше спеціальне виключення таких значень, як правило, неприйнятне. Якщо модельні допущення, зроблені у протоколі (наприклад, екстраполяція АUC до нескінченності), виявляються необґрунтованими, додатково до запланованого аналізу (якщо його проведення можливе) слід надати та обговорити результати скоригованого аналізу.

#### **5.7.5. Зауваження щодо індивідуальної та популяційної біоеквівалентності**

У терішній час більшість досліджень біоеквівалентності сплановано таким чином, щоб провести оцінку середньої біоеквівалентності. Досвід досліджень популяційної та індивідуальної біоеквівалентностей обмежений, щодо таких досліджень спеціальні рекомендації не наводяться.

### 5.8. ЗВІТ ПРО РЕЗУЛЬТАТИ

Звіт про дослідження біодоступності або біоеквівалентності має містити всю документацію щодо протоколу, проведення та оцінки дослідження у відповідності до принципів належної клінічної практики. При підготовці звіту слід керуватися відповідною настановою СРМР/ICH/137/95 (E3) «Note for guidance on structure and content of clinical study reports». Передбачається, що автентичність звіту у цілому підтверджується підписом головного дослідника. Відповідальний дослідник (дослідники), якщо такі є, повинні підписати відповідні розділи звіту.

Слід зазначити повне ім'я відповідального дослідника (дослідників), місце і період проведення дослідження. Необхідно зазначити назви і номери серій препаратів, використовуваних у дослідженні, а також навести їх склад (склади), надати специфікації на готову продукцію та порівняльні профілі розчинення *in vitro*. Крім того, заявник зобов'язаний надати підписану заяву, яка підтверджує, що випробовуваний препарат є тим, який поданий для одержання реєстраційного посвідчення.

Усі результати слід надавати у чіткій формі; мають бути включені дані про суб'єктів, які вибули з дослідження. Вибуття та виключення суб'єктів із дослідження необхідно повністю документувати і пояснювати. Має бути зазначений метод, використовуваний для розрахунку фармакокінетичних параметрів на основі первинних даних. Слід включити у звіт дані, що використовуються для обчислення *AUC*. Якщо для розрахунку параметрів використовують фармакокінетичні моделі, необхідно обґрунтувати застосовувану модель і методику обчислень. Має бути обґрунтовано вилучення даних.

До звіту необхідно додати дані щодо біоаналітичної валідації. Біоаналітичний звіт має включати дані щодо калібрування та зразків контролю якості. Необхідно включити репрезентативну кількість хроматограм або інших вихідних даних, що охоплюють весь діапазон значень, зразки контролю якості та проби з клінічного дослідження.

Мають бути наведені всі дані щодо кожного суб'єкта дослідження, а також індивідуальні криві залежності «концентрація-час», подані у лінійній/лінійній та логарифмічній/лінійній шкалі. Аналітичний звіт має містити результати, отримані для всіх стандартних зразків і зразків контролю якості. У звіт слід включити репрезентативну кількість хроматограм або інших вихідних даних щодо всіх стандартних зразків і зразків контролю якості, а також аналізованих проб у всьому діапазоні концентрацій.

Всі результати необхідно чітко представляти. Всі концентрації, що вимірюються у кожного суб'єкта, і час відбору зразків необхідно представити в таблиці для кожного складу. Також необхідно представити в таблиці результати аналізів концентрації діючої речовини у відповідності до аналітичної серії дослідів (включаючи досліди, виключені з подальших обчислень, включаючи всі калібрувальні стандарти і зразки контролю якості з відповідної серії дослідів). Результати,

занесені в таблиці, мають включати дату серії дослідів, суб'єкт, період дослідження, застосовуваний препарат (генеричний препарат чи препарат порівняння) і час, який пройшов між прийомом препарату і відбором зразка крові в чіткому форматі. Слід вказувати процедуру для обчислення застосовуваних параметрів (наприклад, *AUC*) з вихідних даних. Будь-яке виключення даних має обґрунтуватися. При використанні фармакокінетичних моделей необхідно обґрунтувати модель і процедуру обчислення, що застосовуються. Крива індивідуальної концентрації у крові/час має бути побудована на лінійній/лінійній або логарифмічній/лінійній шкалі. Необхідно представити всі індивідуальні дані та результати, в тому числі інформацію про суб'єктів, які вибули і/або були відкликані, та зазначити причину.

Статистичний звіт має бути досить докладним, щоб забезпечити можливість повторення статистичного аналізу; він має містити, наприклад, схему рандомізації, демографічні дані, значення фармакокінетичних параметрів для кожного суб'єкта, описову статистику для кожного препарату та періоду. Слід включити також докладний дисперсійний аналіз та/або непараметричний аналіз, точечні оцінки і відповідні довірчі інтервали, включаючи метод їх оцінювання.

### 5.9. СУПЕРБІОДОСТУПНІСТЬ

Якщо виявлено супербіодоступність, тобто, якщо новий препарат виявляє ступінь абсорбції, що істотно перевищує ступінь абсорбції дозволеного лікарського засобу, необхідно розглянути можливість зміни складу, щоб зменшити силу дії препарату. У цьому разі слід надати звіт про біофармацевтичну розробку та звіт про кінцеве порівняльне дослідження біодоступності нового препарату зі зміненим складом і дозволеного лікарського засобу.

Якщо зміну складу не проведено, рекомендації щодо дозування супербіодоступного препарату необхідно підтвердити результатами клінічних випробувань. Такий лікарський препарат не слід розглядати як терапевтично еквівалентний існуючому референтному препаратів. Якщо одержано реєстраційне посвідчення, новий препарат необхідно розглядати як новий лікарський засіб.

Щоб уникнути плутанини як для лікарів, так і для пацієнтів, рекомендується, щоб назва супербіодоступного препарату запобігала можливості плутання з раніше дозволеним лікарським засобом. Супербіодоступні препарати не можуть розглядатися як «по суті аналогічні» з інноваційним препаратом.

### 5.10. ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Лікарські засоби з модифікованим вивільненням включають препарати із пролонгованим вивільненням і відстроченим вивільненням. Препарати із пролонгованим вивільненням відомі також як препарати з кон-

трольованим вивільненням, уповільненим вивільненням.

Для визначення біоеквівалентності препаратів із модифікованим вивільненням необхідно проводити нерепліковані перехресні дослідження з одноразовим введенням препарату на голодний шлунок, порівнюючи найвищі концентрації генеричного препарату і препарату порівняння. Дослідження з одноразовим введенням проводяться доцільніше, ніж дослідження з багаторазовим введенням, бо вважається, що дослідження з одноразовим введенням надають точніші показники вивільнення діючої речовини з лікарського засобу у велике коло кровообігу. Дослідження з багаторазовим введенням можна застосовувати (як додаткові до дослідження з одноразовим введенням) для лікарських форм з пролонгованим вивільненням із тенденцією до кумуляції.

Препарат порівняння у цьому дослідженні має бути еквівалентним за фармацевтичними характеристиками препаратом з модифікованим вивільненням. Фармакокінетичні критерії біоеквівалентності для препарату з модифікованим вивільненням в основному такі самі, як і для лікарських форм із звичайним (традиційним) вивільненням.

Вживання їжі одночасно з лікарськими засобами для перорального застосування може вплинути на біодоступність препарату і також, у деяких випадках, на фармакокінетичну біоеквівалентність. У доповнення до фізіологічних змін у шлунково-кишковому тракті їжа може вплинути на вивільнення діючої речовини із складу лікарської форми. Окреме питання щодо препарату з модифікованим вивільненням стосується ймовірності того, що їжа може ініціювати раптове та різке вивільнення діючої речовини, яке може призвести до «скидання дози». Це буде, найвірогідніше, проявлятися у вигляді передчасного і різкого зростання концентрації у плазмі у часовому профілі. Тому фармакокінетичні дослідження біоеквівалентності в умовах прийому їжі, в основному, необхідні для лікарських засобів перорального застосування з модифікованим вивільненням. Проведення дослідження за умов прийому їжі або на голодний шлунок мають бути обґрунтовані заявником. Фармакокінетичне випробування біоеквівалентності за умов прийому їжі має проводитися після вживання відповідної стандартизованої їжі у зазначений час (звичайно не більше 30 хвилин) до прийому препарату. Їжа з високим вмістом жирів часто викликає максимальну стійкість до вивільнення зі складу при прийомі їжі. Склад їжі також має враховувати місцевий раціон і звичаї. У протоколі дослідження і звіті необхідно зазначити склад і калорійність їжі, що використовувалась у дослідженнях.

## 6. ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VITRO*

При дослідженні генеричних препаратів у твердій дозованій формі вивчення розчинення *in vitro* необхідно проводити завжди. У разі проведення досліджень із

біоеквівалентності отримані профілі розчинення дають важливу додаткову інформацію щодо еквівалентності препаратів. Для деяких генеричних лікарських засобів системної дії, що мають швидке або дуже швидке вивільнення і містять ту саму діючу речовину і в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, порівняльні дослідження *in vitro* можуть застосовуватися як єдиний метод доведення еквівалентності.

### 6.1. БІОФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА КЛАСИФІКАЦІЇ

Доведення еквівалентності препаратів при проведенні досліджень *in vitro* базується на Біофармацевтичній системі класифікації (БСК), що дозволяє розділити всі діючі речовини на чотири класи відповідно до їх біофармацевтичної розчинності у водних розчинах і ступеня проникнення у кишечник.

Клас	Розчинність	Ступінь проникнення
Клас 1	висока розчинність	високий ступінь проникнення
Клас 2	низька розчинність	високий ступінь проникнення
Клас 3	висока розчинність	низький ступінь проникнення
Клас 4	низька розчинність	низький ступінь проникнення

*Біофармацевтична розчинність діючої речовини* — розчинність найвищої рекомендованої до застосування одноразової дози у 250 мл водного середовища в діапазоні рН 1.2-6.8 при температурі 37 °С. Діючі речовини належать до речовин з високою розчинністю, якщо найвища доза розчиняється у 250 мл або менше водного середовища при значеннях рН 1.2-6.8.

*Ступінь проникнення діючої речовини* — кількість речовини, що здатна проникати крізь біологічні мембрани в організмі за певний проміжок часу. Діюча речовина вважається такою, що має високий ступінь проникнення, якщо ступінь її абсорбції у людей становить 85 % або більше на основі визначення масобалансу або порівняння з внутрішньовенною дозою референтного препарату.

При комбінуванні розчинення лікарського засобу з цими двома показниками діючої речовини БСК враховує три головні фактори, що впливають на швидкість і ступінь абсорбції діючих речовин з твердих лікарських форм з дуже швидким або швидким розчиненням.

Лікарський засіб вважають *дуже швидко розчинним*, якщо не менше 85 % від зазначеної у маркуванні кількості діючої речовини переходить у розчин за 15 хв при використанні приладу з лопаттю (75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ об'ємом 900 мл або менше:

- розчин кислоти хлористоводневої рН 1.2 ;
- ацетатний буферний розчин рН 4.5 ;
- фосфатний буферний розчин рН 6.8.

Лікарський засіб вважають *швидко розчинним*, якщо не менше 85 % зазначеної у маркуванні кількості діючої речовини переходить у розчин за 30 хвилин при вико-

ристанні приладу з лопаттю (75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ об'ємом 900 мл або менше:

- розчин кислоти хлористоводневої рН 1.2;
- ацетатний буферний розчин рН 4.5;
- фосфатний буферний розчин рН 6.8.

## **6.2. УМОВИ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VITRO***

Застосування порівняльних досліджень *in vitro* як альтернативи проведення дослідження біоеквівалентності, можливе за таких умов:

- а) діюча речовина має належати до першого, другого або третього класу БСК;
- б) лікарський засіб має належати до категорії швидко розчинних або дуже швидко розчинних;
- в) лікарський засіб не має бути таблетками для застосування у ротовій порожнині;
- г) лікарський засіб не має містити допоміжних речовин, що можуть впливати на абсорбцію діючої речовини;
- д) лікарський засіб має виготовлятися в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики;
- е) лікарський засіб не має мати вузького спектру терапевтичної дії.

Процедура порівняння досліджуваного та референтного препаратів *in vitro* враховує кількісний і якісний склад препаратів з точки зору діючої і допоміжних речовин, баланс ризиків з точки зору здоров'я людей і окремого пацієнта і результати трьох основних досліджень:

- визначення розчинності діючої речовини;
- визначення ступеня проникнення діючої речовини;
- визначення розчинення лікарського засобу і порівняння профілів розчинення досліджуваного та референтного препаратів.

Дослідження складу препаратів — це вихідна точка, з якої починається процедура доведення взаємозамінності генеричного та референтного препаратів. При цьому доводять, що допоміжні речовини, що входять до складу генеричного лікарського засобу, добре вивчені для препаратів, що містять дану діючу речовину, і що допоміжні речовини не спричиняють відмінності між досліджуваними препаратами з точки зору абсорбції (тобто не вплинуть на шлунково-кишкову моторику або взаємодію з процесами переносу), або не призведуть до взаємодій, що змінюють фармакокінетику діючої речовини. Наявність допоміжних речовин, що можуть спричинити непередбачуваний вплив на біодоступність лікарського засобу (наприклад, ПАР, маніт, сорбіт), ускладнює процедуру доведення еквівалентності препаратів.

Ризик прийняття неправильного рішення щодо еквівалентності досліджуваних препаратів можна знизити,

провівши коректну класифікацію діючої речовини та дотримуючись рекомендацій щодо проведення випробування на розчинення та порівняння профілів розчинення. Найкращий аргумент для доведення - чим подібнішими є профілі розчинення генеричного та референтного препаратів, тобто чим ближчим до значення 100 є фактор подібності (див. далі), тим меншою є ймовірність нееквівалентності препаратів. Крім того, ризик оцінюється з точки зору клінічного досвіду, застосування препарату у країні (у разі призначення препарату при важких або навіть смертельних хворобах ризик, пов'язаний з неправильним рішенням щодо еквівалентності, буде значно більшим, ніж при інших призначеннях), специфічних фармакокінетичних коливань популяції тощо.

### **6.2.1. Визначення розчинності діючої речовини**

Встановлення рівноважної розчинності проводять у трьох середовищах розчинення, ДФУ (2.9.3), в діапазоні рН 1.2-6.8 (рекомендовані значення рН 1.2, 4.5 та 6.8) при температурі  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Якщо доведено, що такі значення рН не є підходящими для даної діючої речовини, дослідження розчинності проводять за інших умов, наприклад, враховуючи характеристики іонізації діючої речовини, тобто при  $\text{pH} = \text{pK}_a - 1$ ,  $\text{pH} = \text{pK}_a + 1$ ,  $\text{pH} = \text{pK}_a$ , де  $\text{pK}_a$  — константа іонізації діючої речовини. Одержані результати використовують для визначення (або підтвердження) класу розчинності.

### **6.2.2. Визначення ступеня проникнення діючої речовини**

Основним методом визначення ступеня проникнення діючої речовини є ступінь її абсорбції у людей на основі визначення масобалансу або на основі порівняння з внутрішньовенним введенням препарату. Прийнятною альтернативою при визначенні (підтвердженні) ступеня проникнення діючих речовин є дослідження кишкової перфузії у людей *in vivo*. При застосуванні даного методу необхідно показати придатність методології, включаючи визначення ступеня проникнення відносно референтної діючої речовини, визначити, які фракції дози абсорбувались на рівні не менше 85 %, а також результати негативного контролю.

Крім того, ступінь проникнення діючої речовини можна визначати (підтверджувати) за такими альтернативними методиками:

- *in vivo* або *in situ* кишкова перфузія з використанням моделей тварин;
- *in vitro* проникнення через моношар культури епітеліальних клітин (наприклад, Caco-2) при використанні як стандартного зразка речовини з відомим ступенем проникнення.

### **6.2.3. Вивчення розчинення лікарського засобу**

Вивчення розчинення досліджуваного лікарського засобу проводять у порівнянні з референтним препаратом згідно вимог ДФУ (2.9.3) за таких умов:

- прилади — прилад із кошиком, що обертається (100 об/хв), або прилад із лопаттю (75 об/хв);
- об'єм середовища розчинення — 900 мл або менше, але не менше 500 мл;
- температура середовища розчинення —  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ;
- середовище розчинення:
- розчин кислоти хлористоводневої рН 1.2;
- ацетатний буферний розчин рН 4.5;
- фосфатний буферний розчин рН 6.8;
- кількість досліджувананих зразків — 12 для досліджуваного препарату і 12 для референтного препарату;
- точки контролю — не менше 3 точок (не враховуючи нульову), а саме: через 10 хв, 15 хв, 20 хв, 30 хв та 45 хв, причому точка «15 хв» є визначальною;
- стандартне відхилення середнього значення, у відсотках до вмісту діючої речовини, зазначеної на етикетці, для кожного препарату менше 20 % у першій точці контролю і не більше 10 %, починаючи з другої і до останньої точки контролю.

Порівняння профілів розчинення досліджуваного та референтного препаратів проводять, використовуючи результати, отримані модельно-залежними і модельно-незалежними методами, наприклад, за допомогою лінійної регресії кількості речовини (у відсотках), розчиненої у певні моменти часу, за допомогою статистичного порівняння параметрів функції Вейбулла або за допомогою обчислення фактора подібності, причому особливу увагу приділяють розчиненню в перших точках контролю, а після розчинення 85 % діючої речовини з референтного препарату до уваги беруться значення тільки в одній точці контролю.

Фактор подібності  $f_2$  обчислюють за формулою:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2}} \right] \quad (23)$$

де:

$n$  — кількість точок контролю;

$R_{(t)}$  — середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного препарату (у відсотках до значення, вказаного на етикетці);

$T_{(t)}$  — середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю досліджуваного препарату (у відсотках до значення, вказаного на етикетці).

### **6.3. ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VITRO* ЗАЛЕЖНО ВІД КЛАСУ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ**

Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність і високий ступінь проникнення (клас 1

БСК), може доводитися за результатами досліджень *in vitro* якщо:

- препарат належить до швидко розчинних лікарських засобів і профіль його розчинення подібний до профілю розчинення референтного препарату у буферних розчинах зі значеннями рН 1.2, 4.5 і 6.8 при використанні приладу із лопаттю (75 об/хв) або приладу із кошиком, що обертається (100 об/хв), тобто має  $f_2 \geq 50$  (або відповідає еквівалентним статистичним критеріям);
- препарат належить до дуже швидко розчинних лікарських засобів, як і референтний препарат. У цьому разі два препарати вважаються еквівалентними, і їх профілі розчинення порівнювати не потрібно.

Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність і низький ступінь проникнення (клас 3 БСК), може доводитися за результатами досліджень *in vitro*, якщо:

- препарат належить до дуже швидко розчинних лікарських засобів, як і референтний препарат у буферних розчинах зі значеннями рН 1.2, 4.5 і 6.8 при використанні приладу з лопаттю (75 об/хв) або приладу із кошиком, що обертається (100 об/хв);
- співвідношення ризик-переваги додатково підтверджені з точки зору ступеня, місця та механізму абсорбції.

Взагалі, ризики, пов'язані з невідповідним рішенням щодо еквівалентності препаратів, необхідно оцінювати критичніше, коли ступінь абсорбції низький (особливо якщо  $f_{abc} < 50\%$ ), коли місця абсорбції обмежені близько розташованими ділянками у ШКТ та/або механізм абсорбції належать до примусових/конкурентних. У будь-якому із зазначених випадків необхідно ретельно вивчити всі допоміжні речовини генеричного препарату з точки зору якісного та кількісного складів. Чим більше відхилення від складу референтного препарату, тим більший ризик неправильного рішення щодо процедури біоєквівалентності.

Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність при значенні рН 6.8, але не при рН 1.2 або рН 4.5, з високим ступенем проникнення (деякі сполуки зі слабкокислими властивостями, що належать до Класу 2 БСК), може доводитись за результатами досліджень *in vitro*, якщо:

- препарат має такий самий або подібний кількісний і якісний склад, що і референтний препарат;
- препарат швидко розчинний (85 % діючої речовини переходить у розчин за 30 хвилин і менше) у буферному розчині рН 6.8 при використанні приладу із лопаттю (75 об/хв) або приладу із кошиком, що обертається (100 об/хв);
- препарат має такі самі профілі розчинення, розраховані за допомогою фактора подібності ( $f_2$ ) або еквівалентної статистичної оцінки, що і референтний препарат, при трьох значеннях рН: 1.2, 4.5 і 6.8.



Крім того, для генеричних лікарських засобів, до складу яких входять діючі речовини класу 2 зі співвідношенням доза: розчинність 250 мл або менше при значенні рН 6.8, необхідно додатково критично оцінювати допоміжні речовини щодо їх якісного та кількісного складу. Також, якщо  $C_{max}$  критичне щодо терапевтичної ефективності діючої речовини, ризик неправильного рішення щодо процедури біоверифікації і пов'язані з ним ризики для здоров'я населення і окремих пацієнтів неприпустимі.

### 6.4. ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРОПОРЦІЙНО ПОДІБНИХ ЗА СКЛАДОМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Порівняльні дослідження *in vitro* можуть проводитися також для підтвердження еквівалентності пропорційно подібних за складом генеричних лікарських засобів у вигляді твердих дозованих форм.

Пропорційно подібними за складом вважаються лікарські засоби, якщо:

- всі діючі і допоміжні речовини знаходяться в одних і тих самих пропорціях у лікарських засобах з різними дозуваннями (наприклад, таблетки з дозуванням діючої речовини 50 мг містять половину всіх речовин того складу, що має дозування 100 мг, і в два рази більше тих самих речовин в таблетках із дозуванням 25 мг);
- діюча речовина належить до класу високоактивних, і її вміст в дозованих формах відносно малий (до 10 мг на одиницю дозованої форми), загальна вага одиниць дозованих форм майже однакова для всіх дозувань (у діапазоні  $\pm 10\%$ ), і допоміжні речовини у всіх дозуваннях однакові.

Основні умови доведення еквівалентності пропорційно подібних генеричних препаратів на основі порівняльних досліджень *in vitro*:

- для одного дозування (звичайно, найвищого) доведена біоеквівалентність *in vivo* відносно референтного препарату з таким самим дозуванням діючої речовини;
- склад інших дозованих форм даного генеричного препарату пропорційно подібний до того складу, який використовували в дослідженнях *in vivo*;
- профілі розчинення всіх дозованих форм генеричного препарату подібні;
- виробництво всіх дозованих форм генеричного препарату здійснюється в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики, на одній і тій самій виробничій дільниці за однією технологією;
- механізм вивільнення діючої речовини із всіх дозованих форм однаковий.

При цьому:

- профілі розчинення форм із традиційним (негайним) вивільненням мають бути подібними у трьох

середовищах розчинення (рН 1.2, рН 4.5, рН 6.8) у точках контролю, що відповідають швидкості їх розчинення, наприклад, через 10 хв, 15 хв, 20 хв, 30 хв, 45 хв і 60 хв;

- профілі розчинення форм з відстроченим вивільненням мають бути подібними в точках контролю, що відповідають механізму їх розчинення, тобто і при рН 1.2 (протягом 2 год.), і при рН 6.8;
- профілі розчинення форм з прологованим вивільненням мають бути подібними у трьох середовищах розчинення у точках контролю, які відповідають швидкості їх розчинення, наприклад, через 1 год, 2 год, 4 год, 6 год 8 год і 16 год.

### 6.5. ЗВІТ ЩОДО ПРОВЕДЕНИХ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У звіті має наводитись обґрунтування порівняльних досліджень *in vitro* як альтернативи оцінки біоеквівалентності. Мають зазначатись дані, які б підтверджували співпадіння якісного складу допоміжних речовин та співвідношення діючої і допоміжних речовин досліджуваного препарату у порівнянні з референтним препаратом. Має бути наданий детальний опис діючої речовини, тобто інформація щодо хімічної структури, молекулярної маси, природи (кислота, основа, амфотерна сполука) тощо, стислий опис референтного та досліджуваного препаратів — номери серій, об'єми серій, терміни придатності тощо.

У разі внесення нових допоміжних речовин або нетипово великої кількості у порівнянні з тією, яка звичайно застосовується для даного виду дозованої форми, необхідно наводити експериментальні дані, які підтверджують, що допоміжні речовини не впливають на кінетику розчинення лікарської засоби та не взаємодіють між собою.

Крім того, у звіті необхідно навести стислий опис виробництва, де викласти інформацію щодо задіяних виробничих процесів (вологе гранулювання, сухе пресування тощо), їхній вплив на терапевтичну активність і стабільність лікарського засоби, призначення кожної допоміжної речовини на кожній стадії виробництва.

Експериментальні дані, отримані при визначенні (підтвердженні) класу діючої речовини згідно БСК і вивченні профілю розчинення досліджуваного і референтного препаратів, мають наводитись у графічному і табличному видах, включаючи паралельні повтори при всіх значеннях рН. Має бути зазначений метод, що використовувався для оцінки подібності профілів розчинення на основі первинних даних. Статистична оцінка має надаватись у вигляді розрахунків середнього значення, стандартного відхилення середнього значення та фактора подібності.

## 7. КОРЕЛЯЦІЯ *IN VIVO*-*IN VITRO*

Визначення кореляції *in vivo*-*in vitro* ставить за мету отримання раціонального співвідношення між біологічними властивостями або параметрами, похідними

від біологічних властивостей, викликаних дозованою формою, і фізико-хімічними властивостями або характеристиками цієї дозованої форми. Біологічні властивості, що найчастіше застосовуються, - це один або декілька фармакокінетичних параметрів, а саме  $C_{max}$  або  $AUC$ , отриманих при застосуванні дозованої форми. Фізико-хімічні властивості, що найчастіше застосовуються, - поведінка дозованої форми при розчиненні *in vitro* (наприклад, кількість діючої речовини, що вивільнилася за певних умов, у відсотках). Співвідношення між двома параметрами, біологічним і фізико-хімічним, виражають кількісно.

Для визначення рівня кореляції відображають криву залежності повної концентрації діючої речовини у плазмі, яку можна отримати після застосування даної дозованої форми, від часу. Можливість як найточніше передати співвідношення всієї кривої розчинення *in vitro* до всієї кривої концентрації в плазмі визначає рівень кореляції.

**Рівень А** — найвищий рівень кореляції. Він відображає співвідношення між кожною точкою розчинення *in vitro* і кожною точкою швидкості зростання концентрації діючої речовини *in vivo* з дозованої форми. Останній фактор іноді називають розчиненням *in vivo*. За даного рівня кореляції криві розчинення *in vitro* і зростання концентрації *in vivo* або накладаються безпосередньо, або можуть накладатись одна на одну при використанні постійної величини зсуву. Математичний опис обох кривих однаковий. Така методика найчастіше придатна для дозованих форм із модифікованим вивільненням, що демонструють таку швидкість вивільнення *in vitro*, що по суті не залежить від звичайно застосовуваного середовища розчинення. Однак, це не є основним при застосуванні кореляції Рівня А. За даної кореляції крива розчинення препарату *in vitro* порівнюється з кривою зростання його концентрації в плазмі *in vivo* (наприклад, крива, отримана деконволюцією даних концентрації у плазмі). Цю процедуру можна здійснити, застосовуючи модель-залежні методики масобалансу, а саме методику Вагнера-Нельсона або Лу-Ригельмана, або модель-незалежну математичну деконволюцію.

Переваги кореляції Рівня А:

- Розробляється кореляція від точки до точки. При цьому використовується кожна точка концентрації у плазмі та кожна отримана точка розчинення. Дана кореляція відображає повну криву концентрації у плазмі. У результаті цього крива розчинення *in vitro* може бути сурогатом властивостей *in vivo*. Таким чином, зміну місця виробництва, методу виробництва, постачальників сировини, незначна модифікація складу і навіть дозування препарату при використанні того ж складу можна підтвердити без додаткових досліджень на людях.
- Для дозованої форми визначається дійсно важлива (так звана *in vivo*) методика контролю якості, що дає можливість прогнозування характеристик дозованої форми.

- Екстремуми при контролі якості *in vitro* можна аргументувати методикою конволюції або деконволюції.

**Рівень В** — заснований на принципі аналізу статистичного моменту. Середній час розчинення *in vitro* порівнюють або із середнім часом утримування або із середнім часом розчинення *in vivo*. Як і за кореляції Рівня А, Рівень В використовує всі дані *in vivo* та *in vitro*, але не досліджує їх кореляцію від точки до точки, тому що це не відображає криву дійсного *in vivo* рівня у плазмі через те, що існують інші криві *in vivo*, які дадуть такий же середній час утримування. Тому, на противагу кореляції Рівня А, не можна сподіватися лише на кореляцію Рівня В при доведенні еквівалентності препарату у разі зміни складу, зміни місця виробництва, зміни постачальника допоміжної речовини тощо. Крім того, дані *in vitro* такої кореляції не можна використовувати для підтвердження екстремумів при контролі якості.

**Рівень С** — при цій кореляції пов'язують одну точку часу розчинення ( $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$  ін.) з одним фармакокінетичним параметром, а саме  $AUC$ ,  $C_{max}$ , або  $t_{max}$ . Це - кореляція в одній точці. Вона не відображає всю форму кривої зростання концентрації у плазмі, що є критичним фактором, який визначає характеристики дозованих форм із негайним вивільненням. Оскільки цей вид кореляції не дає можливості прогнозувати важливі характеристики препарату *in vivo*, він може застосовуватися, в основному, тільки при фармацевтичній розробці або при контролі якості препарату. За таких суттєвих обмежень кореляція Рівня С має такі самі перестороги, що і кореляція Рівня В при підтвердженні еквівалентності препарату у разі внесення змін у склад і місця виробництва, а також обґрунтування екстремумів при контролі якості.

#### **Розробка кореляції Рівня А**

- Дані щодо концентрації у плазмі або в сечі, одержані у певних дослідженнях біодоступності дозованих форм із негайним вивільненням, обробляють із використанням методики деконволюції. Отримані результати можуть характеризувати початкову швидкість зростання концентрації дозованої форми. Вони також характеризують розчинення *in vivo*, якщо стадія контрольованої швидкості зростання концентрації дозованої форми — це її швидкість розчинення (наприклад, абсорбція діючої речовини після її розчинення розглядається як миттєва). Будь-яка методика деконволюції (наприклад, масобаланс або математична деконволюція) буде давати прийнятні результати.
- Біосерію направляють для оцінки розчинення *in vitro* і при цьому досліджують вплив коливань умов розчинення. Деякі зі змінних, котрі можна дослідити, - це прилад (бажано використовувати фармакопейний прилад), інтенсивність перемішування і середовище розчинення (рН, ензими, ПАР,

осмотичний тиск, іонна сила тощо). Немає необхідності завжди вивчати розчинення дозованої форми за всіх визначених умов. Кількість досліджуваних умов буде залежати від того, чи можна знайти кореляцію з результатами *in vitro*, отриманими за найбільш загальних умов дослідження, а саме прилад, інтенсивність перемішування або середовище розчинення і значення рН. Кожен склад і кожна діюча речовина мають специфічні особливості. Оцінка розчинення дозованої форми *in vitro* має проводитися незалежно від рівня розробленої кореляції.

- Криву розчинення *in vitro* порівнюють із кривою швидкості зростання концентрації діючої речовини будь-яким способом. Навіть простим розміщенням однієї кривої на іншій часто можна визначити наявність кореляції. Далі це можна кількісно кваліфікувати шляхом складання рівняння для кожної кривої та порівняння відповідних констант. Найпростіший спосіб продемонструвати кореляцію — графік залежності фракції, абсорбованої *in vivo*, від фракції, вивільненої *in vitro*. При кореляції Рівня А це співвідношення зазвичай лінійне з нахилом 1. Точка перетину може дорівнювати або не дорівнювати нулю залежно від того, чи існує період затримки до того, як система почне вивільняти діючу речовину *in vivo*, або швидкість абсорбції не миттєва, що дасть в результаті обмежену кількість розчиненої, але не абсорбованої діючої речовини. У будь-якому разі має бути кореляція точка-в-точку або Рівня А, якщо співвідношення лінійне з нахилом 1. Це буде означати, що криві по суті сумістились.
- При отриманні кореляції Рівня А тестування *in vitro* можна проводити при вивченні впливу виробничих змін, а саме незначних змін складу, місця виробництва, і заміни обладнання, постачальників допо-

міжних речовин, зміни дозування дозованої форми того самого складу. Однак, така екстраполяція для кореляції Рівня В і Рівня С неможлива.

При розробці кореляції використовують методи статистичної обробки результатів, що враховують всі можливі коливання експериментальних даних. Це — конволюція і деконволюція.

## 8. ЛІТЕРАТУРА

Наведений список літератури, рекомендований до подальшого вивчення.

1. S.C. Chow, J. Shao, H. Wang. Sample Size Calculations in Clinical Research. — London: Taylor&Francis, 2003. — 358 p.
2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 7, 8, 9. Fortieth Report, 2006. — 463 p.
3. Клинические испытания лекарств / Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. — К: МОРИОН, 2006. — 455 с.
4. Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry. - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM); 2001.
5. Принципи використання методів математичної статистики для визначення біоеквівалентності: Методичні рекомендації / Чубенко А.В., Бабиш П.М., Лапід С.М., Єфісцева Т.К., Мальцев В.І., Рудик Ю.С. - К.: Видавничий дім «Авіцена», 2004.- 66 с.

# **ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ**

## АЛЕРГЕННІ ПРОДУКТИ

### Producta allergenica

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Алергенні продукти — фармацевтичні препарати, одержані з екстрактів природних вихідних матеріалів, що містять алергени, які є речовинами, що викликають або провокують алергічне захворювання (гіперчутливість). Велика частина алергічних компонентів мають білкову природу. Алергенні продукти призначені для *in vivo* діагностики або лікування алергічних захворювань (гіперчутливості), що приписуються до цих алергенів.

Алергенні продукти можуть бути у вигляді готового продукту, нерозфасованого висушеного препарату, розчинів або суспензій, призначених для подальшого концентрування або розведення перед застосуванням, або готового препарату у вигляді розчину, суспензії або ліофілізату. Алергенні продукти, призначені для парентерального застосування, уведення в бронхи і слизову оболонку ока, мають бути стерильними.

Алергенні продукти для *діагностичного застосування* звичайно готують як немодифіковані екстракти в розчині 50 % (об/об) гліцерину для скарифікаційного тесту. Для внутрішньошкірних проб або для випробувань провокацією назальним, окулярним або бронхіальним шляхом можуть бути приготовані підходящі розведення водних або гліцеринових екстрактів алергенних продуктів, або безпосередньо перед використанням ліофілізовані немодифіковані екстракти могут бути розчинені.

Алергенні продукти для *імунотерапії* можуть бути або немодифікованими екстрактами, або модифікованими хімічно і/або адсорбованими на різні носії (наприклад, алюміній гідроксид, кальцію фосфат або тирозин).

*Вимоги даної статті не стосуються хімічних речовин, що використовуються винятково в діагностиці контактних дерматитів, хімічно синтезованих продуктів, алергенів, одержаних технологією р-ДНК, готових продуктів, що використовуються на основі індивідуальних алергенів пацієнта. Вони не обов'язкові так само до алергенних продуктів для застосування у ветеринарії.*

#### ВИРОБНИЦТВО

Алергенні продукти одержують з широкого ряду алергенних вихідних матеріалів. Часто їх випускають у вигляді нерозфасованих продуктів, призначених для подальшого розведення або концентрування перед застосуванням. Вони можуть бути оброблені для модифікування або зменшення алергенної активності або можуть залишитися незмінними.

Матеріали тваринного або людського походження, що використовуються у виробництві алергенних про-

дуктів, мають витримувати вимоги статті «5.1.7 Вірусна безпека».

#### ВИХІДНІ МАТЕРІАЛИ

Вихідними матеріалами для приготування алергенних продуктів звичайно є пилок, плісневі грибки (плісень), кліщі, епітелії тварин, отрути перепончастокрилих і певні харчові продукти.

Алергенні продукти характеризують за походженням і типом, методом збирання або приготування, попередньою обробкою. Їх зберігають у певних умовах, що зводять до мінімуму розкладання.

Метод збирання або приготування, як і обробка вихідних матеріалів, мають бути такими, що, по можливості, забезпечують постійний якісний і кількісний склад продукту із серії до серії.

**Пилок.** Вміст потенційних хімічних забруднень, таких як пестициди і важкі метали, має бути зведений до мінімуму. Вимоги мікроскопічного випробування витримує пилок, що містить не більше 1 % стороннього пилка і не більше 1 % спор плісені.

**Кліщі і плісень.** У плісені вміст біологічно активних забруднень, таких як мікотоксини, має бути зведений до мінімуму, і наявність будь-яких кількостей має бути обґрунтована. Слід звести до мінімуму наявність будь-якого алергенного компонента середовища, що використовується для культивування кліщів і плісені як вихідний матеріал. Використання середовища культивування, що містить речовини людського або тваринного походження, має бути обґрунтоване і, якщо необхідно, має бути відповідним чином оброблене для інактивації або видалення можливих інфекційних переносників захворювань.

**Епітелій тварин.** Епітелій тварин має бути одержаний із здорових тварин для уникнення можливого забруднення інфекційними переносниками захворювань.

#### ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА

Алергенні продукти звичайно одержують екстракцією і можуть бути очищені від вихідних матеріалів, використовуючи відповідні методи, для яких підтверджено, що вони зберігають біологічні властивості алергенних компонентів. Алергенні продукти виробляють в умовах, що забезпечують зведення до мінімуму ріст мікроорганізмів і ферментативне розщеплення.

Проведення будь-яких процесів очищення призначене звести до мінімуму вміст будь-яких потенційних подразливих низькомолекулярних компонентів або інших неалергенних компонентів.

Алергенні продукти можуть містити підходящий антимікробний консервант. Природа і концентрація антимікробного консерванта мають бути обґрунтовані.

*Процес виробництва має різні стадії.*

**Нативні алергенні екстракти** одержують після відділення від екстрагованих вихідних матеріалів.

**Проміжні алергенні продукти** одержують подальшою обробкою або модифікацією нативних алергенних екстрактів. Модифікують хімічними (хімічна кон'югація) або фізичними процесами (фізична адсорбція на різні носії, наприклад, алюмінію гідроксид, кальцію фосфат або тирозин). Вони можуть бути так само модифіковані включенням у такі переносники, як ліпосоми або мікросфери, або шляхом додавання інших біологічно активних агентів, що підвищують ефективність або безпеку. Проміжні алергенні продукти можуть бути ліофілізовані.

**Нерозфасовані алергенні препарати** складаються з продуктів у розчині або суспензії, які надалі не обробляють, не модифікують і готові до розведення або наповнення в кінцеві контейнери.

### СТАНДАРТНИЙ ПРЕПАРАТ ПІДПРИЄМСТВА

Вибирають підходящий репрезентативний препарат як стандартний препарат підприємства (СПП (ІНРР)), характеризують і використовують його для контролю відтворюваності продукту із серії до серії. СПП зберігають у вигляді підходящих аліквот в умовах, що забезпечують стабільність, звичайно ліофілізованими.

**Характеристика стандартного препарату підприємства.** *Об'єм випробувань для опису СПП залежить від природи алергенного вихідного матеріалу, знання алергенних компонентів, наявності відповідних реактивів, а також передбачуваного використання. Характеризовані СПП використовують як препарати порівняння при контролі серій нативних алергенних екстрактів або проміжних алергенних продуктів і, якщо можливо, при серійному контролі кінцевих алергенних препаратів.*

СПП характеризують визначенням вмісту білка і білкового профілю, використовуючи підходні методи (такі як ізоелектрофокусування, поліакриламідний гель електрофорез, імуноелектрофорез або профіль молекулярно-масового розподілу). Алергенні компоненти можуть бути визначені відповідними методами (наприклад, імуноблоттинг або поперечний радіоімуноелектрофорез). Характеристика алергенних компонентів може включати ідентифікацію підходящих алергенів на основі серологічних або інших методів, використовуючи збір або окрему сироватку алергічного пацієнта, або алерген-специфічні поліклональні або моноклональні антитіла. Якщо є в наявності алергенні речовини порівняння, може бути проведено визначення вмісту індивідуальних алергенів. Якщо можливо, індивідуальні алергени ідентифікують відповідно до міжнародної установленої номенклатури.

Якщо можливо, проводять визначення біологічної активності СПП із використанням методів *in vivo*, таких як шкірні проби, і виражають в одиницях біологі-

чної активності. Якщо неможливо, для певних екстрактів активність визначають підходящими методами імуноаналізу (наприклад, заснованими на інгібуванні здатності зв'язувати антитіла специфічного імуноглобуліну Е) або методами кількісного визначення одного основного компонента.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентичність підтверджують на проміжній або іншій підходящій стадії, порівнюючи з білковим профілем СПП, використовуючи підходящий метод (наприклад, ізоелектрофокусування, натрію додецилсульфат – поліакриламідний гель електрофорез або імуноелектрофорез).

### ВИПРОБУВАННЯ

*Розроблені різні біохімічні і імунологічні випробування для якісної та кількісної характеристики алергенів. Однак, деякі методи особливо для визначення алергенної активності і алергенного профілю на даний час не доступні для всіх продуктів. Це пов'язано з відсутністю знань щодо алергенних компонентів або не доступністю потрібних реактивів. У зв'язку з цим алергенні продукти класифікують у різні категорії відповідно із зростанням вимог щодо випробувань залежно від якості та передбачуваного застосування.*

*Якщо можливо, для кінцевого препарату проводять такі випробування. Якщо неможливо, їх слід проводити для екстрактів якомога пізніше в процесі виробництва, наприклад, безпосередньо на попередній стадії (модифікації, розведення і т.д.), що перетворює продукт у непридатний для випробування кінцевий препарат.*

**Вода (2.5.12).** Не більше 5 % для ліофілізованого продукту.

**Стерильність (2.6.1).** Алергенні продукти, призначені для парентерального, бронхіального застосування і введення в слизову оболонку ока, мають витримувати випробування на стерильність.

**Вміст білка.** Від 80 % до 120 % вмісту від зазначеного на етикетці даної серії. Якщо можливо випробування біологічної активності, визначення вмісту білка можна не проводити.

**Профіль білків.** Білковий склад визначають підходящими методами, і він має відповідати білковому складу СПП.

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Алергенні продукти, одержані з плісені і призначені до парентерального застосування (крім скарифікаційного тесту), мають витримувати випробування на аномальну токсичність для імуносироватки і вакцин для застосування людиною.

## ВАКЦИНИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ

### Vaccina ad usum humanum

*Комбіновані вакцини, для яких відсутні монографії, що описують дану особливу комбінацію, мають витримувати вимоги кожної окремої статті на індивідуальний компонент з будь-якими необхідними модифікаціями, затвердженими компетентним уповноваженим органом.*

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Вакцини для застосування людиною — лікарські засоби, що містять речовини, здатні викликати у людини специфічну й активну імунну реакцію проти інфекційного агента або токсину, або антигену, виробленого ним. Вони повинні мати показники прийнятної імуногенної активності в організмі людини при застосуванні у відповідності зі спеціально розробленою схемою вакцинації. Вони можуть містити ад'юванти.

Вакцини для застосування людиною можуть містити: організми інактивовані хімічними або фізичними методами, що виявляють адекватні імуногенні властивості; живі організми за природою авірулентні або оброблені для ослаблення вірулентності при збереженні адекватних імуногенних властивостей; антигени, екстраговані з організмів або ті, що секретуються ними, або одержані шляхом генної інженерії; антигени можуть бути використані в їх природному стані або можуть бути детоксиковані хімічними або фізичними методами, а також можуть бути агреговані, полімеризовані або кон'юговані для посилення імуногенності.

Термінологія, що використовується в монографіях на вакцини для застосування людиною, наведена в статті 5.2.1.

*Бактеріальні вакцини* — суспензії різного ступеня каламутності у безбарвних або майже безбарвних рідинах, або вони можуть бути ліофілізовані. Вміст живих або інактивованих бактерій виражають у Міжнародних Одиницях каламутності або, якщо необхідно, визначають прямим підрахунком клітин, або у разі живих бактерій підрахунком життєздатних бактерій.

*Бактеріальні анатоксини* готують із токсинів, зменшуючи токсичність до рівня, що не виявляється, або повністю видаляючи їх фізичними або хімічними методами, при цьому зберігаючи адекватні імуногенні властивості. Токсини одержують з певних штамів мікроорганізмів. Метод виробництва має бути таким, при якому анатоксин не має піддавати реверсії в токсин. Анатоксини можуть бути рідкими або ліофілізованими. Вони можуть бути очищеними і адсорбованими. Адсорбовані анатоксини суспензії білих або сірих часток, диспергованих у безбарвній або блідожовтій рідині, можуть утворювати осад на дні контейнера.

Можливе проведення різних додаткових випробувань, що іноді характеризуються підвищеною селективністю в залежності від випробовуваного алергенного продукту, але в будь-якому разі для алергенних продуктів, призначених для терапевтичного застосування, мають бути проведені валідовані випробування визначення активності (загальної алергенної активності, визначення індивідуальних алергенів або будь-які інші обґрунтовані випробування).

**Алюміній (2.5.13).** Не менше 80 % і не більше 120 % від кількості, зазначеної на етикетці, але в будь-якому разі не більше 1.25 мг на одну людську дозу, якщо немає інших зазначень і якщо як адсорбент використовують алюмінію гідроксид або алюмінію фосфат.

**Кальцій (2.5.14).** Не менше 80 % і не більше 120 % від кількості, зазначеної на етикетці, якщо як адсорбент використовують кальцію фосфат.

**Профіль антигенів.** Ідентифікують антигени за допомогою підхожих методів, використовуючи антиген-специфічні тваринні антитіла.

**Профіль алергенів.** Ідентифікують основні алергенні компоненти за допомогою підхожих методів, використовуючи алерген-специфічні людські антитіла.

**Загальна алергенна активність.** Не менше 50 % і не більше 200 % від зазначеної на етикетці активності при визначенні методом інгібування здатності зв'язувати антитіла специфічного імуноглобуліну Е або іншим підхожим еквівалентним *in vitro* методом.

**Індивідуальні алергени.** Від 50 % до 200 % від зазначеної на етикетці кількості, визначеної підхожим методом.

#### ЗБЕРІГАННЯ

Адсорбовані алергенні продукти не мають бути заморожені.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- біологічну активність і/або вміст білка, і/або концентрацію екстракту,
- шляхи введення і призначене застосування,
- умови зберігання,
- якщо необхідно, назву і кількість доданих антимікробних консервантів,
- для ліофілізованих препаратів:
  - назву, склад і об'єм рідини, що додається для розчинення,
  - термін придатності препарату після розчинення,
- якщо необхідно, що препарат стерильний,
- якщо необхідно, назву і кількість адсорбенту.

*Вірусні вакцини* готують із вірусів, вирощених у тваринах, пташиних ембріонах, у відповідній культурі клітин або тканин або культивовані в клітинах, одержаних шляхом генної інженерії. Це рідини різної каламутності в залежності від типу лікарського засобу або можуть бути ліофілізовані. Рідкі і ліофілізовані лікарські засоби після розчинення можуть забарвлюватися, якщо в живильному середовищі як рН індикатор був використаний, наприклад, феноловий червоний.

### ВИРОБНИЦТВО

**Загальні положення.** Слід показати, що спосіб виробництва даного продукту дозволяє постійно одержувати серії, аналогічні з серією з підтвердженою клінічною ефективністю і безпекою для людини. Вимоги до виробництва, що включають контроль якості в процесі виробництва, зазначені в окремій статті. Якщо немає інших зазначень, певні випробування можуть бути пропущені, якщо, наприклад, валідаційними дослідженнями показано, що виробничі процеси забезпечують постійне одержання продукту, що витримує випробування.

Якщо немає інших зазначень, вакцини виробляють, використовуючи системи посівних серій. Методи приготування мають забезпечувати підтримку адекватних імуногенних властивостей, одержання безпечних лікарських засобів і запобігати забрудненню сторонніми агентами.

Матеріали тваринного або людського походження, що використовуються у виробництві вакцин, мають витримувати загальні вимоги статті «5.1.7. Вірусна безпека» разом з більш специфічними вимогами з вірусної безпеки, наведеними у статтях «5.2.2. Курячі зграї, вільні від специфічних патогенних агентів для виробництва та контролю якості вакцин», «5.2.3. Клітинні субстрати для виробництва вакцин для застосування людиною», «2.6.16. Випробування на сторонні агенти у вірусних вакцинах для застосування людиною» та в окремих статтях.

Якщо немає інших зазначень, у виробництві кінцевої серії вакцини число пасажів вірусу або субкультур бактерій від головної посівної серії не має перевищувати числа, використаного для виробництва вакцини, що виявила в клінічних випробуваннях задовільну безпеку і ефективність.

Вакцини мають бути якомога вільніші від відомих інгредієнтів, що викликають токсичні, алергічні або інші небажані реакції у людини. Можуть бути введені відповідні добавки, включаючи стабілізатори або ад'юванти. Пеніцилін і стрептоміцин не використовують на жодній стадії виробництва, а також не додають у кінцевий продукт, однак в обґрунтованих і дозволених випадках можуть бути використані головні посівні серії, приготовані на середовищах, що містять пеніцилін або стрептоміцин.

Постійність продукції — важлива властивість вакцинної продукції. В окремих статтях на вакцини для застосування людиною наведені межі для різних випро-

бувань, проведених у ході виробництва та в кінцевої серії. Ці межі можуть бути у вигляді максимального, мінімального рівня, максимального або мінімального допуску близько зазначеного рівня. Відповідність зазначеним межам необхідна, але може бути недостатньою для забезпечення постійності виробництва даної вакцини. Тому для відповідних випробувань до кожного продукту виробник має визначити відповідну дію або межу, або межі випуску, що застосовується з точки зору результатів, одержаних для серій, що пройшли клінічні випробування, і тих, які використовуються для демонстрації постійності продукту. Ці межі можуть бути згодом уточнені на статистичній основі, виходячи з даних виробництва.

**Субстрати для розмноження.** Субстрати для розмноження мають витримувати відповідні вимоги Фармакопеї (5.2.2, 5.2.3) або за їх відсутності вимоги, затверджені компетентним уповноваженим органом. Операції з банком клітин і подальшою культурою клітин проводять в асептичних умовах в зоні, де не містяться інші клітини. Сироватка і трипсин, які використовують при приготуванні клітинних суспензій, мають бути вільні від сторонніх агентів.

**Посівні серії.** Штам бактерій або вірусів, використаний у головній посівній серії, ідентифікують за хронологічними записами, які містять інформацію про джерело штаму і подальші маніпуляції з ним. Проводять відповідні дослідження на підтвердження відсутності сторонніх мікроорганізмів у посівній серії.

**Живильне середовище.** Живильні середовища мають бути, наскільки це можливо, вільні від відомих компонентів, що викликають токсичні, алергічні або інші небажані реакції у людини; якщо необхідне включення таких інгредієнтів, слід показати, що їх кількість у кінцевій серії скорочена до рівня, що гарантує безпеку продукту. У живильному середовищі для клітин може бути використана дозволена сироватка тварин (але не людська), але середовища, які використовують для підтримки зростання клітин у період розмноження вірусу, не мають містити сироватки, якщо немає інших зазначень. Середовище для культури клітин може містити такі індикатори рН, як феноловий червоний і дозволени антибіотики в найменшій ефективній концентрації, однак краще використати у виробництві середовище, вільне від антибіотиків.

**Розмноження і збір.** Посівні культури розмножують і збирають за певних умов. Чистоту збору підтверджують відповідними випробуваннями, як зазначено в окремій статті.

**Контрольні клітини.** Для вакцин, що виробляють на культурах клітин, контрольні клітини підтримують і випробовують, як зазначено. Для забезпечення вірогідного контролю ці клітини мають утримуватися в умовах, практично ідентичних до тих, які використовуються для виробничої культури клітин, включаючи використання тих самих серій середовища або заміни середовища.



**Контрольні яйця.** Для живих вакцин, що виробляються з використанням яєць, контрольні яйця інкубують і випробовують, як зазначено у окремій статті.

**Очищення.** Де можливо, проводять валідовані процедури очищення.

**Інактивація.** Інактивовані вакцини виробляють, використовуючи валідовані процеси інактивації, показавши їх ефективність і постійність одержаних результатів. Там, де визнана потенційна можливість забруднення збору, наприклад, для вакцин, що одержують з використанням яєць від здорових птахів із не-SPF(СПВ) зграї, процеси інактивації валідують з урахуванням можливих потенційних забруднень. Випробування інактивації проводять відразу після процесу інактивації, якщо немає інших зазначень.

**Стабільність проміжних продуктів.** У ході виробництва вакцин на різних стадіях одержують проміжні продукти, які часто зберігають протягом тривалого часу. Такими проміжними продуктами є:

- посівні серії,
- живі або інактивовані збори бактеріальних або вірусних культур,
- очищені збори, які можуть містити токсини або анатоксини, полісахариди, бактеріальні або вірусні суспензії,
- очищені антигени,
- адсорбовані антигени,
- кон'юговані полісахариди,
- кінцеві нерозфасовані вакцини,
- вакцини в кінцевому закупореному контейнері, що зберігають при температурі більш низькій за ту, що використовувалася при дослідженнях стабільності, і призначені для випуску без повторного кількісного визначення.

Для проміжних продуктів (крім тих, які використовують швидко) проводять випробування стабільності в заданих умовах зберігання для виявлення очікуваних меж розкладання. Для кінцевих нерозфасованих вакцин випробування стабільності може бути проведене на репрезентативному зразку в умовах еквівалентних тим, які передбачені для зберігання. Для кожного проміжного продукту (крім посівних серій) за результатами випробувань стабільності встановлюється період прийнятної придатності у визначених умовах зберігання.

**Кінцевий нерозфасований продукт.** Кінцевий нерозфасований продукт готують змішуванням інгредієнтів вакцин в асептичних умовах.

**Адсорбенти.** Вакцини можуть бути адсорбовані на алюмінію гідроксиді, алюмінію фосфаті, кальцію фосфаті або іншому підходящому адсорбенті; адсорбенти готують у спеціальних умовах, що забезпечують відповідний фізичний стан і адсорбційні властивості.

**Антимікробні консерванти.** Антимікробні консерванти використовують для запобігання псуванню або

несприятливим ефектам внаслідок мікробного забруднення вакцин протягом їх використання. Антимікробні консерванти не вводять в ліофілізовані продукти. Звичайно антимікробні консерванти не вводять в однодозові рідкі лікарські засоби. Для багатодозових рідких лікарських засобів необхідність введення ефективного антимікробного консерванта визначають з урахуванням можливого забруднення протягом використання і максимального рекомендованого терміну використання після розкриття контейнера.

При використанні антимікробного консерванта слід показати, що не знижується безпека або ефективність вакцин. Звичайно не допускається використання антибіотиків як антимікробних консервантів.

При розробці вакцин уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують ефективність вибраного консерванта впродовж усього терміну придатності лікарського засобу.

Ефективність антимікробного консерванта оцінюють, як зазначено в статті 5.1.3. Якщо не можуть бути виконані вимоги ні критерію А, ні критерію В, в обґрунтованих випадках до вакцин для застосування людиною можна застосовувати такі критерії: число бактерій не має збільшуватися за 24 год і 7 діб, за 14 діб логарифм зниження числа бактерій має складати не менше 3; за 28 діб число бактерій не має збільшуватися; число грибів не має збільшуватися за 14 і 28 діб.

**Кінцева серія.** Кінцеву серію вакцин для парентерального застосування виготовляють, розливаючи в асептичних умовах кінцевий нерозфасований продукт у стерильні контейнери з контролем першого розкриття, які, якщо необхідно, після ліофілізації лікарського засобу закупорюють таким чином, щоб виключити забруднення. Кінцеву серію вакцин не для парентерального застосування виготовляють, розливаючи у підходящих умовах кінцевий нерозфасований продукт у стерильні контейнери з контролем першого розкриття.

**Опис.** Кожний контейнер (пляшка, шприц або ампула) у кожній кінцевій серії має бути переглянтий візуально або механічними способами для підтвердження відповідності за описом.

**Ступінь адсорбції.** При розробці адсорбованих вакцин ступінь адсорбції оцінюється як частина випробувань на стабільність. Ступінь адсорбції у специфікації для кінцевого продукту встановлюють виходячи з результатів, одержаних для серій, використаних у клінічному випробуванні. Узагальнені дані зі стабільності вакцин мають показати, що впродовж всього терміну придатності лікарського засобу ступінь адсорбції не нижчий за ступінь адсорбції серій, використаних у клінічному випробуванні.

**Стабільність.** При розробці лікарського засобу слід показати, що активність кінцевої серії зберігається впродовж всього терміну придатності; оцінюють зниження активності в рекомендованих умовах зберігання, і надмірне зниження активності навіть в тому разі,

якщо значення активності знаходиться в допустимих межах, може вказувати на непридатність вакцини.

**Термін придатності.** Якщо немає інших зазначень, термін придатності встановлюють від початку кількісного визначення або з моменту початку першого кількісного визначення для комбінованих вакцин. Для вакцин, що зберігаються при температурі нижчій, за ту, що використовувалася при випробуваннях стабільності, і призначених для випуску без повторного кількісного визначення термін придатності розраховують від дати закінчення зберігання при низькій температурі. Якщо для даної вакцини не проведено кількісне визначення, термін придатності розраховують від дня затвердженого випробування, що підтверджує стабільність лікарського засобу або, при відсутності цього, від дня ліофілізації або від дня заповнення кінцевих контейнерів. Для комбінованих вакцин, компоненти яких знаходяться в окремих контейнерах, за термін придатності лікарського засобу беруть термін придатності одного з компонентів, що закінчується першим.

Термін придатності застосовується для вакцин, що зберігаються у запропонованих умовах.

**Випробування на тваринах.** У відповідності до положення Європейської Конвенції із «Захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», випробування мають бути проведені таким чином, щоб використати якомога менше тварин, заподіювати їм найменший біль, страждання, стрес або тривалу шкоду. Виходячи з даного положення, визначають критерії оцінки випробувань, включених в окремі статті. Наприклад, якщо зазначено, що тварина виявляє позитивну реакцію, інфікована та ін. або спостерігаються типові клінічні ознаки або загибель, тоді, як тільки одержано досить свідчень про позитивність результатів досліджуваних тварин, їх або гуманно знищують, або відповідним чином лікують для запобігання зайвим стражданням. Відповідно до «Загальних зауважень» можуть бути використані альтернативні методи випробування, що дозволяють показати відповідність вимогам окремої статті, використання подібних випробувань особливо заохочується, якщо воно веде до виключення або скорочення використання тварин або скорочує їх страждання.

### ВИПРОБУВАННЯ

Вакцини мають витримувати випробування, зазначені в окремих статтях, включаючи, якщо необхідно, випробування, наведені нижче.

**pH (2.2.3).** Рідкі вакцини після розчинення, якщо необхідно, мають витримувати межі pH, затверджені для конкретного лікарського засобу.

**Ад'юванти.** Якщо вакцина містить ад'юванти, слід визначити їх кількість, яка знаходиться в прийнятних ме-

жах відносно кількості, що очікується (див. також випробування на алюміній і кальцій, наведені нижче).

**Алюміній (2.5.13).** Якщо у вакцині використаний алюмінієвий адсорбент, має бути не більше 1.25 мг алюмінію (Al) в одній дозі для людини, якщо немає інших зазначень.

**Кальцій (2.5.14).** Якщо у вакцині використаний кальцієвий адсорбент, має бути не більше 1.3 мг кальцію (Ca) в одній дозі для людини, якщо немає інших зазначень.

**Вільний формальдегід (2.4.18).** Якщо при приготуванні вакцин був використаний формальдегід, має бути не більше 0.2 г/л вільного формальдегіду в кінцевому продукті, якщо немає інших зазначень.

**Фенол (2.5.15).** Якщо при приготуванні вакцин був використаний фенол, має бути не більше 2.5 г/л фенолу в кінцевому продукті, якщо немає інших зазначень.

**Вода (2.5.12).** Не більше 3.0 % (м/м) для ліофілізованих вакцин, якщо немає інших зазначень.

**Об'єм, що витягається (2.9.17).** Якщо немає інших зазначень, вакцини мають витримувати випробування на об'єм, що витягається.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці. Якщо немає інших зазначень, зберігають при температурі (5±3) °C; не допускається заморожування рідких адсорбованих вакцин.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву лікарського засобу,
- інформацію, що ідентифікує кінцеву серію,
- дозу, що рекомендується для застосування людиною, і шлях введення,
- умови зберігання,
- термін придатності,
- назву та кількість усіх антимікробних консервантів,
- назви всіх антибіотиків, ад'ювантів, барвників або стабілізаторів, що входять до складу вакцини,
- назви всіх компонентів, здатних викликати несприятливу дію, і будь-які протипоказання щодо застосування вакцини;
- для ліофілізованих вакцин:
  - назву або склад і об'єм рідини, що додається для розчинення,
  - термін придатності лікарського засобу після розчинення.

N

У залежності від природи вакцин можуть бути проведені додаткові випробування з контролю якості та специфічної токсичності препарату, що наводяться в окремій статті.

В обґрунтованих випадках допускається встановлювати термін придатності кінцевої серії препарату з моменту завершення кількісного визначення.

**Тіомерсал.** Якщо при приготуванні вакцин був використаний тіомерсал, має бути не більше 0.12 г/л тіомерсалу в кінцевому продукті. Метод проведення випробування слід наводити в окремій статті.

## ЕФІРНІ ОЛІЇ

### Aetherolea

*Положення даної статті поширюються, насамперед, на ефірні олії, описані в окремих статтях Фармакопеї. Можливість застосування цієї статті до інших ефірних олій вирішується компетентним уповноваженим органом.*

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Продукти із запахом, звичайно складного складу, одержані з ботанічно певної рослинної сировини методом перегонки з водяною парою, сухої перегонки або підходящим механічним способом без нагрівання. Ефірні олії звичайно відділяють від водної фази фізичними способами, які суттєво не змінюють їх складу.

Ефірні олії можуть бути піддані подальшій відповідній обробці. Комерційна ефірна олія може бути відома як детерпенована, десесквітерпенована, ректифікована або «х»-вільна.

- *Детерпенована ефірна олія* — ефірна олія, з якої повністю або частково видалені монотерпенові вуглеводні.
- *Детерпенована та десесквітерпенована ефірна олія* — ефірна олія, з якої повністю або частково видалені моно- і сесквітерпенові вуглеводні.
- *Ректифікована ефірна олія* — ефірна олія, піддана фракційній перегонці для видалення певних компонентів або модифікації складу.
- *«х»-вільна ефірна олія* — ефірна олія, з якої повністю або частково видалені один або більше компонентів.

#### ВИРОБНИЦТВО

Згідно з окремою статтею, рослинна сировина має бути свіжою, зів'ялою, висушеною, суцільною або здрібненою.

*Перегонка з водяною парою.* Ефірну олію одержують продуванням пари крізь рослинну сировину у підходящому обладнанні. Пара може подаватися із зовнішнього джерела або утворюватися при кип'ятінні води під сировиною, або кип'ятінням води, в яку занурена сировина. Водяна пара і пара олії конденсуються. Воду і ефірну олію розділяють декантацією.

*Суха перегонка.* Ефірну олію одержують нагріванням стебел або кори у підходящому обладнанні при високій температурі без використання води або пари.

*Механічний спосіб.* Ефірну олію, звичайно відому як олію, одержану «холодним пресуванням», виготовляють внаслідок механічного процесу без нагрівання. Це, переважно застосовний до плодів цитрусових, включає віджим олія з оплодня і подальше розділення фізичними способами.

У певних випадках до ефірних олій можуть додаватися підходящі антиоксиданти.

#### ОПИС

Визначають зовнішній вигляд і запах ефірної олії.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ефірні олії ідентифікують за їх газохроматографічним профілем або за його відсутності, будь-яким іншим випробуванням (наприклад, методом тонкошарової хроматографії).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

##### ЗАГАЛЬНІ ВИПРОБУВАННЯ

Ефірні олії мають витримувати вимоги наведених нижче випробувань.

**Відносна густина (2.2.5).**

**Показник заломлення (2.2.6).**

**Оптичне обертання (2.2.7).**

**Жирні олії й осмолювані ефірні олії в ефірних оліях (2.8.7).**

##### ДОДАТКОВІ ВИПРОБУВАННЯ

Якщо необхідно, ефірні олії мають витримувати вимоги наведених нижче випробувань.

**Температура тверднення (2.2.18).**

**Кислотне число (2.5.1).**

**Перекисне число (2.5.5).**

Сторонні ефіри в ефірних оліях (2.8.6).

Залишок після випарювання ефірних олій (2.8.9).

Вода (2.8.5).

Розчинність ефірних олій у спирті (2.8.10).

**Фальсифікація.** Якщо доцільно, можуть бути проведені випробування з виявлення однієї або більше фальсифікацій методом тонкошарової хроматографії (2.2.27) або газової хроматографії (2.2.28) з використанням, якщо необхідно, хіральної колонки, або будь-яким іншим відповідним методом.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): методом внутрішньої нормалізації.

Нарівні з випробуванням на придатність хроматографічної системи, наведеним у окремій статті, якщо необхідно, перевіряють придатність хроматографічної системи, використовуючи наведене нижче випробування, що проводиться періодично в рамках робіт з експлуатаційної кваліфікації обладнання.

Хроматограма, представлена на Рис. 2098-1, наведена як приклад.

**Розчин порівняння:** ФСЗ ефірної олії. Якщо необхідно, розчин порівняння може бути розведений гептаном Р.

**Колонка:**

— матеріал: кварц;

— розмір: 60 м × 0.25 мм;

— нерухома фаза: макрогол 20 000 Р (0.25 мкм).

Газ-носіє: гелій для хроматографії Р.

Лінійна швидкість газу-носія: 1.0 мл/хв.

Поділ потоку: 1:500. Співвідношення розподілу потоку/об'єму проби, що вводиться, можна відрегулювати у відповідності зі специфікою використовуваного приладу за умови зберігання завантаження на колонку.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 15	70
	15 - 100	70 → 240
	100 - 105	240
Блок вводу проб		250
Детектор		270

**Детектор:** полуменево-іонізаційний.

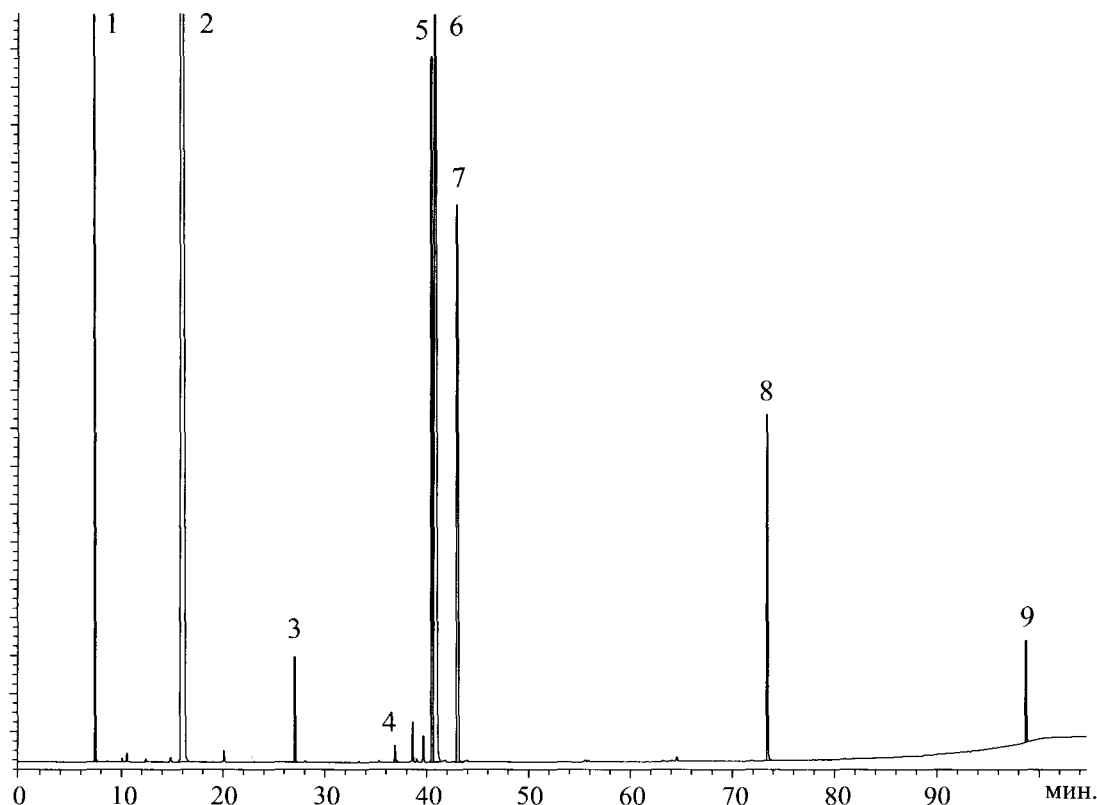
**Об'єм проби, що вводиться:** 1 мкм.

**Ідентифікація компонентів:** використовують хроматограму ФСЗ ефірної олії.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння:

— коефіцієнт розділення: не менше 1.5 між піками ліналолу та ліналіл ацетату;

— співвідношення сигнал/шум: не менше 100 для піка деканалу;



1. α-пінен  
2. цинеол

3. гексанол  
4. деканол

5. ліналол  
6. ліналілу ацетат

7. β-каріофілен  
8. евгенол

9. бензил саліцилат

Рисунок 2098.-1. Типова хроматограма ефірних олій

— *нормування*: вміст кожного з 9 компонентів, у відсотках, має знаходитися у межах, встановлених для хроматограми *ФСЗ ефірної олії*.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У максимально наповнених повітронепроникних контейнерах.

**МАРКУВАННЯ**

На етикетці зазначають:

- наукову назву рослинної сировини, що використовується;
- якщо необхідно, тип і/або хемотип ефірної олії;
- якщо необхідно, метод виробництва;
- якщо необхідно, назву і концентрацію доданого антиоксиданта;
- якщо необхідно, додаткові технологічні стадії, не зазначені в розділі «Визначення».

**ІМУНОСИРОВАТКА ТВАРИН  
ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ**

*Immunosera ex animale ad usum  
humanum*

**ВИЗНАЧЕННЯ**

Імуносироватка тварин для застосування людиною – рідкі або ліофілізовані препарати, що містять очищені імуноглобуліни або фрагменти імуноглобулінів, одержаних із сироватки або плазми імунізованих тварин різних видів.

Імуноглобуліни або фрагменти імуноглобулінів здатні специфічно нейтралізувати або зв’язувати антигени, які були використані при імунізації. До антигенів належать мікробні або інші токсини, людські антигени, суспензії бактеріальних або вірусних антигенів, отрути змій, скорпіонів і павуків. Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом’язового введення після розведення, якщо необхідно.

**ВИРОБНИЦТВО**

**ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

Слід показати, що спосіб виробництва дозволяє послідовно одержувати імуносироватку прийнятної безпеки, активності в організмі людини і стабільності.

Будь-який реактив біологічної природи, використовуваний у виробництві імуносироваток, має бути вільний від забруднень бактеріями, грибами і вірусами. Загальні вимоги по статті «5.1.7. Вірусна безпека» застосовні для виробництва імуносироваток тварин для застосування людиною разом з більш специфічними вимогами з вірусної безпеки, наведеними нижче. Метод приготування має включати етап або етапи, які показано, що видаляють або інактивують відомі інфекційні агенти.

Використовувані методи виробництва мають бути валідовані, ефективні, відтворювані і не мають зменшувати біологічну активність продукту.

Метод виробництва має бути валідований таким чином, щоб при проведенні випробування на аномальну токсичність імуносироваток і вакцин для людського застосування (2.6.9) продукт витримував випробування.

*Стандартні препарати.* Серія, яка показана, що придатна в клінічних випробуваннях, або репрезентативна серія, що згодом використовується як стандартний препарат для випробувань на чистоту і наявність високомолекулярних білків.

**ТВАРИНИ**

Використовують затверджені компетентними органами види тварин, здорові особини яких зберігають винятково для виробництва імуносироватки. Їх обстежують на відсутність певного переліку інфекційних агентів. При введенні тварин у закрите стадо слід провести спеціальні заходи, включаючи карантинні. Якщо необхідно, беруть до уваги додаткові специфічні агенти в залежності від географічного розташування установи, яку використовують для годування і розмноження тварин. Корми одержують із контрольованих джерел і не додають тваринних білків. Постачальників тварин сертифікують компетентні органи.

Якщо тварин лікують антибіотиками, перед збиранням крові або плазми допускається їх витримувати певний період часу. Тварин не лікують пеніциліновими антибіотиками. Якщо застосована жива вакцина, також установлюють необхідний період очікування між вакцинацією і збиранням сироватки або плазми для виробництва імуносироватки.

**ІМУНІЗАЦІЯ**

Якщо необхідно, проводять ідентифікацію і опис використовуваних антигенів, де суттєво, демонструють відсутність сторонніх інфекційних агентів. Антигени ідентифікують за назвою і номером серії; реєструють інформацію щодо джерела і методу приготування.

Відібраних тварин ізолюють не менше як на один тиждень перед імунізацією, яку проводять за програмою з використанням бустерних ін’єкцій через відповідні інтервали. Можуть бути використані ад’юванти.

Тварин утримують, проводячи звичайний загальний ветеринарний нагляд, і контролюють утворення специфічних антитіл на кожному циклі імунізації.

Перед забором крові або плазми тварин ретельно обстежують. При виявленні у тварини будь-якого патологічного ураження, не пов'язаного з процесом імунізації, її, як і інших тварин даної групи, не використовують поки достовірно не буде встановлена безпека використання цих тварин для приготування продукту.

### ЗАБІР КРОВІ АБО ПЛАЗМИ

Забір крові проводять пункцією вени або плазмофорезом. Місце пункції збривають, очищають і дезінфікують. Тварини можуть бути знеболені за умови, що це не впливає на якість продукту. Якщо немає інших зазначень, може бути використаний антимікробний консервант. Забір крові або плазми проводять таким чином, щоб забезпечити стерильність продукту. Цей процес виконують на ділянці, ізольованій від місця утримування і годування тварин, а також місця, де проводять очищення імуносироватки. Якщо сироватку або плазму потрібно зберігати до подальшої обробки, забезпечують її захист від забруднень мікробами.

Можна об'єднати окремі проби плазми або сироватки до очищення. Перед очищенням для окремих або об'єднаних проб проводять випробування, наведені нижче.

**Випробування на наявність вірусних забруднень.** Для проведення випробування беруть пробу до додавання антимікробного консерванта або після його нейтралізації, якщо консервант вже було додано. Кожну об'єднану пробу випробовують на наявність забруднюючих вірусів підходящим випробуванням *in vitro*.

Кожну об'єднану пробу випробовують на наявність вірусів інокуляцією на культурі клітин, здатних виявити широку низку вірусів, істотних для даного конкретного продукту.

**Активність.** Проводять біологічне випробування, зазначене в окремій статті, і результати виражають в Міжнародних Одиницях на мілілітр, якщо необхідно. Може бути використаний також відповідний валідований метод *in vitro*.

**Вміст білка.** Випробовуваний продукт розбавляють розчином 9 г/л натрію хлориду *P* до одержання розчину, що містить близько 15 мг білка у 2 мл. 2 мл одержаного розчину помішають в круглodonну центрифужну пробірку, додають 2 мл розчину 75 г/л натрію молібдату *P* і 2 мл суміші кислота сірчана, вільна від азоту, *P*-вода *P* (1:30). Одержану суміш струшують, центрифугують протягом 5 хв, зливають надосадову рідину і, помістивши пробірку догори дном на фільтрувальний папір, зливають залишки рідини. В осаді визначають вміст азоту методом спалення кислотою сірчаною (2.5.9) і розраховують вміст білка, множачи одержаний

результат на 6.25. Вміст білка має бути у зазначених межах.

### ОЧИЩЕННЯ І ВІРУСНА ІНАКТИВАЦІЯ

Імуноглобуліни концентрують і очищають фракційним осадженням, хроматографуванням, імуноадсорбцією або іншими хімічними або фізичними методами. Потім вони можуть бути оброблені ферментами. Вибирають і валідують методи, які запобігають забрудненню на всіх стадіях процесу і дозволяють уникнути утворення білкових агрегатів, що впливають на імунобіологічні властивості продукту. Для продуктів, що мають складаються із фрагментів імуноглобулінів, використовувати методи валідують для гарантованої повної фрагментації. Використовувати методи очищення мають виключати утворення додаткових компонентів, які погіршують якість і безпеку продукту.

Якщо немає інших зазначень, використовують валідовані процеси видалення і/або інактивациі вірусів. Відбирають методи, що дозволяють уникнути утворення полімерів або агрегатів і, якщо продукт не має складатися з Fab' фрагментів, зменшити розщеплення F(ab')<sub>2</sub> в Fab' фрагменти.

Після очищення і обробки для видалення і/або інактивациі вірусів до проміжного продукту може бути доданий стабілізатор, який може зберегти його протягом певного часу, виходячи з даних стабільності.

Лише проміжний продукт, що витримує нижче наведені випробування, може бути використаний для приготування кінцевого нерозфасованого продукту.

**Чистота.** Випробування проводять методом невідновлюючого електрофорезу в поліакриламідному гелі (2.2.31), порівнюючи зі стандартним препаратом. На електрофореграмах одержані смуги мають бути ідентичні за інтенсивністю і не мають виявлятися ніякі додаткові смуги.

### КІНЦЕВИЙ НЕРОЗФАСОВАНИЙ ПРОДУКТ

Кінцевий нерозфасований продукт виготовляють з окремого або об'єднаного проміжного продукту, одержаного з тварин одного виду. Проміжні продукти різної специфічності можуть бути об'єднані.

Можуть бути додані антимікробний консервант і стабілізатор. Якщо до крові або плазми був доданий антимікробний консервант, ту саму речовину використовують і в кінцевому нерозфасованому продукті.

Тільки кінцевий нерозфасований продукт, що відповідає вимогам, зазначеним нижче, може бути використаний для приготування кінцевої серії.

**Антимікробні консерванти.** Якщо необхідно, підходящим фізико-хімічним методом проводять визначення кількості антимікробного консерванта. Препарат має містити не менше 85 % і не більше 115 % кількості, зазначеної на етикетці.

**Стерильність (2.6.1).** Препарат має витримувати випробування на стерильність.

### КІНЦЕВА СЕРІЯ

Кінцеву серію імуносироватки в асептичних умовах фасують у стерильні контейнери з контролем першого розкриття. Контейнери закупорюють так, щоб запобігти забрудненню.

Тільки кінцева серія, що відповідає вимогам, зазначеним нижче в розділах «Ідентифікація», «Випробування» і «Кількісне визначення», може бути випущена для застосування. Якщо для кінцевого нерозфасованого продукту були проведені випробування на осмоляльність, вміст білка, молекулярно-масовий розподіл, антимікробні консерванти, стабілізатори, чистоту, сторонні білки, альбумін і кількісне визначення і одержані задовільні результати, ці випробування можуть бути пропущені для кінцевої серії.

*Випробовуваний препарат розчиняють, як зазначено на етикетці, безпосередньо перед проведенням ідентифікації, випробувань на чистоту (крім випробування розчинності і вода) і кількісне визначення.*

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентифікацію проводять, використовуючи імунобіологічні випробування і, якщо необхідно, визначення біологічної активності. Для підтвердження ідентичності може бути використане і кількісне визначення.

### ВЛАСТИВОСТІ

Імуносироватки — прозорі або опалесцентні рідини, безбарвні або блідо-жовтого кольору. Вони вільні від каламуті. Ліофілізовані продукти — білі або жовтаві порошки або являють собою тверду крихку масу. Після розчинення вони мають такі самі властивості, як і рідкі препарати.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчинність.** До контейнера випробовуваного препарату додають об'єм рідини для розчинення, зазначений на етикетці. Препарат має повністю розчинитися протягом часу, зазначеного на етикетці.

**Об'єм, що витягається (2.9.17).** Препарат має витримувати випробування на об'єм, що витягається.

**pH (2.2.3).** Значення pH мають знаходитися в межах, затверджених для індивідуального продукту.

**Осмоляльність (2.2.35).** Не менше 240 мосмол/кг після розведення, якщо необхідно.

**Вміст білка.** Від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного на етикетці, і не більше 100 г/л.

Випробовуваний препарат розводять розчином 9 г/л *натрію хлориду P* до одержання розчину, що містить близько 15 мг білка в 2 мл. 2 мл одержаного розчину поміщають у круглодонну центрифужну пробірку, додають 2 мл розчину 75 г/л *натрію молібдату P* і 2 мл суміші *кислота сірчана, вільна від азоту P- вода P (1:30)*. Одержану суміш струшують, центрифугують протягом 5 хв, зливають надосадову рідину і дають стекти на фільтрувальний папір залишкам рідини, помістивши пробірку догори дном. В осаді визначають вміст азоту методом мінералізації кислотою сірчаною (2.5.9) і розраховують вміст білка, множачи одержаний результат на 6.25.

**Молекулярно-масовий розподіл.** Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29 або 2.2.30). Препарат має відповідати специфікації, що затверджена для індивідуального продукту.

**Антимікробні консерванти.** Якщо необхідно, визначають кількість антимікробного консерванта відповідним фізико-хімічним методом. Його кількість має бути не менша мінімальної ефективної кількості і не більша 115 % від зазначеної на етикетці.

**Фенол (2.5.15).** Не більше 2.5 г/л для препаратів, що містять фенол.

**Стабілізатор.** Визначають кількість стабілізатора підходящим фізико-хімічним методом. Препарат має містити не менше 80 % і не більше 120 % кількості від зазначеної на етикетці.

**Чистота.** Визначення проводять методом невідновлюючого електрофорезу в поліакриламідному гелі, порівнюючи зі стандартним препаратом. На електрофореграмах не мають виявлятися ніякі додаткові смуги.

**Сторонні білки.** При випробуванні методами преципітації зі специфічними антисироватками в препараті мають виявлятися лише білки заявлених видів тварин, якщо немає інших зазначень, наприклад, випадків, коли в процесі виробництва використовують матеріал людського походження.

**Альбумін.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, при електрофоретичному випробуванні вміст альбуміну має бути не більше межі, затвердженої для даного продукту, і, в будь-якому разі, не більше 3 %.

**Вода (2.5.12).** Не більше 3 %.

**Стерильність (2.6.1).** Препарат має витримувати випробування на стерильність.

**Пірогени (2.6.8).** Якщо немає інших зазначень, препарат має витримувати випробування на пірогени. Якщо немає інших зазначень, уводять на 1 кг маси кролика 1 мл препарату.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять біологічне визначення, як зазначено в окремій статті, і виражають результати в Міжнародних Одиницях на мілілітр, якщо необхідно. Може бути використане валідоване випробування *in vitro*.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці, при температурі, зазначеній на етикетці. Не допускається заморожування рідких препаратів.

*Термін придатності.* Термін придатності вираховують від початку кількісного визначення.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- кількість Міжнародних Одиниць на мілілітр, якщо необхідно,
- вміст білка в контейнері;
- для ліофілізованих препаратів:
  - назву і об'єм рідини, що додається для розчинення,
  - імуносироватка має бути використана безпосередньо після розчинення,
  - час, необхідний для повного розчинення.
- шлях введення;
- умови зберігання;
- термін придатності, крім контейнерів, які містять менше 1 мл в індивідуальній упаковці. Термін придатності може бути пропущений на етикетці контейнера, якщо це зазначено на упаковці і етикетка на упаковці зазначає про необхідність утримування контейнерів в упаковці до необхідного застосування;
- вид тварин;
- назву та кількість будь-якого антимікробного консерванта, стабілізатора й іншої речовини, доданих до імуносироватки.

N

В обґрунтованих випадках допускається встановлювати термін придатності препарату з моменту завершення кількісного визначення.

**Вміст білка.** Випробування на вміст білка в імуносироватках допускається проводити іншим методом, наведеним у статті «2.5.33. Загальний білок».

## ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЗАСОБИ

### Plantae medicinales praeparatore

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні засоби одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації. До них належать стовчена або подрібнена в порошок рослинна сировина, настійки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки й оброблені соки рослин.

Лікарські рослинні чаї мають відповідати вимогам статті «Лікарські рослинні чаї».

Розчинні лікарські рослинні чаї складаються з порошку або гранул одного або декількох рослинних лікарських засобів, призначених для приготування орального розчину безпосередньо перед використанням.

N

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні засоби являють собою цілу, різану, стовчену або здрібнену на порошок рослинну сировину, збори, брикети, чаї, екстракти, настійки, ефірні олії, жирні масла, віджаті соки, оброблені соки рослин, слизи, смоли. Лікарські рослинні засоби одержують із лікарської рослинної сировини за допомогою екстракції, дистиляції, віджиму, фракціонування, очищення, концентрування або ферментації.

Вимоги до окремих лікарських рослинних засобів наведені також у статтях «Екстракти», «Ефірні олії», «Рослинні жирні масла», «Лікарські рослинні чаї».

Сировина, що використовується для приготування лікарських рослинних засобів, має витримувати вимоги статті «Лікарська рослинна сировина».

### Збори

### Species

### ВИЗНАЧЕННЯ

Збори являють собою суміші декількох видів здрібненої, рідше цілої, лікарської рослинної сировини з морфологічними ознаками, характерними для компонентів, що входять до складу зборів і використовуються як лікарські засоби. Збори для орального застосування аналогічні з рослинними чаями. Іноді до них додають солі, ефірні олії.



## ВИРОБНИЦТВО

Складові компоненти зборів мають витримувати вимоги відповідних окремих статей на дану лікарську рослинну сировину. Сировину, що входить до складу зборів, подрібнюють окремо. Ступінь подрібнення сировини, що входить до складу зборів, використовуваних для приготування настоїв і відварів, має відповідати вимогам нормативної документації на конкретний лікарський засіб.

Листя, трави та кору ріжуть; шкірясте листя перетворюють у крупний порошок; коріння і кореневища в залежності від форми, розмірів і твердості ріжуть або дроблять; плоди та насіння подрібнюють на млині або пропускають крізь вальці; деяке насіння й ягоди використовують цілими; квітки та дрібні квіткові кошики використовують цілими або подрібнюють.

Компоненти, що входять до складу збору, перемішують до одержання рівномірної суміші. Якщо до складу збору входить сіль, із неї готують насичений розчин і обприскують ним збір при перемішуванні, після чого висушують при температурі не вище 60 °С.

Сировину, гігроскопічну і що легко псується від зволоження, слід додавати до збору після обприскування інших компонентів розчином солі та висушування з подальшим перемішуванням.

Ефірну олію вносять до збору у вигляді спиртового розчину (1:10) обприскуванням при перемішуванні.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Збори ідентифікують, використовуючи їх макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні характеристики, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

У зборах визначають запах.

Якщо необхідно, збори мають витримувати вимоги випробування, наприклад, із визначення загальної золи (2.4.16), золи, нерозчинної в кислоті хлористоводневій (2.8.1), речовин, що екстрагуються, показника набрякання (2.8.4), показника гіркоти (2.8.15), важких металів (2.4.27, 2.4.8), втрати в масі при висушуванні (2.2.32) або визначення води (2.2.13) для зборів із високим вмістом ефірних олій, мікробіологічної чистоти (5.1.4) та ін.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Де можливо, проводять кількісне визначення вмісту діючих речовин компонентів збору підходящим методом.

## Брикети

## ВИЗНАЧЕННЯ

Брикети являють собою лікарську рослинну сировину або збори спресовані у брикети і використовуються як лікарські засоби. Вони мають витримувати вимоги, наведені для лікарської рослинної сировини або зборів, відповідно.

ЛІКАРСЬКА РОСЛИННА  
СИРОВИНА

## Plantae medicinales

## ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарська рослинна сировина — переважно цілі, здрібнені або різані рослини, частини рослин, водорості, гриби, лишайники у необробленому, звичайно висушеному, іноді свіжому вигляді. Деякі соки, що не були піддані спеціальній обробці, також є лікарською рослинною сировиною. Назва лікарської рослинної сировини точно визначається ботанічною назвою відповідно до біноміальної системи (рід, вид, різновид, автор).

## ВИРОБНИЦТВО

Лікарську рослинну сировину одержують культивуванням або збором дикорослих рослин. Для гарантії якості рослинної сировини суттєвими є умови культивування, збору, сортування, сушіння, здрібнення та зберігання.

Лікарська рослинна сировина 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 в сировині не залишилося шкідливих домішок. При проведенні деконтамінації лікарської рослинної сировини забороняється застосування етиленоксиду.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Лікарську рослинну сировину ідентифікують, використовуючи її макроскопічні і, якщо необхідно, мікроскопічні характеристики, а також інші необхідні випробування (наприклад, тонкошарову хроматографію).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, проводять випробування на вміст сторонніх домішок (2.8.2).

Лікарська рослинна сировина, яка може бути фальсифікована, має піддаватися відповідним специфічним випробуванням.

Якщо необхідно, лікарська рослинна сировина має витримувати інші випробування, наприклад, визначення загальної золи (2.4.16), золи, не розчинної у кислоті хлористоводневій (2.8.1), показника набрякання (2.8.4), показника гіркоти (2.8.15), речовин, що екстрагуються.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, визначається втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Визначення води (2.2.13) проводять для лікарської рослинної сировини з високим вмістом ефірних олій.

Лікарська рослинна сировина 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 наявності, 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 лікарської рослинної сировини важкими металами. Якщо в окремій статті не зазначені межі вмісту важких металів або окремих елементів, зазначення таких меж може вимагатися у разі їх обґрунтування.

Рекомендації з мікробіологічної чистоти продуктів, що складаються тільки з одного чи декількох видів лікарської рослинної сировини, наведені в статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4. – Категорія 4).

Якщо необхідно, може вимагатися регламентація вмісту афлатоксинів.

У деяких специфічних випадках має бути врахований ризик радіоактивного забруднення.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо немає інших зазначень, проводять кількісне визначення лікарської рослинної сировини підходящим методом.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.01 % (100 ppm), якщо лікарська рослинна сировина призначена для приготування зборів або чаїв.

До 1.00 г тонко здрібненого порошку лікарської рослинної сировини 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 знезолений 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*.

Вміст важких металів можна визначити також (2.4.27).

**Радіонукліди.** Лікарська рослинна сировина має витримувати вимоги, встановлені компетентним уповноваженим органом.

## ЛІКАРСЬКІ РОСЛИННІ ЧАЇ

### Plantae ad ptisanam

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські рослинні чаї складаються винятково з одного або декількох видів лікарської рослинної сировини і призначені для приготування водних витягів для орального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації. Ці препарати готують безпосередньо перед використанням.

Лікарські рослинні чаї звичайно поставляють «in bulk» або в пакетиках.

Використовувана лікарська рослинна сировина має відповідати вимогам відповідних монографій Фармакопеї або, за їхньої відсутності, загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

Рекомендації з мікробіологічної чистоти лікарських рослинних чаїв (5.1.4. – Категорія 4) мають враховувати запропонований спосіб застосування (використання киплячої або некиплячої води).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентифікація лікарської рослинної сировини, що входить до складу лікарських рослинних чаїв, проводиться ботанічним дослідженням.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Перевірку співвідношення лікарської рослинної сировини, що входить до складу лікарських рослинних чаїв, проводять підходящим методом.

Лікарські рослинні чаї у пакетиках мають витримувати таке випробування.

**Однорідність маси.** Визначають середню масу 20 випадково обраних одиниць у такий спосіб: зважують кожен повний пакетик лікарського рослинного чаю, відкривають його без втрати будь-якого фрагмента, звільняють його цілком, використовуючи щітку. Зважують порожній пакетик і визначають масу вмісту за допомогою віднімання. Повторюють операцію з іншими дев'ятнадцятьма пакетиками. Якщо немає відповідного обґрунтування, не більше двох із двадцяти індивідуальних мас вмісту можуть відхилитися від середньої маси вмісту більш як на величину, зазначену нижче в таблиці, і жодна маса не може виходити за межі, що у два рази перевищують цю величину.

Середня маса	Припустиме відхилення, %
Менше 1.5 г	15 %
Більше 1.5 г, але менше 2.0 г	10 %
Більше 2 г	7.5 %

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

## ВИЗНАЧЕННЯ

Розчинний лікарський рослинний чай складається з порошку або гранул одного або декількох лікарських рослинних засобів, призначених для приготування водного розчину для орального застосування безпосередньо перед використанням. Вони також мають витримувати вимоги статей «Порошки для орального застосування» і «Гранули», відповідно.

Розчинний лікарський рослинний чай звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, розмір гранул, маса вмісту контейнера, час розчинення, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

# ПРОДУКТИ, ОДЕРЖУВАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕХНОЛОГІЇ РЕКОМБІНАНТНОЇ ДНК

## Producta ab ADN recombinante

У даній статті наведені загальні вимоги з розробки і виробництва продуктів, одержуваних за допомогою технології рекомбінантної ДНК (р-ДНК). У конкретних випадках ці вимоги можуть бути не повними і можуть бути доповнені, або додаткові вимоги можуть бути встановлені в окремій статті або компетентними уповноваженими органами.

*Стаття не застосовна до модифікованих живих організмів, наприклад, до живих вакцин, призначених для безпосереднього застосування людиною або тваринами.*

## ВИЗНАЧЕННЯ

Продукти, одержувані за допомогою технології р-ДНК, виробляють, використовуючи генетичні модифікації, при яких ДНК, що кодує цільовий продукт, вводять звичайно з допомогою плазмиди або вірусного вектора у підходящий мікроорганізм або культуру клітин, де ця ДНК експресується і транскрибується у білок. Цільовий продукт потім екстрагують і очищують. Клітина або мікроорганізм до введення вектора називається клітиною хазяїном; стійка сполука двох організмів, використовуваних у виробничому процесі, називається системою хазяїн-вектор.

## ВИРОБНИЦТВО

Виробництво засноване на валідованих системах посівних серій з використанням комбінації хазяїном-вектор, для яких виконуються всі вимоги компетентних уповноважених органів. У системі посівних серій використовують головний банк клітин і робочий банк клітин, одержаних з головної посівної серії хазяїн-векторної комбінації. Має бути даний докладний опис умов культивування, екстракції, стадій очищення і дано визначення серії продукту.

Матеріали тваринного або людського походження, що використовуються у виробництві продуктів, одержаних за допомогою технології р-ДНК мають витримувати вимоги статті «5.1.7. Вірусна безпека».

Визначення придатності комбінації хазяїн-вектор і валідація систем посівних серій включає такі елементи.

## КЛОНУВАННЯ І ЕКСПРЕСІЯ

Придатність системи хазяїном-вектор, особливо з точки зору мікробіологічної чистоти, підтверджують поданням таких даних:

*Характеристика клітин хазяїна, включаючи джерело, фенотип, генотип і живильне середовище для культури клітин.*

*Документація стратегії клонування гена і характеристика рекомбінантного вектора, що включає такі критерії:*

- i. походження і характеристику гена;
- ii. аналіз нуклеотидної послідовності клонованого гена і контрольованих фланкуючих ділянок вектора експресії. Клоновані послідовності мають бути мінімальні і всі важливі експресовані послідовності мають бути чітко ідентифіковані і підтверджені на рівні РНК.

ДНК послідовність клонованого гена звичайно підтверджується на стадії посівної серії, до і після подвоєння популяції при повномасштабному культиву-

ванні. У певних системах, наприклад, там, де у геном безперервної клітинної лінії вводять безліч копій гена, визначення послідовності клонованого гена на рівні виробництва може бути недоцільним. У такому разі може бути корисним проведення саузерн-блотингу всієї клітинної ДНК або аналіз послідовності інформаційної РНК (і-РНК), при цьому особливу увагу слід звернути на характеристику білка, що синтезується;

iii. конструкція, генетика і структура всього експресуючого вектора.

*Характеристика системи хазяїн-вектор включає:*

- i. механізм перенесення вектора у клітини хазяїна;
- ii. число копій, фізичний стан і стабільність вектора всередині клітини хазяїна;
- iii. заходи, використовувані для промотування і контролю експресії.

### СИСТЕМА БАНКУ КЛІТИН

*Головний банк клітин* — гомогенна суспензія вихідних клітин, трансформованих експресуючим вектором, що містить цільовий ген, розфасована у рівних об'ємах в окремі контейнери для зберігання (наприклад, у рідкому азоті). У деяких випадках може бути необхідне створення окремих головних банків клітин для векторів експресії і клітин хазяїна.

*Робочий банк клітин* — гомогенна суспензія клітинного матеріалу, одержаного з головного банку або банків клітин на рівні кінцевого пасажа, розфасована у рівних об'ємах в окремі контейнери для зберігання (наприклад, у рідкому азоті).

Усі контейнери обох банків клітин зберігають в однакових умовах. Вилучені зі сховища контейнери з культурою не підлягають поверненню до банку клітин.

Банк клітин може бути використаний для виробництва з обмеженим числом пасажів і для безперервного культивування.

#### *Виробництво з обмеженим числом пасажів*

Цей метод культивування визначається обмеженим числом пасажів або подвоєнь культури, яке не має бути перевищеним у ході виробництва. Встановлюється максимальне число подвоєнь клітин або рівень пасажів, протягом яких виробничий процес задовольняє критерії, наведені нижче.

#### *Виробництво в безперервній культурі*

При використанні цього методу культивування число пасажів або подвоєнь з моменту початку виробництва не обмежується. Критерії якості одержуваного продукту і терміни завершення ферментації встановлюються виробником. Необхідно контролювати культуру протягом її життя; необхідна частота і тип контролю залежить від природи виробничої системи і продукту.

Необхідно надавати інформацію про молекулярну цілісність вбудованого гена, характеристики фенотипу і генотипу клітин хазяїна після тривалої культивування. Придатність одержаного продукту для подальшої обробки має бути чітко пов'язана з графіком застосовуваного контролю, необхідне також чітке визначення «партії продукту» для подальшої обробки.

### ВАЛІДАЦІЯ БАНКІВ КЛІТИН

Валідація банків клітин включає:

- i. стабільність шляхом визначення життєздатності і збереження вектора;
- ii. ідентифікацію клітин за властивостями їх фенотипу;
- iii. там, де це застосовне, наводять дані про те, що банк клітин вільний від можливих онкогенів або сторонніх інфікуючих агентів (вірусних, бактерійних, грибових або мікоплазменних). Особливу увагу слід звернути на віруси, якими звичайно контаміновані види, з яких були одержані клітинні лінії. Деякі клітинні лінії містять ендегенні віруси, наприклад, ретровіруси, які важко видалити повністю. Необхідно протестувати експресію в таких організмах у різних умовах, у яких можлива індукція цих вірусів;
- iv. для клітин ссавців мають бути одержані докладні дані про можливу канцерогенну активність банку клітин.

### КОНТРОЛЬ КЛІТИН

Усі банки клітин в умовах зберігання і відновлення мають бути повністю документовані, має бути відображене їх походження, форма, зберігання, використання і стабільність при очікуваному рівні використання. Нові банки клітин мають бути повністю валідовані.

### ВАЛІДАЦІЯ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ

#### **Екстракція й очищення**

Необхідно валідувати придатність кожного етапу екстракції й очищення щодо видалення і/або інактивації забруднюючих речовин з клітин хазяїна або живильного середовища, включаючи, зокрема, вірусні частки, білки, нуклеїнові кислоти і допоміжні речовини.

Валідаційні дослідження проводять для того, щоб підтвердити, що процес виробництва регулярно витримує такі критерії:

- з продукту видалені сторонні агенти. У дослідження включають, наприклад, віруси, для яких відомі найбільш важливі фізико-хімічні властивості, і для кожної значущої стадії очищення визначають здатність до зменшення вмісту таких забруднень;
- з продукту в достатній мірі видалені вектор, клітини хазяїна, живильне середовище і залишки реак-

тивів. Здатність до зменшення вмісту ДНК визначають з допомогою спайкінгу. Зменшення вмісту білків тваринного походження може бути визначене імунохімічними методами;

- вихід продукту з культури підтримується у встановлених межах;
- будь-які проміжні продукти приготування і/або виробництва досить стабільні, якщо в процесі припускається намір використати проміжне зберігання.

### Характеристика субстанції

Ідентичність, чистоту, активність і стабільність кінцевого нерозфасованого продукту встановлюють у початковій стадії, виконуючи цілий ряд хімічних, фізичних, імунохімічних і біологічних випробувань. Перед випуском кожної партії виробник випробовує продукт на ідентичність, чистоту і проводить відповідне кількісне визначення.

### Відтворюваність виробництва

Проводять відповідні випробування, що підтверджують відтворюваність виробництва й очищення. Випробування включають високо специфічні тести, внутрішньовиробничий постадійний контроль і випробування кінцевого продукту, наприклад:

### АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД

*Аналіз кінцевої амінокислотної послідовності.* Результати секвенування дозволяють підтвердити правильність процесингу *N*-кінцевих ділянок і виявити втрату амінокислот на *C*-кінці.

*Пептидне картування.* Пептидне картування з використанням хімічного і/або ферментативного гідролізу білкового продукту та аналізу підходящими методами (двоірний гель-електрофорез, капілярний електрофорез або рідинна хроматографія) не мають виявляти значних відмінностей між випробовуваним білком і препаратом порівняння. Пептидне картування може бути так само використане для доказу правильного розташування дисульфідних зв'язків.

### ВИЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ

*Збереження клонованого гена.* Мінімальна кількість клітин, що містять після культивування вектор або клонований ген, у відсотках, затверджується уповноваженим органом.

*Загальний білок.* Визначають вихід білка.

*Хімічна чистота.* Чистоту білкового продукту аналізують у порівнянні з препаратом порівняння за допомогою таких методів, як рідинна хроматографія, капілярний електрофорез або електрофорез у поліакриламідному гелі з використанням натрію додецилсульфату.

*Залишкові білки клітин хазяїна.* Якщо немає інших зазначень, залишкові білки клітин хазяїна визначають імунохімічними методами із застосуванням, наприклад, поліклональних антисироваток проти білкових компонентів, використаних при виробництві продукту хазяїн-векторної системи. Можуть бути використані методи рідинного імуноаналізу (наприклад, радіоімуноаналіз), рідкофазового прямого скріплення і прямого скріплення з використанням антигенів, іммобілізованих на нітроцелюлозі (або аналогічних) мембранах (наприклад, дот-імуноблот або вестерн-блот). Загальні вимоги щодо валідації імунохімічних методів наведені у статті «2.7.1. Імунохімічні методи». Крім того, імунохімічні методи визначення залишків клітин хазяїна мають витримувати такі критерії:

— *Антигенні препарати.* Одержують антисироватки до препаратів антигенів, одержаних із тих, що використовуються в процесі виробництва клітин хазяїна і не несуть специфічний ген, що кодує продукт. Культивують клітини хазяїна і екстрагують білки в тих самих умовах, що і в процесі виробництва. Для приготування антисироваток також можуть бути використані частково очищені препарати антигенів, одержані на деяких стадіях очищення виробничого процесу.

— *Калібрування і стандартизація.* Одержують кількісні результати, порівнюючи криві доза-відповідь зі стандартними препаратами білкових антигенів, одержаних із клітин хазяїна. Оскільки ці препарати є сумішами погано охарактеризованих білків, готують стандартний препарат і калібрують підходящими методами визначення білків. Цей препарат зберігають у стабільних умовах, що гарантують використання препарату протягом тривалого часу.

— *Антисироватки.* Антисироватки містять високоавідні антитіла, що розпізнають якомога більше різних білків в антигенній суміші, але не вступають у перехресну реакцію з продуктом.

*Залишкова ДНК клітин хазяїнів і вектора.* Залишкову ДНК визначають методом гібридизації, використовуючи підходящий чутливий, незалежний від послідовності ДНК аналітичний метод, або інший підходящий чутливий аналітичний метод.

### Гібридизаційний аналіз

ДНК випробовуваних зразків денатурують для одержання одониткової ДНК, іммобілізують на нітроцелюлозі або іншому підходящому фільтрі і гібридизують з міченою ДНК, приготованою з виробничої системи господар-вектор (ДНК зонди). Незважаючи на доступність найрізноманітніших експериментальних підходів, методи гібридизації для визначення хазяїн-векторної ДНК мають відповідати таким критеріям:

— *ДНК зонди.* Очищену ДНК одержують з хазяїн-векторної системи, вирощеної в тих самих умовах, що і в процесі виробництва. Хромосомна ДНК хазяїна і ДНК вектора можуть бути приготовані окремо і використані як зонди.

- *Калібрування і стандартизація.* Одержують кількісні результати, порівнюючи відгуки, одержані зі стандартними препаратами. Зонди хромосомної ДНК хазяїна і векторної ДНК використовують зі стандартами хромосомної ДНК хазяїна і векторної ДНК, відповідно. Стандартні препарати калібрують спектрофотометричними вимірюваннями і зберігають в стабільних умовах, що гарантують використання препаратів протягом тривалого часу.
- *Умови гібридизації.* Обґрунтованість умов гібридизації має бути такою, щоб гарантувати специфічну гібридизацію між зондами і стандартними препаратами ДНК, а лікарські речовини у використовуваних концентраціях не мають впливати на гібридизацію.

#### Незалежні від послідовності ДНК методики

Підхожі методи включають: визначення сульфонованих цитозинових залишків в одонитковій ДНК (з іммобілізацією ДНК на фільтрі та дериватизацією *in situ* цитозинів, до детекції і кількісного визначення із використанням антитіл до сульфонованих груп); використання для визначення одониткових ДНК фрагментів одониткових ДНК, пов'язаних з білком, і антитіл до цього білка. Для жодного методу не потрібне використання ні специфічних хазяїнових, ні векторних ДНК як стандарту для аналізу. Однак використовуваний метод має бути валідований, для того щоб забезпечити паралельність з використовуваними ДНК стандартами, лінійність відгуків і відсутність взаємодії між будь-якою лікарською субстанцією або допоміжними речовинами лікарської форми в процесі розв'язування, використовуваних в аналізі.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ, ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ І КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Вимоги, які має витримувати кінцевий продукт (нерозфасований матеріал або дозована форма) протягом усього терміну придатності, як і специфічні методи випробування, зазначені в окремій статті.

#### ЗБЕРІГАННЯ

Як зазначено в окремій статті.

#### МАРКУВАННЯ

Як зазначено в окремій статті.

## РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Radiopharmaceutica

#### ВИЗНАЧЕННЯ

У рамках даної статті розглядаються:

- радіофармацевтичні лікарські засоби — будь-які медичні продукти, що містять у готовому до вживання вигляді один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), введених до складу з медичною метою,
- генератор радіонуклідів — будь-яка система, що містить фіксований материнський радіонуклід, із якого утворюється дочірній радіонуклід, що виділяється елюцією або будь-яким іншим методом і використовується як радіофармацевтичний лікарський засіб,
- набір для радіофармацевтичних лікарських засобів — будь-який препарат, який слід розчинити і/або комбінувати з радіонуклідами в готовому радіофармацевтичному лікарському засобі, звичайно безпосередньо перед застосуванням,
- радіофармацевтичний прекурсор — будь-який радіонуклід, що використовується для радіоактивної мітки іншої речовини, безпосередньо перед застосуванням.

Нуклід — вид атома, що характеризується числом протонів і нейтронів у ядрі ( $i$ , отже, своїм атомним номером  $Z$  і масовим числом  $A$ ), а так само станом ядерної енергії. Ізотопи елемента - нукліди з тим самим атомним номером, але різні за масовим числом. Нукліди, що містять нестабільну структуру протонів і нейтронів, спонтанно перетворюються або в стабільні, або нестабільні комбінації протонів і нейтронів із стійкою статистичною імовірністю. Про такі нукліди кажуть, що вони радіоактивні і називаються радіонуклідами. Первинні нестабільні нукліди називають материнськими радіонуклідами, а утворені - дочірніми нуклідами.

Радіоактивний розпад або перетворення може приводити до емісії заряджених часток, електронного захоплення (ЕС) або ізомерного переходу (ІТ). Заряджені частки, випромінювані ядром, можуть бути альфа-частками (ядра гелію з масовим числом 4) або бета-частками (негативно заряджені, звичайно називані електронами, або позитивно заряджені, звичайно називані позитронами). Емісія ядром заряджених часток може супроводитися емісією гамма-променів, які так само можуть випромінюватися в процесі ізомерного переходу. Гамма-промені можуть вступати у взаємодію із електронами даного атома, відриваючи їх від нього. Цей ефект відомий під назвою «внутрішня конверсія». Цей феномен, як і процес електронного захоплення, викликає вторинну емісію X-променів (внаслідок реорганізації електронів в атомі). Ця вторинна емісія

може бути частково заміщена викидом електронів, відомих як електрони Оже. Радіонукліди з нестачею нейтронів можуть розпадатися випромінюванням позитронів. Ці радіонукліди називаються випромінювачами позитронів. Позитрони анігілюють при контакті з електронами, процес звичайно супроводжується емісією двох гамма фотонів, кожний енергією 511 keV, що звичайно випромінюються стосовно один до одного під кутом 180°; називається це звище анігіляцією.

Розпад радіонуклідів керується законами імовірності з характерними константами розпаду і підкоряється експоненціальному закону. Час, протягом якого розпадається половина наявних радіоактивних ядер, називається періодом напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ).

Проникаюча здатність кожної радіації значно варіює в залежності від її типу і енергії. Альфа-частки повністю поглинаються матеріалом завтовшки від декількох мікрометрів до декількох десятків мікрометрів. Бета-частки повністю поглинаються матеріалом завтовшки від декількох міліметрів до декількох сантиметрів. Гамма-промені поглинаються не повністю, а лише слабшають, і для десятиразового ослаблення може знадобитися, наприклад, декілька сантиметровий шар свинцю. Для більшості поглиначів чим вища густина поглиначя, тим коротша довжина пробігу альфа- і бета- часток і більше ослаблення гамма-променів.

Кожний радіонуклід характеризується незмінним періодом напіврозпаду, вираженим в одиницях часу, типом і енергією своєї радіації/радіацій. Енергія виражається в електрон вольтах (eV), кіло-електрон вольтах (keV) або мега-електрон вольтах (MeV).

Звичайно термін «Радіоактивність» використовується для опису феномена радіоактивного розпаду і для вираження фізичної кількості (активності) цього феномена. Радіоактивність препарату — це число ядерних розщеплень або перетворень за одиницю часу.

У Міжнародній системі (СИ) радіоактивність виражається в бекерелях (Бк), що дорівнює одному ядерному перетворенню за секунду. Вимірювання абсолютної радіоактивності вимагає спеціальної лабораторії, але ідентифікація і вимірювання радіації можуть бути проведені відносно, порівнянням зі стандартним препаратом, що постачається лабораторіями, визнаними компетентними уповноваженими органами.

**Радіонуклідна чистота:** відношення радіоактивності основного радіонукліда до загальної радіоактивності радіофармацевтичного лікарського засобу, у відсотках. Перелік і межі вмісту значимих радіонуклідних домішок наводять у відповідних окремих статтях.

**Радіохімічна чистота:** відношення радіоактивності основного радіонукліда, присутнього в радіофармацевтичному лікарському засобі у зазначеній хімічній формі, до загальної радіоактивності цього радіонукліда в радіофармацевтичному лікарському засобі, у відсотках. Перелік і межі вмісту значимих радіохімічних домішок наводять у відповідних окремих статтях.

**Хімічна чистота:** в окремих статтях на радіофармацевтичний лікарський засіб хімічна чистота контролюється встановленням меж вмісту хімічних домішок.

**Носій ізотопів:** стабільний ізотоп основного елемента, або присутній, або доданий до радіоактивного препарату в тій же хімічній формі, що і радіонуклід, який знаходиться у препараті.

**Питома радіоактивність:** радіоактивність радіонукліда на одиницю маси основного елемента або хімічної форми.

**Об'ємна радіоактивність:** радіоактивність радіонукліда на одиницю об'єму.

**Загальна радіоактивність:** радіоактивність радіонукліда на одиницю (флакон, капсулу, ампулу, генератор і т.д.).

**Початкові речовини:** усі складові компоненти радіофармацевтичного препарату.

**Термін придатності:** час, протягом якого специфікації, наведені в окремій статті, мають виконуватися. Дата закінчення терміну придатності і, якщо необхідно, час мають бути чітко зазначені.

## ВИРОБНИЦТВО

Окремі статті на радіофармацевтичні препарати якомога точніше описують методи виробництва радіонуклідів. Радіофармацевтичний препарат містить свій радіонуклід:

- у вигляді елемента в атомній або молекулярній формі, наприклад, [<sup>133</sup>Xe], [<sup>15</sup>O]O<sub>2</sub>,
  - у вигляді іона, наприклад, [<sup>131</sup>I]йодиду, [<sup>99m</sup>Tc]пертехнетату,
  - включений у молекулу або приєднаний до органічних молекул хелатацією, наприклад [<sup>111</sup>In]оксину, або ковалентним зв'язком, наприклад, 2-[<sup>18</sup>F]фтор-2-діокси-D-глюкоза.
- Практичними способами одержання радіонуклідів, що використовуються в приготуванні радіофармацевтичних препаратів або як самі препарати, є:
- бомбардування нейтронами матеріалів мішеней (звичайно в ядерних реакторах),
  - бомбардування зарядженими частками матеріалів мішеней (у прискорювачах, таких як циклотрони),
  - ядерне розщеплення важких нуклідів матеріалів мішеней (звичайно після бомбардування нейтронами або частками),
  - з радіонуклідного генератора.

## БОМБАРДУВАННЯ НЕЙТРОНАМИ АБО ЗАРЯДЖЕНИМИ ЧАСТКАМИ

Ядерна реакція й імовірність її проходження за одиницю часу залежить від типу і фізичних властивостей

матеріалу мішені і типу, енергії і кількості падаючих часток.

Ядерне перетворення, що відбувається при бомбардуванні часток, може бути записане у вигляді:

ядро мішені (бомбардуюча частка, частка, що випускається, або радіація) утворене ядро.

Приклади:  $^{58}\text{Fe}(n,\gamma)^{59}\text{Fe}$   
 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$

Крім бажаної ядерної реакції, можуть відбуватися і спонтанні перетворення. На це можуть впливати енергія падаючих часток і чистота матеріалу мішені. Такі спонтанні перетворення можуть збільшувати кількість радіонуклідних домішок.

### ЯДЕРНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ

Невелике число нуклідів із високим атомним числом здатне розщеплюватися, і реакцією, що найчастіше використовується, є розщеплення урану-235 дією нейтронів у нейтронному реакторі. Внаслідок розщеплення ядра урану-235 можуть бути одержані йод-131, моібден-99 і ксенон-133. Для мінімізації радіонуклідних домішок слід ретельно контролювати їх екстракцію із суміші, що містить більше 200 інших радіонуклідів.

### РАДІОНУКЛІДНІ ГЕНЕРАТОРИ

Як радіонуклідні генератори застосовують відносно довгоживучі материнські радіонукліди, які розпадаються в дочірні радіонукліди, звичайно з меншим періодом напіврозпаду.

Виділивши дочірній радіонуклід від материнського хімічними або фізичними процесами, одержаний дочірній радіонуклід можна використати на значній відстані від місця їх утворення, незважаючи на їх короткий період напіврозпаду.

### МАТЕРІАЛИ МІШЕНІ

Ізотопний склад і чистота матеріалів мішеней визначають відносний відсотковий вміст основного радіонукліда та радіонуклідних домішок. Використання збагаченого ізотопами матеріалу, в якому відносний вміст необхідного нукліда мішені штучно збільшено, може поліпшити виробничий вихід і чистоту бажаного радіонукліда.

Хімічна форма, чистота, фізичний стан і хімічні добавки, як і умови бомбардування, безпосереднє фізичне та хімічне оточення, визначають хімічний стан і хімічну чистоту одержаних радіонуклідів.

У виробництві радіонуклідів, а особливо короткоживучих радіонуклідів, неможливо визначити жоден із цих критеріїв якості перед подальшою обробкою і виробництвом радіофармацевтичних препаратів. Отже, кожна серія матеріалу мішені має бути досліджена у випробовувальних циклах виробництва перед його

використанням у рутинному процесі виробництва радіонуклідів і виготовленні радіофармацевтичних препаратів, для того щоб бути упевненим, що з мішені в певних умовах одержують відповідний радіонуклід бажаної кількості і зазначеної якості.

Матеріал мішені тримають у резервуарі в газоподібному, рідкому або твердому стані для подальшого опромінення пучком часток. Для бомбардування нейтронами матеріал мішені звичайно тримають у кварцових ампулах або в контейнерах із високоочищеного алюмінію або титану. Слід упевнитися, що в умовах проведення опромінення (температура, тиск, час) не відбувається взаємодія між контейнером і його вмістом.

Резервуар матеріалу мішені для бомбардування зарядженими частками звичайно виготовляють з алюмінію або іншого підходячого металу, із вхідним і вивідним портом, із навколишньою системою охолодження і звичайно з віконцем із тонкої металевої фольги для мішені. Вигляд і товщина віконця мішені істотно діє на вихід ядерної реакції, а так само і на радіонуклідну чистоту.

Виробнича технологія чітко описує:

- матеріал мішені,
- конструкцію резервуара для матеріалу мішені,
- завантаження матеріалу мішені в систему опромінення,
- метод опромінення (бомбардування),
- розділення бажаних радіонуклідів

і оцінює всі дії на ефективність виробництва в показниках якості і кількості вироблених радіонуклідів.

Хімічний стан виділених радіонуклідів може відіграти важливу роль у всіх подальших процесах.

### ПРЕКУРСОРИ ДЛЯ СИНТЕЗУ

Звичайно ці прекурсорні не виробляються у великих масштабах. Деякі прекурсорні синтезуються радіофармацевтичними виробничими лабораторіями, інші постачаються спеціалізованими виробниками або лабораторіями.

Валідованими методами слід провести випробування на ідентичність, хімічну чистоту і кількісне визначення.

При прийманні серій прекурсорів на основі даних сертифікатів аналізів слід визначити відповідні докази, що демонструють постійне відтворення аналізів постачальника, і слід провести хоч би одне випробування ідентичності. Рекомендується випробувати матеріали прекурсорів у виробничих циклах перед їх використанням у промисловому виробництві радіофармацевтичних препаратів для забезпечення виходу в певних умовах виробництва з прекурсора радіофармацевтичного препарату бажаної кількості і зазначеної якості.



## ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМИ ВИРОБНИЦТВА

Усі операції від підготовки мішені до розфасування готового радіофармацевтичного препарату мають бути чітко документовані, включаючи їх вплив на чистоту готового продукту і ефективність методик.

Де можливо, проводять внутрішньовиробничний контроль і записують результати з кожного ступеня виробництва для визначення рівня, на якому може статися відхилення від нормального процесу виробництва.

а) У виробництві радіофармацевтичних препаратів можуть бути використані механічні і автоматичні процеси, що застосовують у фармацевтичній індустрії, пристосовані до специфіки радіоактивного початкового матеріалу і вимог захисту від радіації.

б) Для радіофармацевтичних препаратів, що містять короткоживучі радіонукліди, такі як певні випромінювачі позитронів, звичайно використовують віддалено контрольоване виробництво й автоматизований процес радіосинтезу. Для радіонуклідів із дуже коротким періодом напіврозпаду (менше 20 хв) контроль характеристик систем виробництва є важливою мірою, що забезпечує якість радіофармацевтичного препарату перед випуском.

в) Будь-який процес виробництва має бути валідований у випробувальних виробничих циклах перед використанням у рутинному виробництві радіофармацевтичних препаратів для забезпечення випуску в певних умовах виробництва радіофармацевтичного препарату бажаної кількості і зазначеної якості.

г) Звичайно приготування дозованої форми готового радіофармацевтичного препарату в практиці ядерної медицини включає обмеження радіоактивності, що виходить із готових до вживання радіофармацевтичних препаратів, генераторів, наборів і радіоактивних прекурсорів. Усі умови, які можуть впливати на якість продукту (наприклад, радіохімічна чистота або стерильність), мають бути чітко визначені і мають включати відповідні заходи щодо радіаційного захисту.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Радіоактивний розпад:** радіоактивний розпад підкоряється експоненціальному закону з константою розпаду, характерною для кожного радіонукліда.

Крива експоненціального розпаду (крива розпаду) описується рівнянням:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t},$$

де:

$A_t$  — радіоактивність у момент часу  $t$ ,

$A_0$  — радіоактивність у момент часу, коли  $t=0$ ,

$\lambda$  — константа розпаду, характерна для кожного радіонукліда,

$e$  — основа натурального логарифма.

Період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) пов'язаний із константою розпаду ( $\lambda$ ) рівнянням:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}, \quad (\ln 2 \approx 0.693)$$

Радіонуклід звичайно ідентифікують за періодом напіврозпаду або за типом і енергією радіації, або тим і іншим, як зазначено в окремій статті.

**Вимірювання періоду напіврозпаду.** Період напіврозпаду вимірюють підходящим вимірювальним приладом, таким як іонізаційна камера, лічильник Гейгер-Мюллера і сцинтиляційний лічильник (твердокристалічний, рідинний) або напівпровідниковим детектором. Використовують випробовуваний препарат як у вихідному, так і в розчиненому або висушеному в капсулі вигляді після відповідного розведення. Підібрана радіоактивність у залежності від експериментальних умов має бути досить високою, щоб забезпечити визначення в ході дослідження декількох установлених періодів напіврозпадів, але не дуже великою для мінімізації втрати швидкості рахунку, наприклад, внаслідок мертвого часу.

Джерело радіоактивності має бути приготоване таким чином, щоб уникнути втрат матеріалу в процесі обробки. Якщо це рідина (розчин), тримають у пляшках або запаяних посудинах. Якщо це тверда речовина (залишок після висушування в капсулі) - захищають покриттям, що є аркушем клейкого ацетату целюлози або яким іншим матеріалом.

Однакові джерела вимірюють в однакових геометричних умовах і з інтервалом, звичайно відповідним половині встановленого періоду напіврозпаду протягом часу, що дорівнює приблизно трьом періодам напіврозпаду. Правильну роботу приладів перевіряють, використовуючи джерело з великим періодом напіврозпаду і, якщо необхідно, слід вносити поправки у разі будь-яких змін швидкості рахунку, як зазначено в розділі «Вимірювання радіоактивності».

Можна побудувати графік із часом по осі абсцис і логарифмом показника (наприклад, швидкість рахунку), вимірюваного інструментом, по осі ординат. Розрахований період напіврозпаду може відрізнятись від зазначеного у Фармакопеї періоду напіврозпаду не більше як на 5 %, якщо немає інших зазначень.

**Визначення типу і енергії радіації.** Тип і енергію джерела випромінювання визначають низкою методик, включаючи побудову кривої поглинання і використання спектрометрії. Крива поглинання може бути використана для визначення радіації електронів; спектрометрію частіше використовують для ідентифікації гамма-променів і помітних X-променів.

*Криву поглинання* будують тільки для електронних випромінювачів, коли не доступний спектрометр для бета-променів або для бета/гамма-випромінювачів, коли не доступний спектрометр для гамма-променів. Цей метод визначення максимальної енергії бета-радіації дає лише приблизні значення. Джерело поміщають із дот-

риманням постійних геометричних умов навпроти вузького вікна лічильника Гейгер-Мюллера або аналогічного лічильника. Джерело захищене, як описано вище. Потім вимірюють швидкість підрахунку джерела. Між джерелом і лічильником послідовно поміщають не менше шести алюмінієвих екранів із зростаючою масою на одиницю площі в таких межах, за яких у разі чистих бета-випромінювачів подальше додавання екранів не впливає на швидкість підрахунку. Екрани вставляють таким чином, щоб зберегти постійні геометричні умови. Будується криву, відкладаючи по осі абсцис значення маси екрана на одиницю площі, виражену в міліграмах на квадратний сантиметр, і по осі ординат — логарифм швидкості підрахунку для кожного випробовуваного екрана. Таким самим чином будують графік для стандартного препарату. Масові коефіцієнти поглинання обчислюють із середньої частини кривих, які практично прямолінійні.

*Масовий коефіцієнт поглинання  $\mu_m$* , виражений у квадратних сантиметрах на міліграм ( $\text{см}^2/\text{мг}$ ), залежить від енергії спектра бета радіації, типу і фізичних властивостей екрана. Це, отже, дозволяє ідентифікувати бета-випромінювачі. Масовий коефіцієнт поглинання обчислюють таким рівнянням:

$$\mu_m = \frac{\ln A_1 - \ln A_2}{m_2 - m_1},$$

де:

$m_1$  — маса на одиницю площі найбільш легкого екрана,

$m_2$  — маса на одиницю площі найбільш важкого екрана,  $m_1$  і  $m_2$  знаходяться в лінійній частині кривої,

$A_1$  — швидкість рахунку для маси на одиницю площі  $m_1$ ,

$A_2$  — швидкість рахунку для маси на одиницю площі  $m_2$ .

Масовий коефіцієнт поглинання  $\mu_m$ , обчислений таким чином, не має відрізнятися від масового коефіцієнта поглинання стандартного препарату того самого радіонукліда, одержаного в ідентичних умовах, на не більш як 10 %.

Довжина пробігу бета-часток є іншим параметром, який може бути використаний для визначення енергії бета спектра. Її одержують із графіка, наведеного вище, як масу на одиницю площі, перетином низхідної лінійної частини кривої поглинання і горизонтальної лінії фонові радіоактивності.

*Рідинні сцинтиляційні лічильники* застосовують для одержання спектра  $\alpha$ - та  $\beta$ -випромінювачів, як зазначено в розділі «Вимірювання радіоактивності».

*Гамма спектрометрію* застосовують для ідентифікації радіонуклідів за енергією та інтенсивністю їх гамма- і X-променів.

Переважає детектором для спектрометрії гамма- і X-променів є германієвий напівпровідниковий детектор. Також використовують талій-активовані натрій йо-

дидний сцинтиляційний детектор, що має значно меншу енергетичну чутливість.

Гамма-детектори мають бути калібровані, використовуючи стандартні джерела, оскільки ефективність визначення є функцією від енергії гамма- і X-променів, форми джерела і відстані між джерелом і детектором. Ефективність детектора може бути виміряна, використовуючи каліброване джерело вимірюваного радіонукліда, або в загальному випадку можна побудувати криву ефективності від енергії гамма- і X-променів за серіями каліброваних джерел різних радіонуклідів.

Спектр випромінюваних радіонуклідом гамма- і X-променів специфічний для даного нукліда і характеризується енергією і числом фотонів із індивідуальною енергією, випромінюваних при переході з одного енергетичного рівня до іншого. Ця властивість сприяє ідентифікації радіонуклідів, присутніх у джерелі, та їх кількісній оцінці. Вона дозволяє встановити міру радіонуклідного забруднення, виявляючи піки, відмінні від очікуваних.

Можна встановити швидкість розпаду, використовуючи гамма спектрометрію, оскільки амплітуда піків спадає як функція від періоду напіврозпаду. Якщо в такому джерелі присутня радіоактивна домішка з іншим періодом напіврозпаду, її можна виявити, ідентифікуючи характерний пік або піки, амплітуди яких зменшуються із швидкістю, відмінною від очікуваного для конкретного радіонукліда. Визначення періоду напіврозпаду додаткових піків повторними вимірюваннями зразка допомагає ідентифікувати домішки.

Наведена у Фармакопеї «Таблиця фізичних характеристик радіонуклідів» (5.7) узагальнює фізичні характеристики найбільш поширених радіонуклідів, які застосовуються в препаратах і є об'єктом монографій Фармакопеї. Крім того, в таблиці наведені фізичні характеристики основних, можливих домішок радіонуклідів, зазначених у монографіях.

Під «імовірністю перетворення» мають на увазі можливість переходу ядра з даного енергетичного стану в інший. Замість терміну «імовірність» часто використовують терміни «інтенсивність» і «відносний вміст».

Під «імовірністю емісії» мають на увазі можливість атома радіонукліда випускати частки або гамма-випромінювання.

Незалежно від того або іншого значення, що мається на увазі, імовірність звичайно вимірюють у межах 100 розпадів.

## ВИМІРЮВАННЯ РАДІОАКТИВНОСТІ

Радіоактивність препарату визначають за установленною датою і, якщо необхідно, часом.

Абсолютне вимірювання радіоактивності даного зразка можна провести, якщо відома схема розпаду радіонукліда, але на практиці потрібні безліч поправок для отримання коректних результатів. Через це звичайно

проводять вимірювання за допомогою первинних, стандартних джерел. Первинні стандарти можуть бути недоступними для короткоживучих радіонуклідів, наприклад, для випромінювачів позитронів. Вимірювальні прилади калібрують, використовуючи підхожі стандарти для конкретних радіонуклідів. Придатні стандарти лабораторій, акредитованих компетентними уповноваженими органами. Можуть бути використані іонізаційні камери і лічильники Гейгер-Мюллера для вимірювання бета- і бета/гамма-випромінювань; для вимірювання гамма-випромінювань можуть використовуватися сцинтиляційний або напівпровідникові лічильники або іонізаційні камери; низькоенергетичні бета- випромінювачі вимагають рідинний-сцинтиляційний лічильник. Для виявлення і вимірювання альфа-випромінювачів необхідні спеціальне обладнання і методика. Для достовірного порівняння радіоактивних джерел необхідно вимірювати зразки і стандарти в однакових умовах.

Низькоенергетичні бета-випромінювачі можуть бути виміряні рідинними-сцинтиляційними лічильниками. Зразок розчиняють у розчині, що містить одну або більше, частіше дві органічних флуоресцентних речовини (первинні і вторинні сцинтилятори), які перетворюють частину енергії розпаду у видиме випромінювання фотонів, що виявляється фотомножником і перетворюється в електричні імпульси. При використанні рідинного-сцинтиляційного лічильника в порівняльні вимірювання вносять поправку на ефект світлопоглинання. Де можливо, в ідентичних умовах (наприклад, об'єми і типи розчинів) проводять прямі вимірювання випробовуваного і стандартного зразків.

При всіх вимірюваннях радіоактивності слід вносити поправку на фонову радіоактивність навколишнього середовища і помилкові сигнали, утворені самим приладом.

Для деяких приладів при вимірюванні високих рівнів радіоактивності необхідно вносити поправку на втрату підрахунку внаслідок неспівпадання кінцевого роздільного часу детектора і приєднаного до нього електронного обладнання. Поправка, що вноситься для підрахункових систем зі фіксованим мертвим часом  $\tau$ , після кожного підрахунку становить:

$$N = \frac{N_{obs}}{1 - N_{obs} \tau},$$

де

$N$  — швидкість справжнього підрахунку за секунду,

$N_{obs}$  — швидкість підрахунку, що спостерігається за секунду,

$\tau$  — мертвий час, у секундах.

У деяких приладах ця поправка вноситься автоматично. Поправку на втрату збігом слід вносити перед поправкою на фонову радіацію.

Якщо час окремого вимірювання,  $t_m$ , не зневажливо короткий у порівнянні з періодом напіврозпаду  $T_{1/2}$ , слід брати до уваги розпад протягом цього вимірювання. Після внесення поправки в показники приладу

(швидкість підрахунку, потік іонізації і т.д.) для фону і, якщо необхідно, втрати внаслідок електронних ефектів, поправка на розпад під час вимірювання це:

$$R_{корр} = \frac{R \frac{t_m \ln 2}{T_{1/2}}}{1 - \exp\left(-\frac{t_m \ln 2}{T_{1/2}}\right)},$$

де:

$R_{корр}$  — показання приладу, скореговане на початок індивідуального вимірювання,

$R$  — показання приладу перед внесенням поправки розпаду, але вже відкоректоване за фоном, і т.д.

Результати визначень радіоактивності варіюють в основному через випадкову природу ядерних перетворень. Слід записати достатнє число підрахунків для компенсації варіацій в низці перетворень за одиницю часу. Стандартне відхилення — це квадратний корінь підрахунків, тому необхідно не менше 10 000 підрахунків для одержання відносного стандартного відхилення не більше як 1 % (довірчий інтервал: 1 сигма).

Усі акти вимірювання радіоактивності містять зазначення дати і, якщо необхідно, часу проведення визначення. Цей акт вимірювання радіоактивності має бути наведений з посиланням на часову зону (GMT, CET). Радіоактивність в інший час можна обчислити за експоненціальним рівнянням або з таблиць.

Радіоактивність розчину виражають на одиницю об'єму для одержання об'ємної радіоактивності.

## РАДІОНУКЛІДНА ЧИСТОТА

У більшості випадків для визначення радіонуклідної чистоти радіофармацевтичного препарату необхідно знати ідентичність і радіоактивність кожного присутнього радіонукліда. Найчастіше застосовним методом дослідження радіонуклідної чистоти є гамма спектрометрія. Це не зовсім надійний метод, оскільки звичайно при цьому альфа- і бета-випромінюючі домішки виявляються насилу, і при застосуванні натрій йодидних детекторів піки гамма-випромінюючих домішок часто перекриваються спектром основних радіонуклідів.

В окремих статтях зазначають необхідну радіонуклідну чистоту (наприклад, спектр гамма-променів не має значно відрізнитися від спектра стандартного препарату), і можуть бути встановлені межі вмісту специфічних радіонуклідних домішок (наприклад, кобальту-60 у кобальті-57). Хоч ці вимоги необхідні, вони самі по собі не достатні для гарантії того, що радіонуклідна чистота препарату задовільна для застосування людиною. Після певного періоду розпаду виробники мають детально дослідити продукт і особливо препарати радіонуклідів із коротким періодом напіврозпаду на наявність домішок із великими періодами напіврозпаду.

Таким чином, можна одержати інформацію про придатність процесів виробництва і точність методик випробувань. У тому разі, коли необхідно ідентифікувати і/або диференціювати два або більше позитрон випромінюючих радіонуклідів, як, наприклад,  $^{18}\text{F}$ -домішки в  $^{13}\text{N}$ -препаратах, слід провести визначення періодів напіврозпаду поряд із гамма спектрометрією.

Радіонуклідна чистота радіофармацевтичного препарату згодом міняється внаслідок відмінності періодів напіврозпаду різних радіонуклідів, що входять до його складу. Вимоги до радіонуклідної чистоти мають витримуватися у протягом усього терміну придатності. Іноді, коли в препараті присутній радіонуклід із коротким періодом напіврозпаду, ці випробування важко провести до одержання дозволу на випуск серії до застосування. У такому разі випробування замінюється контролем якості готового продукту.

### РАДІОХІМІЧНА ЧИСТОТА

Визначення радіохімічної чистоти вимагає виділення різних хімічних речовин, що містять радіонуклід, і розрахунку відсотка радіоактивності, пов'язаної із заявленою хімічною речовиною. Радіохімічні домішки можуть з'являтися в процесі:

- виробництва радіонуклідів,
- подальших хімічних процедур,
- неповного препаративного виділення,
- хімічних змін в ході зберігання.

Вимоги до радіохімічної чистоти мають виконуватися протягом всього терміну придатності.

У принципі, може бути використаний будь-який аналітичний метод виділення при визначенні радіохімічної чистоти. Наприклад, окрема стаття на радіохімічний продукт може включати методи паперової хроматографії (2.2.26), тонкошарової хроматографії (2.2.27), електрофорез (2.2.31), ексклюзивної хроматографії (2.2.30), газової хроматографії (2.2.28) і рідинної хроматографії (2.2.29). Технічний опис цих аналітичних методів наведений у відповідних статтях. Крім того, слід вжити особливі при радіоактивності застережні заходи для захисту від радіації.

В умовах лікарень звичайно застосовують методи тонкошарової або паперової хроматографії. При паперовій і тонкошаровій хроматографіях зазначений в окремій статті об'єм випробовуваного препарату наносять на лінію старту, як описано в загальних методах з хроматографії. Бажано випробовуваний препарат не розводити, але важливо уникати наносити такі кількості радіоактивності, які можуть призвести до втрати в підрахунку внаслідок зашкалювання сигналу, що відбувається при вимірюванні радіоактивності. У разі застосування дуже малих кількостей матеріалу може бути доданий носій, якщо зазначено в окремій статті. Після проведення хроматографії пластинку сушать і положення радіоактивних ділянок виявляють авторадіографією або вимірюванням радіоактивності

за всією довжиною хроматограм, використовуючи підхожі коліміновані лічильники або вирізавши смужки, і вимірюванням радіоактивності кожної порції. Положення точок або ділянок дозволяє провести хімічну ідентифікацію шляхом порівняння із розчинами тих самих хімічних не радіоактивних речовин, використовуючи підхожий метод визначення.

Радіоактивність може бути виміряна інтеграцією, використовуючи автоматичний самописний пристрій із вбудованим лічильником. Співвідношення площ піків дає співвідношення радіоактивної концентрації хімічних речовин. Коли смужки розрізають на частини, співвідношення кількостей вимірюваної радіоактивності дає співвідношення концентрацій радіоактивних хімічних зразків.

### ПИТОМА РАДІОАКТИВНІСТЬ

Питому радіоактивність звичайно розраховують, беручи до уваги радіоактивну концентрацію (радіоактивність на одиницю об'єму) і концентрацію випробовуваних хімічних речовин після підтвердження того, що радіоактивність властива саме цьому радіонукліді (радіонуклідна чистота) і хімічним зразкам, що мають до них стосунок (радіохімічна чистота).

Питома радіоактивність змінюється у часі. Тому акт питомої радіоактивності включає посилення на дату і, якщо необхідно, на час. Вимоги питомої радіоактивності мають витримуватися протягом всього терміну придатності препарату.

### ХІМІЧНА ЧИСТОТА

Визначення хімічної чистоти вимагає кількісного визначення хімічних домішок, зазначених в окремій статті.

### ЕНАНТІОМІРНА ЧИСТОТА

Якщо необхідно, слід підтвердити стеріоізомерну чистоту.

### ФІЗІОЛОГІЧНИЙ РОЗПОДІЛ

Випробовування фізіологічного розподілу, якщо необхідно, приписано для певних радіофармацевтичних препаратів. Спостереження кривої розподілу радіоактивності в окремих органах, тканинах або інших частинах тіла відповідних видів тварин (звичайно щурів або мишей) може бути достовірним указанням очікуваного розподілу в людському організмі і, отже, придатності для призначеної мети.

Окрема стаття описує подробиці, пов'язані з проведенням випробовувань і вимог до фізіологічного розподілу, які має витримувати радіофармацевтичний препарат. Фізіологічний розподіл згідно з вимогами гарантує відповідний розподіл радіоактивних речовин

у призначених біологічних мішенях у людини і обмежують їх розподіл в ділянки, що не є мішенями.

Взагалі, випробовування проводять таким чином.

Кожній з трьох тварин внутрішньовенно вводять випробовуваний препарат. Якщо суттєвими є вид, стать, рід, вага і/або вік тварин, це зазначають в окремій статті. Ін'єкцію випробовуваного радіофармацевтичного препарату проводять, як зазначено для застосування людиною. Якщо необхідно, продукт відновлюють відповідно до інструкції виробника. У деяких випадках необхідно розвести препарат безпосередньо перед застосуванням.

Звичайно вводять внутрішньовенно, використовуючи хвостову вену. В особливих випадках вводять в інші вени, такі як підшкірна, стегнова, шийна або пенісна. З випробовування виключають тварин із синцем від ін'єкції (що спостерігається під час ін'єкції або виявляється при подальшому дослідженні радіоактивності тканин).

Відразу ж після ін'єкції кожному тварину поміщають в окрему клітку, що дозволяє збирати екскременти і запобігти забрудненню поверхні тіла тварин.

У певний час після ін'єкції тварин забивають підходящим методом і розтинають. Окремі органи і тканини досліджують на наявність радіоактивності, використовуючи підходящий прилад, описаний в інших розділах даної статті. Потім розраховують фізіологічний розподіл і виражають у відсотках радіоактивності, знайденої в кожному окремому органі або тканинах. Для цих цілей радіоактивність в органі можна співвіднести з введеною радіоактивністю, розрахованою з радіоактивного вмісту шприца, виміряною перед і після ін'єкції. Для деяких радіофармацевтичних препаратів може бути застосовне визначення відношення радіоактивності у зважених зразках відібраних тканин (радіоактивність/маса).

Препарат витримує вимоги випробовування, якщо розподіл радіоактивності в не менш двох із трьох тварин відповідає всім зазначеним критеріям.

## СТЕРИЛЬНІСТЬ

Радіофармацевтичні препарати для парентерального застосування мають бути виготовлені з обережностями, що виключають мікробіологічне забруднення і гарантують стерильність. Випробовування на стерильність проводять, як зазначено в статті (2.6.1). Особливі труднощі виникають з радіофармацевтичними препаратами з коротким періодом напіврозпаду деяких радіонуклідів, невеликих серій і ризику радіації. Не завжди можливо дочекатися результатів випробовування на стерильність перед дозволеним випуском до застосування даної серії. У такому разі застосовують метод випуску на основі параметрів повністю валідованих процесів виробництва продукту (5.1.1). В умовах асептичного виробництва в контролі

якості продукції випробування на стерильність слід виключити.

Коли розмір серії радіофармацевтичного препарату обмежений одним або декількома зразками (наприклад, терапевтичний або дуже короткоживучий радіофармацевтичний препарат), відбір проб із серії для випробовування стерильності може бути не застосовним. Якщо радіофармацевтичний препарат стерилізують фільтрацією і/або виробляють в асептичних умовах (5.1.1), потрібна валідація процесів.

Радіофармацевтичний препарат із радіонуклідом із дуже коротким періодом напіврозпаду (наприклад, менше 20 хв.) вводять пацієнту в оперативному режимі із використанням валідованої системи виробництва.

З метою безпеки (високий рівень радіоактивності) неможливо використовувати великі кількості радіофармацевтичного препарату, як це необхідно для випробування стерильності (2.6.1). Перевагу слід віддавати методу мембранної фільтрації для обмеження опромінення персоналу.

Всупереч вимогам щодо застосування антимікробних консервантів у «Лікарських засобах для парентерального застосування» їх додавання до радіофармацевтичних препаратів у багатодозових контейнерах не обов'язкове, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## БАКТЕРІАЛЬНІ ЕНДОТОКСИНИ-ПІРОГЕНИ

Для певних радіофармацевтичних препаратів необхідне проведення випробування на бактеріальні ендотоксини. Випробування проводять, як описано в методі (2.6.14), вживаючи необхідні заходи обережності для обмеження опромінення персоналу, який проводить випробування.

Межу вмісту бактеріальних ендотоксинів зазначають в окремій статті.

Якщо радіофармацевтичний препарат приводить до інгібування або активації випробування і неможливо виключити перешкоджаючий фактор/фактори, в особливих випадках може бути запропановане проведення випробування на пірогени (2.6.8).

Іноді проведення цих випробувань перед випуском серії до застосування утруднене внаслідок короткого періоду напіврозпаду радіонукліда в препараті. У такому разі випробування включає контроль якості виробництва.

## ЗБЕРІГАННЯ

Зберігають у повітронепроникних контейнерах у достатньо захищеному місці для запобігання персоналу від опромінення первинним або вторинним випромінюванням і відповідно до національних і міжнародних правил зберігання радіоактивних речовин. Під час зберігання контейнери можуть темніти внаслідок вип-

роміювання. Таке потемніння необов'язково свідчить про погіршення якості препарату.

Радіофармацевтичні препарати призначені для застосування протягом короткого періоду часу, і кінець терміну придатності має бути чітко зазначений.

### МАРКУВАННЯ

Маркування радіофармацевтичних препаратів має витримувати відповідні вимоги національних і європейських законодавств.

На етикетці самого контейнера слід зазначити:

- назву препарату і/або його стандартного зразка,
- назву виробника,
- ідентифікаційний номер,
- для рідких і газоподібних препаратів: загальну радіоактивність в контейнері або радіоактивну концентрацію в мілілітрі на зазначену дату і, якщо необхідно, час і об'єм рідини в контейнері,
- для твердих препаратів (таких як ліофілізовані препарати): загальну радіоактивність на зазначену дату, якщо необхідно, час. Після розчинення у відповідному розчині препарат вважається рідким препаратом,
- для капсул: радіоактивність на капсулу на зазначену дату, якщо необхідно, час і число капсул у контейнері.

У певних випадках маркування може бути спрощене (наприклад, для радіофармацевтичних препаратів, що містять короткоживучі радіонукліди).

На етикетці зовнішньої упаковки додатково зазначають:

- шлях введення,
- термін придатності або дату закінчення терміну придатності,
- назву і концентрацію доданого антимікробного консерванту,
- якщо необхідно, особливі умови зберігання.

## РОСЛИННІ ЖИРНІ ОЛІЇ

### Olea herbaria

### ВИЗНАЧЕННЯ

Рослинні жирні олії — в основному тверді або рідкі тригліцериди жирних кислот. Вони можуть містити невелику кількість інших ліпідів, таких як віск, вільні жирні кислоти, часткові гліцериди або неомілювані речовини. Рослинні жирні олії одержують із насіння,

плодів або серцевини/кісточок/ядер різних рослин віджимом і/або екстракцією розчинником. Потім вони можуть бути рафіновані та гідрогенізовані. Якщо необхідно, може бути доданий підходящий антиоксидант.

*Нерафінована олія:* олія, одержана із сировини особливої якості механічними процесами (наприклад, холодним віджимом або центрифугуванням).

*Рафінована олія:* олія, одержана віджимом і/або екстракцією розчинником, потім рафінована або лугом (із подальшим знебарвленням і будь-яким дезодоруванням), або фізичним рафінуванням.

*Гідрогенізована олія:* олія, одержана віджимом і/або екстракцією розчинником, потім рафінована або лугом, або фізичним рафінуванням, із можливим знебарвленням, потім висушена, гідрогенізована з подальшим знебарвленням і дезодоруванням.

Для приготування лікарських засобів для парентерального застосування можуть бути використані лише олії, рафіновані лугом.

### ВИРОБНИЦТВО

Вживають заходи, які забезпечують отримання олії, що задовольняє вимогам щодо вмісту бензо[а]пирену, встановленим компетентним уповноваженим органом. Постановою Єврокомісії (ЕС) № 208/2005 встановлено межу вмісту бензо[а]пирену не більше 2.0 ppb.

### ОДЕРЖАННЯ СИРОЇ ОЛІЇ

Якщо рослина має високий вміст олії, звичайно олію одержують віджимом при нагріванні з подальшою екстракцією; якщо ж рослина має низький вміст олії, звичайно олію одержують прямою екстракцією.

### Механічні процедури

#### А. Віджим

*Гвинтове пресування під високим тиском.* Процес складається з декількох або всіх нижче наведених стадій: очищення, висушування, лущення або декортикація, розмелювання, відварювання та вальцювання.

Під час *очищення* видаляють сторонній матеріал. *Висушування* може бути необхідним, якщо вологість насіння перевищує бажаний для прямого пресування рівень. *Декортикація* використовується для одержання борошна грубого помелу з високим вмістом білка з метою зменшення вмісту волокон і забруднень в олії. *Відварювання* використовують для різних цілей: завершення руйнування олієвмісних клітин, зниження в'язкості олії, коагуляції білків у борошні, регулювання рівня вологості, стерилізації насіння, детоксикації небажаних компонентів насіння (госипол для сім'я бавовни) і утримання певних фосфатидів у макусі, знижуючи таким чином втрати при подальшому рафінуванні. Ефективність процесів віджиму така, що у макусі залишається тільки від 3 % до 6 % олії.

**Вологе гвинтове пресування.** Грона завантажують у кліті (для пальмових плодів) і переносять у горизонтальний стерилізатор, що використовує гостру пару і нагрівання. Цей стерилізатор використовують для інактивації ферментів, відділення плодів від грон, коагуляції білків та ін. Після нагрівання в автоклаві м'якуш подають на гвинтовий прес. Олію очищають центрифугуванням і висушують під вакуумом.

**Попереднє пресування із подальшою екстракцією розчинником.** Проводять таку саму послідовність дій, як наведено вище. Основна функція попереднього пресування — одержання макухи з високою проникністю для подальшої стадії екстракції розчинником. Екстракцію проводять в апаратах або перколяційного, або заглибного типу. Ефективність процесу екстракції розчинником така, що звичайно рівень залишкових кількостей олії в борошні становить менше 1 %.

### В. Центрифугування

Центрифугуванням розділяють олійну фазу від водної, що містить водорозчинні компоненти і залишкові тверді частки. Цю операцію можна здійснити, використовуючи:

- центрифугу із самоочисною чашою або диском,
- декантери надосадової рідини, що являють собою горизонтальні турбіни. Вони оснащені циліндричною чашою, злегка конусоподібною з одного краю і спорядженою гвинтом, що безперервно обертається і скребе краї чаші. Гвинт і чаша обертаються з різною швидкістю. Тверді частки видаляють із конусоподібного кінця чаші, а олія витікає з іншого.

**Екстракція розчинником.** Екстракції передують такі стадії: для розпушення лузги і встановлення рівноваги в зволоженні насіння їх витримують протягом близько тижня при температурі нижче 24 °С. Потім насіння очищають, розмелюють, лускують та вальцюють. Розчинником, що найбільш широко застосовується, є суміш в основному n-гексану і метилпентану (Температура кипіння: 65-70 °С), звичайно звана «гексаном». Внаслідок вогне- і вибухонебезпечності цієї суміші так ож можуть бути використані рідкі та надкритичні гази.

### РАФІНУВАННЯ

Метою рафінування є видалення домішок і забруднень олії з можливою найменшою шкодою для тригліцеридів і мінімальною втратою олії. Зменшують вміст таких речовин:

- вільних жирних кислот, що можуть спричинити погіршення якості олії за рахунок окиснення, при нагріванні давати смак диму та гострий запах (лужним рафінуванням),
- води, що сприяє ферментативним реакціям гідролізу (лужним рафінуванням, висушуванням),
- часткових гліцеридів, що можуть спричинити пінення та гіркий смак (нейтралізацією, промиванням),

- фосфатидів і фосфоровмісних речовин, що виявляють емульгуючу здатність, які можуть спричинити осад, потемніння олії при нагріванні, появу каламутності та низьку органолептичну стабільність (лужним рафінуванням),
- барвників, таких як хлорофіл (лужним рафінуванням), каротиноїдів (знебарвленням),
- гліколіпідів, що можуть утворювати колоїдні розчини з водою,
- вільних гідрокарбонатів, парафінів, воску і тягучих речовин,
- металів (Fe, Cu, Pb, Sn, Pt, Pd та ін.), які є сильними катализаторами окиснення,
- пігментів, таких як госипол (у бавовняній олії) або мікотоксинів, таких як афлотоксини (в основному в насінні арахісеу),
- пестицидів,
- продуктів окиснення (альдегідів, пероксидів),
- білків, що викликають можливі алергічні реакції,
- неомілюваних речовин (стеролів, токоферолів і інших вітамінів),
- поліциклічних ароматичних вуглеводнів.

**Рафінування лугом.** Процес включає такі стадії: рафінування гідратацією, якщо необхідно, нейтралізація із використанням лугу, промивання та висушування.

**Рафінування гідратацією.** У ході цієї стадії, тобто при обробці водою і/або кислотою фосфорною, і/або натрію хлоридом видаляють фосфатиди, фосфоровмісні речовини та метали. Застосування даної стадії залежить від типу олії.

**Нейтралізація лугом.** Ця стадія зменшує вміст вільних жирних кислот до менше 0,1 %; жирні кислоти перетворюються у жиронерозчинні мила, так звані «соупстоки». На ці мила адсорбцією можуть бути видалені інші речовини: слизові речовини, фосфатиди, продукти окиснення, барвники та ін. Усі речовини, що перетворилися в нерозчинні в олії при гідратації, видаляються. Недоліком нейтралізації лугом є омилення частини нейтральних олій при невірному проведенні нейтралізації.

**Промивання.** Ця операція полягає у видаленні надлишку мила та лугу, залишкових кількостей металів, фосфатидів й інших домішок із використанням гарячої води.

**Висушування.** Перед будь-якою подальшою стадією, такою як знебарвлення, під вакуумом видаляють воду, що залишилася.

**Фізичне рафінування.** Цей процес включає парову обробку олії під високим вакуумом при температурі вище 235 °С. Цей метод може бути використаний для олії із природним низьким вмістом фосфатидів і металів (пальмова, какао, маслинова олії), або з яких видалені фосфатиди та метали обробкою кислотою фосфорною концентрованою, із подальшою адсорбційною обробкою активованими знебарвлюючими смолами (для

соняшника, насіння ріпаку, бобів сої). Більш того, процес не може бути використаний для олій, чутливих до нагрівання (бавовняна олія), що темніють.

**Знебарвлення.** Загальним методом знебарвлення є обробка олій адсорбентом. Для цього олію звичайно нагрівають при температурі 90 °С протягом 30 хв під вакуумом із знебарвлюючою смолою (природною або активованою) або вугіллям (активованим або ні); можуть бути також додані синтетичні кварцові адсорбенти. При цьому виводяться речовини, які не були видалені при рафінуванні, наприклад, каротиноїди та хлорофіл.

**Дезодорування.** Дезодорування видаляє запах, леткі речовини та будь-які залишкові кількості розчинників, використаних при екстракції. Процес включає уприскування сухої пари в олію, яку витримують під вакуумом при високій температурі. У залежності від типу олії використовують різні температурні режими: від 200 °С до 235 °С протягом від 1 год 30 хв до 3 год або більше 240 °С протягом 30 хв.

Однією з основних побічних реакцій є термічне знебарвлення внаслідок розщеплення каротиноїдів при температурі вище 150 °С. Цей метод викликає втрату речовин, які можуть бути перегнані (вільні жирні кислоти, стероли, токофероли, частина рафінованої олії) і може викликати *цис-транс* ізомеризацію подвійних зв'язків ненасичених жирних кислот.

### ДЕМАРГАРИНИЗАЦІЯ

Це видалення твердих часток і воску фільтрацією при низькій температурі (також називається депарафінацією). Ці тверді частки та віск можуть погіршувати зовнішній вигляд олії й утворювати осад.

### ГІДРОГЕНІЗАЦІЯ

Гідрогенізацію висушеної і/або знебарвленої олії здійснюють, використовуючи каталізатор (наприклад, Ni, Pt, Pd) при температурі від 100 °С до 200 °С під тиском водню. Потім каталізатор видаляють фільтрацією при температурі 90 °С. Водень має бути чистим: вільним від каталітичних отрут, води, із низьким вмістом вуглецю діоксиду, метану й азоту. Можуть бути одержані невеликі кількості полімерів. *Транс*-жирні кислоти утворюються при частковій гідрогенізації.

### ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ОЧИЩЕННЯ

Для одержання високоочищених олій, в основному для парентерального застосування, олію далі очищають, проводячи крізь колонку з активованою смолою. Для забезпечення ефективності іноді можуть бути використані розчинники. Молекули з високою полярністю, такі як окиснені речовини, кислоти, спирти, часткові гліцерида та вільні стероли, бажано видаляти.

Якщо олію використовують для приготування лікарських засобів для парентерального застосування, в окремій статті можуть бути встановлені інші межі кислотного, перекисного чисел і вмісту води.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- якщо необхідно, що олія одержана віджимом або екстракцією,
- якщо необхідно, що олія придатна для приготування лікарських засобів для парентерального застосування,
- назву та концентрацію доданого антиоксиданту.



**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, вдювання 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 ушкодженнях 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 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 необхідність застосування та ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «*Ефективність антимікробних консервантів*» (5.1.3).

► При розробці вушних лікарських засобів в однодозових контейнерах слід показати, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ▲

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації вушних лікарських засобів мають бути вжиті відповідні 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 дозованих одиниць.** Вушні лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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, його 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 чотирьох тижнів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Вушні краплі та спреї****ВИЗНАЧЕННЯ**

Вушні краплі та спреї являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у підходящих 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 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 введенні.

Вушні краплі звичайно випускають у багатодозових контейнерах зі скла або підходячого пластикового матеріалу, споряджених вбудованою крапельницею або кришкою, що закручується, з відповідного матеріалу, із крапельницею і гумовим або пластиковим соском. Комплект такої кришки може бути доданий окремо. Спреї звичайно випускають у багатодозових контейнерах, споряджених підходящою 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 зовнішнього застосування*».

Їх випускають у контейнерах, споряджених підходящою насадкою.

**Вушні порошки****ВИЗНАЧЕННЯ**

Вушні порошки мають відповідати вимогам статті «*Порошки для зовнішнього застосування*».

Їх випускають у контейнерах, споряджених підходящою насадкою для нанесення або вдихання.

**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 ушкодженні вуха або перед хірургічними операціями, мають бути стерильними.

**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), об'єм вмісту контейнера, супровідні домішки, 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.

■

**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, використувані у ветеринарії, 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 кожну дозу пакують в індивідуальний контейнер, наприклад, пакетик або банку.

Контейнери для гранул мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використувані 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 дозованих одиниць.** Гранули в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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, вимоги 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 повітронепроникному контейнері.

## 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 Р 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 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).

## 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 або часу вивільнення діючої речовини або речовин.

До гранул із модифікованим вивільненням належать 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 вивільнити 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 дозованих одиниць або однорідність маси/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 з 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 мм.

**Тальк, аеросил.** Визначення проводять відповідно до вимог статті «Таблетки». Вміст тальку та аеросилу не має перевищувати вимог, зазначених в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Для визначення вмісту діючих речовин у гранулах беруть наважку не менше як з 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.

## ГУМКИ ЖУВАЛЬНІ МЕДИЧНІ

### Masticabilia gummis medicata

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Гумки жувальні медичні — тверді однодозові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування.

Вони містять одне або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні. Після розчинення або диспергування діючих речовин у слині жувальні гумки призначені для:

- місцевого лікування захворювань ротової порожнини;
- після абсорбції через слизові оболонки рота або з шлунково-кишкового тракту системної доставки діючих речовин.

#### ВИРОБНИЦТВО

Гумки жувальні медичні виготовляють на основі жувальної смоли, що не має смаку і складається із еластомерів натурального або синтетичного походження. Вони можуть містити інші допоміжні речовини, такі як наповнювачі, зм'якшувачі, підсолоджувачі, барвники, стабілізатори і пластифікатори, дозволені до медичного застосування уповноваженими органами.

Гумки жувальні медичні виготовляють пресуванням або пом'якшенням, або плавленням смолистої основи і послідовним додаванням інших речовин. У цьому разі жувальні гумки потім обробляють для одержання бажаного вигляду. Наприклад, медичні жувальні гум-

ки, якщо необхідно, можуть бути вкриті оболонкою для захисту від вологи і світла.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, проводять підхоже випробування для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин. З цією метою може бути проведений «Тест «Розчинення» для гумок жувальних медичних» (2.9.25).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації жувальних гумок мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність дозованих одиниць.** Гумки жувальні медичні мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або в обґрунтованих і дозволених випадках випробування на однорідність вмісту діючої речовини і/або на однорідність маси в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби та сировину

**Однорідності вмісту** (2.9.6). Гумки жувальні медичні 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), 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). Не вкриті оболонкою і, якщо немає інших зазначень в окремій статті, вкриті оболонкою жувальні гумки 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.

#### ЗБЕРІГАННЯ

Не вкриті оболонкою гумки жувальні медичні зберігають у сухому захищеному від світла місці.

## КАПСУЛИ

### Capsulae

*Вимоги цієї статті не обов'язкові для лікарських засобів у капсулах, призначених до застосування не оральним, а іншим способом. Вимоги до таких лікарських засобів наведені в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби*

для ректального застосування» або «Лікарські засоби для вагінального застосування».

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули — тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини. Капсули призначені для орального застосування.

Оболонка капсули виготовлена з желатину або інших речовин. Консистенція оболонки може бути забезпечена шляхом додавання таких речовин, як гліцерин або сорбіт. До складу оболонки можуть входити такі допоміжні речовини, як поверхнево-активні речовини, непрозорі наповнювачі, антимікробні консерванти, підсолоджувачі, барвники, дозволені до медичного застосування, ароматизатори та ін. Поверхня капсул може бути маркована.

Вміст капсул може бути твердим, рідким або пастоподібним. Він складається з однієї або більше діючих речовин і допоміжних речовин, таких як розчинники, розріджувачі, змашувальні й розпушувальні речовини та ін., або без допоміжних речовин. Вміст капсули не має руйнувати оболонку. Однак оболонка під дією травних соків має руйнуватися і вивільнювати вміст капсули.

Контейнери для капсул мають відповідати вимогам статті «Матеріали, використovanі для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Капсули можуть бути класифіковані як:

- капсули тверді;
- капсули м'які;
- капсули кишково-розчинні;
- капсули з модифікованим вивільненням;
- ▼ — облатки. ▲

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації капсул мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Капсули мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Капсули з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від маси вмісту 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).** Капсули 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.

**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.

### ЗБЕРІГАННЯ

При температурі не вище 30 °С.

### МАРКУВАННЯ

Зазначають назву всіх антимікробних консервантів, що входять до складу.

## Капсули тверді

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули тверді мають оболонку, що складається з двох попередньо виготовлених частин циліндричної форми, один кінець кожної частини заокруглений і закритий, а інший кінець відкритий.

### ВИРОБНИЦТВО

Діючу речовину або речовини звичайно у твердому стані (у вигляді порошку або гранул) засипають в одну з частин оболонки, яку щільно закривають другою частиною. Надійність закриття капсули може бути посилена відповідними засобами.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Тверді капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують воду Р. Якщо зазначено в окремій статті, як рідке середовище може бути

використаний *0.1 М розчин кислоти хлористоводневої* або *штучний шлунковий сік Р*. Якщо капсула спливає на поверхню води, треба використовувати диск. Прилад вмикають на 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан капсул. ■

## Капсули м'які

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули м'які звичайно мають більш товсту оболонку, ніж тверді капсули. Оболонка складається з однієї частини і має різні форми.

### ВИРОБНИЦТВО

М'які капсули звичайно виготовляють, заповнюють і запечатують в одній технологічній стадії, але для екстемпорального застосування оболонка може бути виготовлена заздалегідь. Матеріал оболонки може містити діючу речовину.

Рідини можуть бути поміщеними в капсулу безпосередньо; тверді речовини звичайно розчиняють або диспергують у підходящому розчиннику для утворення розчину або суспензії майже пастоподібної консистенції.

Можлива часткова міграція складових компонентів вмісту капсули до оболонки і навпаки, зумовлена природою контактуючих матеріалів і поверхонь.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** М'які капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують *воду Р*. Якщо зазначено в окремій статті, як рідке середовище може бути використаний *0.1 М розчин кислоти хлористоводневої* або *штучний шлунковий сік Р*. У кожену трубку поміщають диск. Рідкі лікарські речовини, розподілені у м'якій капсулі, можуть обволікати диск; у такому разі або, якщо зазначено в окремій статті, використання дисків виключають. Прилад вмикають на 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан капсул. Якщо капсули не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, випробування повторюють на наступних шести капсулах без дисків (2.9.1). ■

## Капсули з модифікованим вивільненням

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули з модифікованим вивільненням - тверді або м'які капсули, які мають у складі вмісту або оболонки,

або в тому і другому одночасно спеціальні допоміжні речовини, або виготовлені спеціальними методами, що призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючої речовини або речовин.

▀ До капсул з модифікованим вивільненням належать капсули з пролонгованим і відстроченим вивільненням. ▄

### ВИРОБНИЦТВО

Проводять підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

## Капсули кишково-розчинні

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули кишково-розчинні — капсули з модифікованим вивільненням, які мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку. Вони можуть бути виготовлені шляхом покриття твердих або м'яких капсул кислото-стійкою оболонкою (кишково-розчинні капсули) або шляхом заповнення капсул гранулами або частками, вкритими кислото-стійкою оболонкою.

### ВИРОБНИЦТВО

Для капсул, заповнених гранулами або частками з кислото-стійкою оболонкою, проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Для капсул з кишково-розчинною оболонкою проводять визначення розпадання (2.9.1) з такими змінами. Як рідке середовище використовують *0.1 М розчин кислоти хлористоводневої* і вмикають прилад на 2 год, якщо немає інших зазначень в окремій статті, без дисків. Досліджують стан капсул. Час стійкості у кислому середовищі коливається у залежності від складу випробовуваних капсул. Звичайно він складає від 2 до 3 год, але у будь-якому разі, він має бути не менше 1 год. Жодна з капсул не має виявляти ознак розпаду або розривів, через які можливий вихід вмісту. Кислоту замінюють *фосфатним буферним розчином рН 6.8 Р*. Якщо зазначено в окремій статті, може бути використаний буферний розчин рН 6.8 з додаванням порошку панкреатину (наприклад, 0.35 г порошку панкреатину Р на 100 мл буферного розчину). У кожену трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 60 хв і досліджують стан капсул. Якщо капсули не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, випробування повторюють на наступних шести капсулах, без дисків (2.9.1). ■



▼ **Розчинення.** Для капсул, приготованих із гранул або часток, заздалегідь вкритих кишково-розчинною оболонкою, проводять підхоже випробування, яке підтверджує необхідне вивільнення діючої речовини або речовин, наприклад, одним із методів, зазначених у статті «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3).

## Облатка

Облатка — лікарська форма із твердою оболонкою, що містить дозу однієї або більше діючих речовин. Оболонка облатки, приготована із прісного тіста, звичайно з рисового борошна, складається із двох попередньо виготовлених циліндричних плоских частин. Перед застосуванням їх змочують у воді протягом декількох секунд, поміщають на язик і запивають водою.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають спосіб застосування. ▲

N

### ВИЗНАЧЕННЯ

Капсули повинні мати гладку поверхню без пошкоджень і видимих повітряних і механічних включень.

Тверді капсули залежно від місткості виготовляють вісьмох розмірів — від 000 (найбільшого розміру) до 5 (найменшого розміру). Номери капсул і відповідна їм місткість наведені у таблиці нижче.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня місткість капсули, у мл	1.37	0.95	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21	0.13

М'які капсули можуть бути різних розмірів, звичайно місткістю до 1.5 мл. Оболонка м'яких капсул може бути жорсткою або еластичною залежно від вмісту пластифікаторів.

### ВИПРОБУВАННЯ

Капсули звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, супровідні домішки, розпадання або розчинення, втрата в масі при висушуванні або вода, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для м'яких капсул, вміст яких являє собою масла або масляні розчини, додатково контролюють кислотне і перекисне число.

■ **Кількісне визначення.** Для кількісного визначення використовують вміст 20 капсул.

**Вміст діючої речовини у капсулі.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, відхилення у вмісті діючих речовин мають складати 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 від 100 мг і вище ( $\pm 5\%$ ).

■

## 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 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 розробці рідких та м'яких лікарських засобів для вагінального застосування у однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ▲

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 дозованих одиниць.** Рідкі та м'які лікарські засоби для вагінального застосування в одnodозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Тверді лікарські засоби в одnodозових контейнерах мають витримувати випробування (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, тверді лікарські засоби в одnodозових 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 - вагінальні таблетки або тест В - пєсарії, 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 одnodозових 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.

■ **Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин з твердих одnodозових лікарських засобів випробування може бути проведено, наприклад, одним із способів, описаних у статті «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3) ▼ або «Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм» (2.9.42). ▲

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» не вимагається.

## Пєсарії

## ВИЗНАЧЕННЯ

Пєсарії ■ — тверді одnodозові 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 розчинятися або диспергуватися у воді або плавитися

при температурі тіла. До складу пєсаріїв, якщо необхідно, можуть входити допоміжні речовини, такі як розріджувачі, адсорбенти, поверхнево-активні і зм'яшувальні речовини, антимікробні консерванти, а також барвники, дозволені до медичного застосування.

## ВИРОБНИЦТВО

Пєсарії звичайно готують литтям. При виробництві пєсаріїв, 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 пєсарії готують литтям, приготувану масу попередньо розплавляють при нагріванні й розливають у відповідні форми. Пєсарії 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.

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин із пєсаріїв, призначених для пролонгованої місцевої дії.

## ВИПРОБУВАННЯ

■ **Розпадання.** Якщо пєсарії не призначені для пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування розпадання супозиторіїв і пєсаріїв (2.9.2). Стан пєсаріїв досліджують через 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Вагінальні таблетки

## ВИЗНАЧЕННЯ

Вагінальні таблетки ■ — тверда одnodозова лікарська форма, загалом подібна до таблеток без оболонки або до таблеток, вкритих плівковою 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

вати випробування 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 ■ — тверда однодозова 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 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 використуваних концентраціях не мають чинити надмірне місцеве подразнення.

Вагінальні 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 введенні.

Вагінальні розчини, емульсії і суспензії випускають в однодозових контейнерах, які пристосовані для введення лікарського засобу у піхву або споряджені підхожою 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 і суспензій

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій — однодозові лікарські засоби, що 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. Випробування вважають витриманим, якщо розпалися усі шість таблеток.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб приготування ректального розчину або суспензії;
- 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 підхожою насадкою.

М'які лікарські засоби для вагінального застосування мають відповідати вимогам статті «М'які лікарські засоби для зовнішнього 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».

N

### ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для вагінального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, для твердих лікарських засобів — середня маса і однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення або час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість песаріїв до руйнування; супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

У лікарських засобах для вагінального застосування, якщо необхідно, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

**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).

■

**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 або в 1 г 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, приготувані розчиненням однієї або більше діючих речовин, електролітів або осмотично активних речовин у воді, що витримує вимоги статті «Вода для 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 уведення 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).

► При розробці лікарських засобів для зрошення в однодозових контейнерах слід показати, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ◄

### ВИПРОБУВАННЯ



**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, вводять 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 використано лише один раз, а невитрачену частину слід відкидати.

N

### ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для зрошення звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, прозорість, кольоровість, супровідні домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини або пірогени, механічні включення, кількісне визначення.

Для в'язких лікарських засобів для зрошення додатково контролюють густину і/або в'язкість.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ

### Inhalanda

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для інгаляції — рідкі або тверді лікарські засоби, призначені для введення в легені у вигляді парів або аерозолів із метою досягнення місцевої або системної дії. Вони містять одну або декілька діючих речовин, що можуть бути розчинені або дисперговані у підходящій основі.

Лікарські засоби для інгаляції, у залежності від типу лікарського засобу, можуть містити пропеленти,

співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини та ін. Ці допоміжні речовини не мають негативно впливати на функції слизової оболонки або війок дихального тракту.

Лікарські засоби для інгаляції випускають у багатодозових або однодозових контейнерах. Якщо їх випускають у контейнерах, що знаходяться під тиском, вони мають витримувати вимоги статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

Лікарські засоби, призначені для застосування у вигляді аерозолів (дисперсій твердих або рідких часток у газі), вводять за допомогою одного з наведених нижче пристроїв:

- інгалятора-розпилювача;
- дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском;
- інгалятора сухих порошків.

### ВИРОБНИЦТВО

При розробці лікарських засобів для інгаляції, 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).

Розмір часток аерозолію для інгаляції підбирають таким чином, щоб значна їх частина осаджувалася в легенях. Показники, що характеризують дисперсність часток лікарських засобів для інгаляції, визначають методом, наведеним у статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18).

При визначенні однорідності дози, що доставляється з багатодозового контейнера, не достатньо випробування одного інгалятора. Виробники мають чергувати методики випробувань, щоб врахувати однорідність дози як для окремого інгалятора, так і для інгаляторів у порівнянні один з одним. Підходящою методикою для випробування окремого інгалятора може бути відбір зазначеної кількості доз на початку, в середині і в кінці числа доз, зазначених на етикетці окремого інгалятора.

Дозовані інгалятори, що знаходяться під тиском, випробовують на герметичність. Усі інгалятори випробовують на забруднення сторонніми частками.

### МАРКУВАННЯ

Для дозованих лікарських засобів на етикетці зазначають:

- дозу, що доставляється, за винятком лікарських засобів, для яких дозу встановили як відмірювану або як попередньо дозовану;
- якщо необхідно, число доз, що випускаються з інгалятора для забезпечення мінімальної рекомендованої дози;

— число доз в інгаляторі.

Якщо необхідно, на етикетці зазначають назву доданого антимікробного консерванта.

## Рідкі лікарські засоби для інгаляції

Рідкі лікарські засоби для інгаляції можуть бути розділені на три категорії:

А. лікарські засоби, призначені для одержання парів;

В. рідкі лікарські засоби для розпилення;

С. дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції є розчинами або дисперсіями.

Дисперсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози. Можуть бути використані підходящі допоміжні речовини.

### А. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПАРІВ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, призначені для одержання парів, - розчини, дисперсії або тверді лікарські засоби. Їх звичайно додають до гарячої води і вдихають одержані пари.

### В. РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РОЗПИЛЕННЯ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Рідкі лікарські засоби для інгаляції, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів неперервної дії або дозуючих інгаляторів-розпилювачів, являють собою розчини, суспензії або емульсії. Для підвищення розчинності діючих речовин можуть бути використані підходящі співрозчинники або солюбілізатори.

Рідкі лікарські засоби для розпилення у вигляді концентрату, призначеного для використання в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії, перед застосуванням розводять прописаною рідиною до зазначеного об'єму. Рідини для розпилення також можуть бути приготовані з порошків.

Значення рН рідких лікарських засобів для застосування в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії мають бути не менше 3 і не більше 8.5.

Суспензії й емульсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози.

Водні препарати для розпилення, що випускаються у багатодозових контейнерах, можуть містити підходящі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли самі лікарські засоби виявляють достатню антимікробну дію.

Інгалятори-розпилювачі неперервної дії являють собою пристрої, які перетворюють рідини на аерозолі за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів. Вони дозволяють вдихати дозу з відповідною швидкістю і розміром часток, що забезпечує осадження препарату в легенях.

Дозуючі інгалятори-розпилювачі являють собою пристрої, які перетворюють рідини на аерозолі за допомогою газів, що знаходяться під тиском, ультразвукової вібрації або інших методів. Об'єм розпилюваної рідини дозується таким чином, щоб дозу аерозолі можна було вдихнути за один вдих.

### С. ДОЗОВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском, - розчини, суспензії або емульсії. Вони випускаються у спеціальних контейнерах, споряджених дозуючим клапаном, і знаходяться під тиском, створеним підходящими пропелентами або підходящою сумішшю зріджених пропелентів, які також можуть виступати як розчинники. Можуть бути використані підходящі співрозчинники, солюбілізатори і стабілізатори.

Доза, що доставляється, — це доза, доставлена з інгалятора пацієнту. Для деяких препаратів доза встановлюється як відмірювана. Відмірювану дозу визначають додаванням кількості препарату, осадженого на пристрої, до дози, що доставляється. Вона також може бути визначена безпосередньо.

#### ВИПРОБУВАННЯ

*Для дозованих інгаляторів, що знаходяться під тиском, застосування яких передбачає вдих, умови проведення випробування можуть бути модифіковані таким чином, щоб забезпечити імітацію вдиху.*

**Однорідність дози, що доставляється.** Контейнери звичайно функціонують у перевернутому положенні. Для контейнерів, що функціонують в не перевернутому положенні, проводять аналогічне випробування, використовуючи методи, що гарантують повний збір дози, що доставляється. У всіх випадках інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів.

Прилад для збору доз має кількісно захоплювати дозу, що доставляється.

Можуть бути використані такі прилади (Рис. 0671.-1) і методики.

Прилад складається з основи-тримача фільтра і опори фільтра сітчастого типу, наприклад, сітки з нержавіючої сталі, збірника для проби, який затискується або прикручується до основи-тримача фільтра, і перехідника для насадки для забезпечення повітронепроникного з'єднання між збірником і насадкою. Використовують такий перехідник для насадки, який забезпечує співвісність переднього боку перехідника для насадки і переднього боку збірника для проби (або його кінця зі вставкою завтовшки 2.5 мм). Вакуумний конектор призначений для підключення до системи джерела вакууму і регулятора потоку. Джерело вакууму має бути відрегульоване таким чином, щоб повітря проходило через увесь прилад, включаючи фільтр і випробовуваний інгалятор, зі швидкістю 28.3 л/хв ( $\pm 5\%$ ). Повітря має пройти через прилад безперервно, щоб уникнути втрати діючих речовин в атмосфе-

ру. Основа-тримач фільтра сконструйована таким чином, щоб відповідати дисковим фільтрам діаметром 25 мм. Дисковий фільтр та інші матеріали, використані в конструкції пристрою, мають бути сумісні з діючою речовиною і розчинниками, що використовуються для екстракції діючої речовини із фільтра. Один кінець збірника сконструйований так, щоб утримувати дисковий фільтр впритул до основи-тримача фільтра. У зібраному вигляді всі з'єднання між частинами пристрою мають бути повітронепроникними настільки, щоб при підключенні вакууму до основи фільтра все повітря, що проходило через збірник, проходило через інгалятор.

Якщо немає інших зазначень в інструкціях для пацієнтів, інгалятор струшують протягом 5 с, випускають одну дозу і відкидають. Перевернутий інгаля-

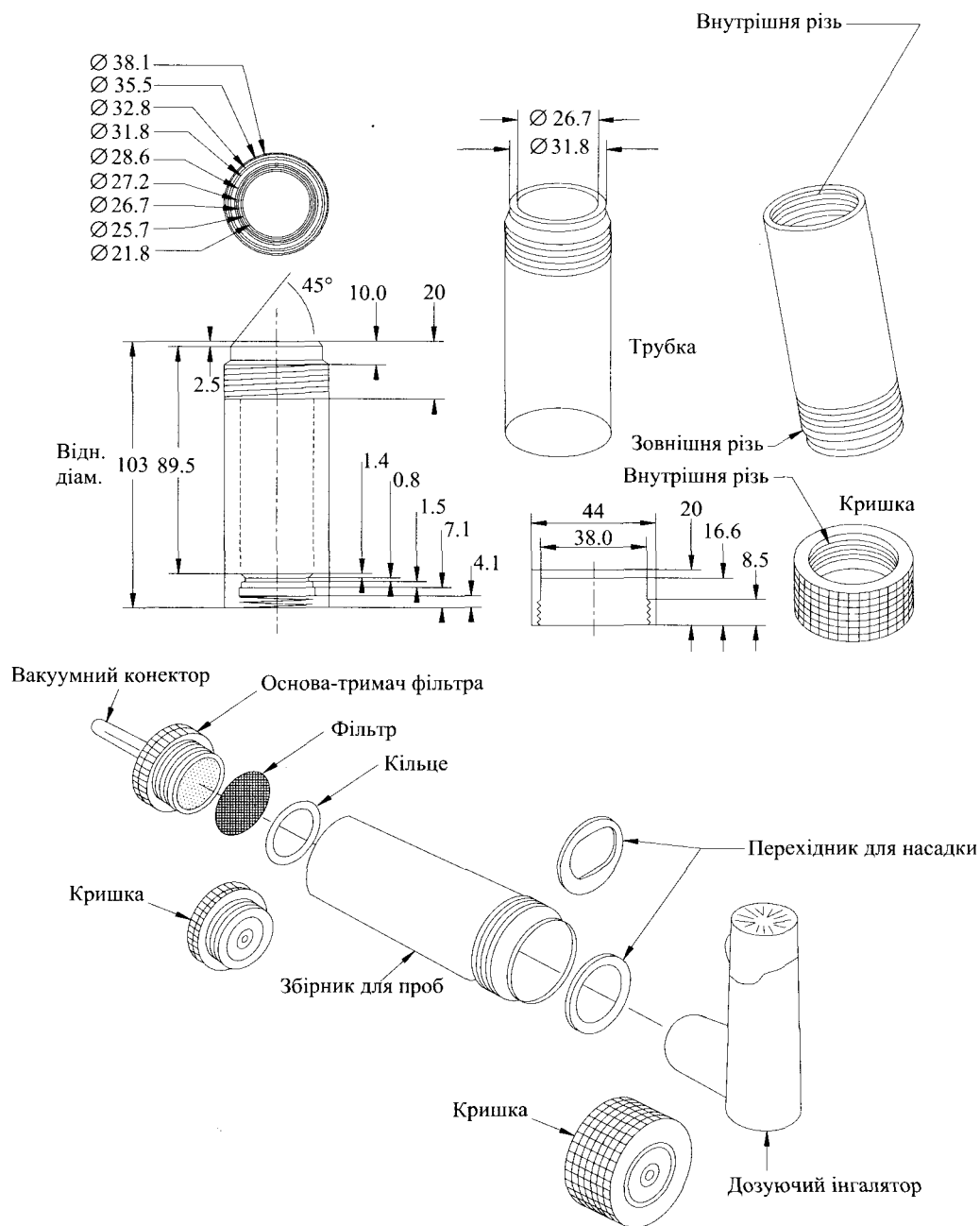


Рисунок 0671.-1. Прилад для збору доз для дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском  
Розміри зазначені в міліметрах

тор розряджають у прилад, натискаючи на клапан протягом часу, необхідного для повного витягання однієї дози.

Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходячого розчинника кількісно переносять вміст приладу та визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних двох доз.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться  $(n/2)+1$  доз, де  $n$  — число доз, зазначене на етикетці. Збирають 4 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться 3 дози. Збирають ці 3 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

Якщо немає інших зазначень, препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 доз знаходиться в межах від 75 % до 125 % від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65 % до 135 %. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75-125 %, випробування повторюють ще для 2 інгаляторів. Не більше 3 із 30 одержаних значень можуть виходити за межі 75-125 % і жодне значення не має знаходитися за межами 65-135 %.

**Доза дрібнодисперсних часток.** Використовуючи прилад і методику, описані у статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18-прилади C, D або E), розраховують дозу дрібнодисперсних часток.

**Число доз в одному інгаляторі.** Беруть один інгалятор і випускають вміст, натискаючи на клапан з інтервалом не менше 5 с. Загальне число доз, випущених таким чином, має бути не менше числа, зазначеного на ети-

кетці (це випробування можна проводити одночасно з випробуванням однорідності дози, що доставляється).

## Порошки для інгаляції

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для інгаляції представлені у вигляді однодозових або багатодозових порошоків. Для полегшення їх використання діючі речовини можуть бути комбіновані з підходящим носієм. Їх звичайно застосовують за допомогою інгаляторів для сухих порошоків. У разі попередньо дозованих систем інгалятор наповнюють попередньо дозованими порошками в капсулах або інших підходящих лікарських формах. Для пристроїв із використанням резервуара для порошоків доза створюється дозуючим механізмом самого інгалятора.

Доза, що доставляється, — це доза, доставлена з інгалятора пацієнту. Для деяких препаратів дозу встановлюють як відмірювану або попередньо дозовану. Відмірювану дозу визначають шляхом додавання кількості препарату, осадженого на пристрої, до дози, що доставляється. Вона також може бути визначена безпосередньо.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність дози, що доставляється.** У всіх випадках інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів. Прилад для збору доз має кількісно захоплювати дозу, що доставляється. Може бути використаний прилад для збору доз, аналогічний описаному для оцінки дозованих інгаляторів, що знаходяться під тиском, якщо розміри збірника і фільтра підходять до швидкості потоку, що вимірюється. Підходящий збірник для проб наведений на Рис. 0671.-1. Збірник приєднують до системи потоку відповідно до схеми, наведеної на Рис. 0671.-2 і Табл. 0671.-1.

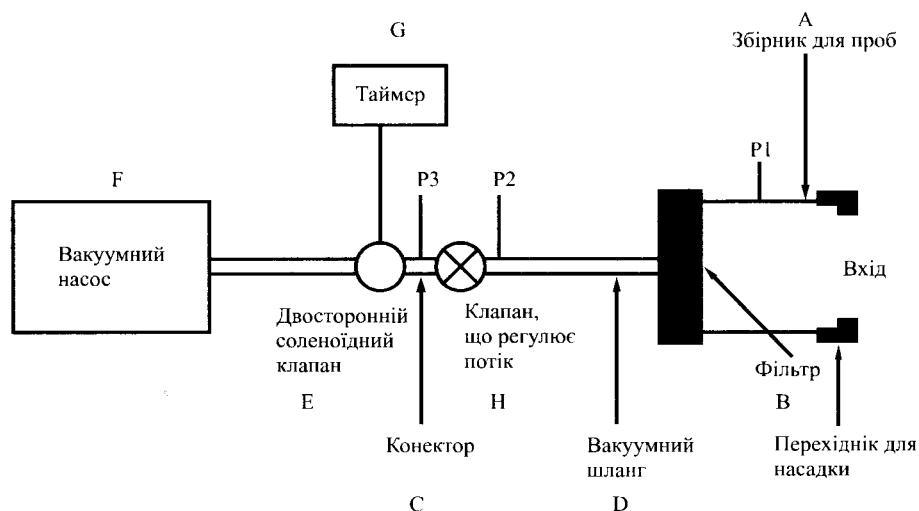


Рисунок 0671.-2. — Прилад, підходящий для визначення однорідності дози, що доставляється, для інгалятора сухих порошоків



Якщо немає інших зазначень, згідно з нижче наведеною процедурою визначають швидкість потоку і тривалість випробування, використовуючи приєднаний до системи потоку збірник для проб, підходящий диференціальний вимірник тиску і підходящий витратомір, калібрований за об'ємом вихідного потоку.

Інгалятор готують для використання і приєднують його до входу приладу, використовуючи перехідник для насадки з метою забезпечення повітронепроникного з'єднання. Використовують такий перехідник для насадки, який забезпечує співвісність переднього боку перехідника для насадки і переднього боку збірника для проби. Приєднують один канал диференціального вимірника тиску до датчика тиску, P1, Рис. 0671.-2, а другий канал залишають відкритим в атмосферу. Вмикають насос, відкривають двосторонній клапан і настроюють клапан, що регулює потік, таким чином, щоб падіння тиску повітря при проходженні через інгалятор за показаннями диференціального вимірника тиску склало до 4.0 кПа (40.8 см H<sub>2</sub>O). Інгалятор видаляють із перехідника для насадки і, не торкаючись клапан, що регулює потік, приєднують витратомір до входу пристрою для відбору проб. Використовують витратомір, калібрований за об'ємом вихідного повітряного потоку або розраховують об'ємну швидкість вихідного повітряного потоку ( $Q_{out}$ ), застосовуючи закон для ідеального газу. Для витратоміра, каліброваного за об'ємною швидкістю вхідного потоку ( $Q_{in}$ ), використовують таке рівняння:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P},$$

де:

$P_0$  — атмосферний тиск,

$\Delta P$  — падіння тиску при проходженні через вимірник.

Якщо швидкість потоку більше 100 л/хв, за допомогою клапана контролю потоку регулюють швидкість до 100 л/хв ( $\pm 5\%$ ). Записують значення об'ємної швидкості потоку повітря та позначають його як швидкість потоку випробування,  $Q_{out}$ , у літрах на хвилину. Визначають тривалість випробування, T, у секундах, протягом якої через інгалятор проходить повітря об'ємом 4 літра при швидкості потоку випробування  $Q_{out}$ .

За допомогою наступної процедури упевнюються, що в регулюючому клапані виникає критичний потік. При приєднаному інгаляторі та встановленій для випробування швидкості потоку  $Q_{out}$  вимірюють абсолютний тиск по обидва боки регулюючого клапана (точки реєстрації тиску P2 і P3 на Рис. 0671.-2). Співвідношення P3/P2 менше або що дорівнює 0.5, вказує на досягнення критичного потоку. Якщо критичний потік не досягнутий, підключають більш потужний насос і повторно вимірюють швидкість потоку випробування.

*Попередньо дозовані системи.* Інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгалятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходящого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини.

Таблиця 0671.-1

Специфікації приладу, що використовується для інгаляторів сухих порошків (Рис. 0671.-2)

Код	Деталь	Опис
A	Збірник для проб	Мас кількісно захоплювати дозу, що доставляється, тобто збірник для проб, аналогічний зображеному на Рис. 0671.-1, із розмірами: внутрішній діаметр - 34.85 мм; довжина - 12 см (наприклад, виріб із каталожним номером XX40 047 00, Millipore Corporation, Bedford, MA 01732, із модифікованою вихідною трубкою з внутрішнім діаметром $\geq 8$ мм, сполучений із виробом Gelman із номером 61631 або аналогічний).
B	Фільтр	Фільтр діаметром 47 мм, наприклад, А/Е фільтр зі скловолокна (Gelman Science, Ann Arbor, MI 48106) або аналогічний.
C	Конектор	Внутрішній діаметр $\geq 8$ мм, наприклад, коротка металева муфта з відгалуженням меншого діаметра до P3.
D	Вакуумний шланг	Відрізок підходящого шланга із внутрішнім діаметром $\geq 8$ мм і внутрішнім об'ємом (25 $\pm$ 5) мл.
E	Двосторонній соленоїдний клапан	Двосторонній соленоїдний клапан із двома портами, часом спрацювання $\leq 100$ мс, що має отвір із внутрішнім діаметром $\geq 8$ мм, із мінімальним опором повітряному потоку (наприклад, тип 256-A08, Burkert GmbH, D-74653 Ingelfingen або аналогічний).
F	Вакуумний насос	Насос, який має забезпечувати необхідну швидкість потоку через прилад із приєднаним до перехідника для ротової насадки інгалятором сухих порошків (наприклад, модель типу 1023, 1423 або 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022 або аналогічний). Насос приєднують до соленоїдного клапана, використовуючи короткий і/або широкий (внутрішній діаметр $\geq 10$ мм) вакуумний шланг і конектори, що дозволяють звести до мінімуму вимоги до потужності насоса.
G	Таймер	Таймер, здатний управляти двостороннім соленоїдним клапаном із необхідною періодичністю (наприклад, типу G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK або аналогічний).
P1	Відгалуження для вимірювання тиску	Внутрішній діаметр 2.2 мм, зовнішній діаметр 3.1 мм, вихід на внутрішню поверхню збірника для проб, центроване та без задирок, на відстані 59 мм від входу в збірник для проб. Відгалуження для вимірювання тиску P1 має бути закритим до повітря.
P1 P2 P3	Вимірники тиску	Диференціальний тиск до атмосферного (P1) або абсолютний тиск (P2 і P3).
H	Клапан, що регулює потік	Регулюючий клапан, що настроюється із максимальним $C_v \geq 1$ (наприклад, типу 8FV12LNSS, Parker Hanifin plc., Barnstable, EX31 1NP, UK) або аналогічний.

Процедуру повторюють для наступних 9 доз.

*Системи резервуарів.* Інгалятор готують відповідно до інструкції для пацієнтів і приєднують до приладу, використовуючи перехідник, що забезпечує належне з'єднання. Проганяють повітря через інгалятор за попередньо визначених умов. Процедуру повторюють, доки число випущених доз не складе мінімальну рекомендовану дозу. За допомогою підходячого розчинника кількісно переносять вміст приладу і визначають в ньому вміст діючої речовини.

Процедуру повторюють для наступних 2 доз.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, доки в контейнері не залишиться  $(n/2)+1$  доз, де  $n$  — число доз, зазначене на етикетці. Якщо необхідно, витримують інгалятор для видалення електростатичного заряду. Збирають 4 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Випускають дози з інтервалом між розпиленнями не менше 5 с і відкидають їх, поки в контейнері не залишиться 3 дози. Якщо необхідно, витримують інгалятор для видалення електростатичного заряду. Збирають ці 3 дози, використовуючи процедуру, описану вище.

Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, випробування на однорідність дози, що доставляється, проводять для кожної діючої речовини.

*Результати.* Препарат витримує випробування, якщо вміст діючої речовини у 9 із 10 доз знаходиться в межах від 75 % до 125 % від середнього значення і всі одержані результати знаходяться в межах від 65 % до 135 %. Якщо 2 або 3 значення виходять за межі 75-125 %, випробування повторюють ще для 2 інгаляторів. Не більше 3 із 30 одержаних значень можуть виходити за межі 75-125 % і жодне значення не має знаходитися за межами 65-135 %.

Якщо немає інших зазначень, ці межі можуть бути розширені, але жодне значення не має бути більшим 150 % або менше 50 % від середнього значення.

**Доза дрібнодисперсних часток.** Використовуючи прилад і методику, описані в статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18-прилади C, D або E), розраховують дозу дрібнодисперсних часток.

**Число доз в одному інгаляторі для багатодозових інгаляторів.** Один інгалятор повністю спорожняють при попередньо визначеній швидкості потоку. Записують число доз. Загальне число випущених доз має бути не менше числа доз, зазначеного на етикетці (це випробування можна проводити одночасно з випробуванням однорідності дози, що доставляється).

N

Дозу дрібнодисперсних часток для лікарських засобів для інгаляції можна проводити також, використовуючи прилад і методику, описані в статті «Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (2.9.18.- прилад A).

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Parenteralia

*Вимоги цієї статті не поширюються на лікарські засоби, виготовлені з людської крові, імунологічні або радіофармацевтичні лікарські засоби. Спеціальні вимоги можуть бути введені для лікарських засобів, які використовують у ветеринарії, залежно від виду тварин, для яких вони призначені.*

### ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби для парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби) — стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, наприклад, такі, що забезпечують ізотонічність лікарського засобу відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню, забезпечують відповідні антимикробні властивості лікарських засобів. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або у використовуваних концентраціях не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення.

Контейнери для лікарських засобів для парентерального застосування мають бути виготовлені з матеріалів, які досить прозорі і дозволяють візуально переглянути вміст контейнера, за винятком імплантатів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Контейнери для лікарських засобів для парентерального застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Лікарські засоби для парентерального застосування випускають у скляних контейнерах (3.2.1) або в інших, таких як пластмасові контейнери (3.2.2, 3.2.2.1 та 3.2.9), або у заздалегідь наповнених шприцах. Герметичність контейнера забезпечують відповідними способами. Закупорювальні засоби мають забезпечувати надійну ізоляцію, запобігати доступу мікроорганізмів та інших забруднень і звичайно дозволяють діставати частину або увесь вміст контейнера без видалення закупорювального засобу. Пластикові матеріали або еластомери (3.2.9), призначені для закупорювання, мають бути достатньо густими і еластичними, щоб при проходженні голки виділялася найменша кількість часток. Закупорювальні засоби для багатодозових контейнерів мають бути достатньо еластичними, щоб забезпечити герметизацію контейнера при видаленні голки.

Лікарські засоби для парентерального застосування можуть бути класифіковані як:

- ін'єкційні лікарські засоби;
- внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;
- концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- гелі для ін'єкцій;▲
- імплантанти.

### ВИРОБНИЦТВО

При розробці лікарських засобів для парентерального 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).

Лікарські засоби для парентерального застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і росту в них мікроорганізмів, відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (5.1.1).

Вода, використовувана у виробництві лікарських засобів для парентерального застосування, має відповідати вимогам до води для ін'єкцій «in bulk», зазначеним у статті «Вода для ін'єкцій».

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Механічні включення: невидимі частки** (2.9.19). Лікарські засоби для застосування людиною, розчини для ін'єкцій або інфузій мають витримувати випробування на механічні включення.

Для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій допустимі більш високі межі вмісту невидимих механічних часток. Випробуванню не підлягають радіофармацевтичні лікарські засоби, а також лікарські засоби, на етикетці яких зазначено, що вони мають бути використані з кінцевим фільтром, якщо було показано, що одержаний після фільтра розчин витримує випробування на механічні включення: невидимі частки.

Лікарські засоби для застосування у ветеринарії з номінальним об'ємом більше 100 мл і розчини для інфузій або ін'єкцій, вміст яких еквівалентний дозі більше 1.4 мл на 1 кг маси тіла, мають витримувати випробування на механічні включення: невидимі частки.▲

**Стерильність.** (2.6.1). Лікарські засоби для парентерального застосування мають витримувати випробування на стерильність.

### ЗБЕРІГАННЯ

У стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву і концентрацію кожного антимікробного консерванта;
- розчин має бути використаний спільно з фільтром, якщо необхідно;
- вільна від бактеріальних ендотоксинів або апірогена, якщо необхідно.

## Ін'єкційні лікарські засоби

### ВИЗНАЧЕННЯ

Ін'єкційні лікарські засоби — стерильні розчини, емульсії або суспензії. Їх готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або у підходящій неводній рідині, яка, якщо обґрунтовано, може бути не стерильною, або в суміші цих розчинників.

Розчини для ін'єкцій у відповідних умовах спостереження мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для ін'єкцій не мають виявляти ознак розшарування. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.



**Багатодозові лікарські засоби.** Багатодозові водні ін'єкційні лікарські засоби містять підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що виявляють достатню антимікробну дію. При випуску лікарських засобів для парентерального застосування у багатодозовому контейнері необхідно зазначити запобіжні заходи щодо його введення і особливо щодо зберігання між відбором доз.

**Антимікробні консерванти.** Водні лікарські засоби, які готують в асептичних умовах і які не можуть бути піддані термічній стерилізації, мають містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Антимікробні консерванти не застосовують, якщо:

- об'єм, що вводять в одноразовій дозі, перевершує 15 мл, якщо немає інших зазначень;
- ▼ лікарські засоби призначені для введення шляхом за якого за медичних підстав не припустиме застосування антимікробних консервантів, наприклад,

внутрішньоцистерних, епідуральних, інтратекальних ін'єкцій або інших ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, або інтра- або ретро-бульбарних ін'єкцій.▲

Такі лікарські засоби випускають в однодозових контейнерах.

## ВИРОБНИЦТВО

При виробництві ін'єкційних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

▼ **Однодозові лікарські засоби.** Об'єм ін'єкційного лікарського засобу в однодозовому контейнері має бути для відбору та введення номінальної дози при звичайному методі введення (2.9.17).▲

## ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Суспензії для ін'єкцій в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обгрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Суспензії для ін'єкцій 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 дозованих лікарських засобів (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для лікарських засобів, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Проводять випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або, якщо немає інших зазначень, випробування на пірогени (2.6.8). Рекомендації з граничної концентрації бактеріальних ендотоксинів зазначені в статті (2.6.14).

*Лікарські засоби для застосування людиною.* Лікарський засіб витримує випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або випробування на пірогени (2.6.8).

*Лікарські засоби для застосування у ветеринарії.* Якщо об'єм ін'єкційного лікарського засобу в одній дозі становить 15 мл або більше і доза еквівалентна 0.2 мл або більше на 1 кг маси тіла, лікарські засоби мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або випробування на пірогени (2.6.8).

*Будь-які лікарські засоби.* Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб вільний від бактеріальних енто-

токсинів або апірогенний, лікарський засіб має витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або пірогени (2.6.8), відповідно.▲

## Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби

### ВИЗНАЧЕННЯ

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем. Вони звичайно ізотонічні з кров'ю. Вони переважно призначені для застосування у великих об'ємах. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби не містять ніяких антимікробних консервантів.

Розчини для внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів оцінюють у відповідних умовах спостереження, при цьому вони мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для внутрішньовенних інфузій не мають виявляти ознак розшарування.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

Об'єм внутрішньовенного інфузійного лікарського засобу в контейнері має бути достатнім для відбору та введення номінальної дози при звичайному методі введення (2.9.17).

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Лікарські засоби для парентерального застосування мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для випробування на пірогени вводять 10 мл лікарського засобу на 1 кг маси тіла кролика, якщо немає інших зазначень в окремій статті.▲

## Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів

### ВИЗНАЧЕННЯ

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою сте-

рильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Концентрати розводять до зазначеного об'єму підходящою рідиною перед застосуванням. Після розведення одержаний розчин має відповідати вимогам, які ставляться до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Концентрати для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів після розведення до відповідного об'єму мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), зазначені для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.▲

## Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою тверді стерильні речовини, поміщені у контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють або прозорий, вільний від часток розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, що ставляться до внутрішньовенних інфузійних або ін'єкційних лікарських засобів, відповідно.

Ліофілізовані висушені лікарські засоби для парентерального застосування розглядають як порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

### ВИРОБНИЦТВО

Однорідність вмісту і однорідність маси для ліофілізованих лікарських засобів забезпечується виробничим контролем кількості розчину до ліофілізації.

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не

поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

Однорідність вмісту (2.9.6). Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2 % від загальної маси або з масою дозованої одиниці, що дорівнює 40 мг або менше, мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест А), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для лікарських засобів, до складу яких входить більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються на речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

Однорідність маси (2.9.5). Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів мають витримувати випробування на однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту діючої речовини передбачене для всіх діючих речовин.

▼ **Бактеріальні ендотоксини - пірогени.** Порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів після розчинення або диспергування у відповідному розчиннику мають витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини (2.6.14) або на пірогени (2.6.8), зазначені для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають спосіб приготування ін'єкції або інфузії.

## Гелі для ін'єкцій

### ВИЗНАЧЕННЯ

Гелі для ін'єкцій являють собою стерильні гелі, що мають відповідну в'язкість, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючих речовин на місці ін'єкції.▲

## Імпланти

### ВИЗНАЧЕННЯ

Імпланти — стерильні тверді лікарські засоби, що мають підходящі для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільнюють діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Вони упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

## ВИРОБНИЦТВО

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують діючі, допоміжні речовини і розчинники, дозволені до медичного застосування.

**Розчинники.** Як водні розчинники звичайно застосовують *воду для ін'єкцій Р*, ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, 5 % розчин глюкози або інші водні розчини.

Як неводні розчинники звичайно використовують жирні рослинні олії або інші органічні розчинники.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, рослинні олії, призначені для виготовлення ін'єкційних лікарських засобів, мають відповідати таким вимогам: кислотне число має бути не більше 0.56, йодне число має бути від 79 до 137, число омилення має бути від 185 до 200. Рослинні олії мають бути прозорі при температурі 10 °С і не повинні мати запаху і смаку згірклості.

Неомилювані речовини у рослинних оліях визначають за такою методикою: доливають 10 мл олії в колбу, поміщену на киплячу баню, додають 15 мл розчину *натрію гідроксиду Р* (1:6) і 30 мл 96 % *спирту Р*, часом перемішуючи до одержання прозорої суміші. Переносять розчин до мілкого посуду, випарюють спирт на киплячій водяній бані, змішують осад з 100 мл *води Р*. Розчин, що утворюється, має бути прозорим. За іншими показниками якості рослинні олії додатково мають відповідати вимогам, зазначеним у відповідній окремій статті.

У складі комплексного розчинника можуть бути використані спирт етиловий, гліцерин, пропіленгліколь, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловий спирт та ін.

**Допоміжні речовини.** Як допоміжні речовини використовують аскорбінову, хлористоводневу, винну, лимонну, оцтову кислоти, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид, натрію або калію сульфід, гідросульфід або метабісульфід, натрію тіосульфат, натрію цитрат, натрію дигідрофосфат і динатрію гідрофосфат, натрію хлорид, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, ронгаліт, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, спирт полівініловий, хлоробутанол, крезол, фенол та ін.

Кількість деяких допоміжних речовин, якщо немає інших зазначень в окремій статті, не має перевищувати таких концентрацій: для речовин, подібних до хлоробутанолу, крезолу, фенолу - 0.5 %; сірчистого ангідриду або еквівалентних кількостей сульфиту, гідросульфиту або метабісульфиту калію або натрію - 0.2 %.

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН (крім неводних і масляних розчинів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, (суспензії в однодозових контейнерах), супровідні домішки, об'єм, що витягається, стерильність, бактеріальні ендотоксини- пірогени, аномальна токсичність, механічні вклучення, кількісне визначення.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють густину.

У порошках для приготування ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій додатково контролюють такі показники якості: час розчинення, втрату в масі при висушуванні або воду, однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту і/або однорідність маси.

Для проведення випробувань «Прозорість», «Кольоровість», «рН» при контролі порошоків для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів використовують розчин лікарського засобу в тому розчиннику і в тій концентрації, які зазначені в інструкції для застосування, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

■

**Стійкість суспензії та інші показники.** Суспензії для парентерального застосування після струшування до одержання однорідної суспензії мають зберігати однорідність протягом не менше 5 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Суспензія має вільно проходити в шприц крізь голку № 0840, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Розмір часток для суспензій контролюють за методиками, зазначеними в окремій статті.

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин в рідких лікарських засобах для парентерального застосування виражають у грамах або міліграмах в 1 мл лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Вміст визначуваних речовин у порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій в однодозових контейнерах виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## 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, використовувані 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 антимикробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «*Ефективність антимикробних консервантів*» (5.1.3).

► При розробці однодозових рідких та м'яких лікарських засобів для ректального застосування слід показати, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ▲

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації лікарських засобів для ректального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «*Мікробіологічна чистота лікарських засобів*» (5.1.4).

При виробництві м'яких і рідких лікарських засобів для ректального застосування, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток і його контроль.

#### ВИПРОБУВАННЯ

► **Однорідність дозованих одиниць.** Рідкі та м'які лікарські засоби для ректального застосування в од-

нодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Тверді лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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.

■

**Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин з твердих однодозових лікарських засобів випробування може бути проведено, наприклад, методом, описаним у статті ▼ «*Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм*» (2.9.42). ▲

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» не вимагається.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву кожного антимикробного 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 змащувальні речовини, антимікробні консерванти, а також барвники, дозволені до медичного застосування.

## ВИРОБНИЦТВО

Супозиторії готують пресуванням або литтям. Якщо необхідно, діючу речовину або речовини попередньо здрібнюють 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. Проводять визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв (2.9.22).

Проводять випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини або речовин з 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 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 ректаль-

них 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 розпадання супозиторіїв і песаріїв (2.9.2). Стан капсул досліджують через 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## Ректальні розчини, емульсії і 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 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 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 місцеве 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 і суспензій

### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки й таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій, — однодозові лікарські засоби, що розчиняють або диспергують у воді або в інших підходящих розчинниках безпосередньо перед застосу-



ванням. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або 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. Випробування вважають витриманим, якщо розпалися усі шість таблеток.

### 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 і мазі.

Вони звичайно являють собою однодозові лікарські засоби у контейнерах, споряджених підхожою насадкою.

М'які лікарські засоби для ректального застосування мають відповідати вимогам статті «М'які лікарські засоби для зовнішнього 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».

N

### ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби для ректального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, для твердих лікарських засобів — середня маса й однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, розпадання або розчинення, температура плавлення або час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість супозиторіїв до руйнування; супровідні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

У лікарських засобах для ректального застосування, якщо необхідно, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

**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).

**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 мають бути відсутні вкраплення, допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини.

## ВИРОБНИЦТВО

Діючі речовини, якщо необхідно, здрібнюють, просіюють, змішують з основою безпосередньо або після розчинення, або розтирання з невеликою кількістю води, 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 макрогелів 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, бутилгідроксианізол, лимонна кислота, емульгатори, аеросил й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

### Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu

*Там, де це необхідно, до лікарських засобів, що знаходяться під тиском, ставлять додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби для інгаляцій», «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування», «Порошки для зовнішнього застосування», «Назальні лікарські засоби» та «Вушні лікарські засоби».*

## ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, – лікарські засоби, що знаходяться у спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин. При приведенні в дію відповідного клапану ці лікарські засоби виходять з контейнера у вигляді аерозолу (дисперсії твердих або рідких часток в газі, розмір яких має відповідати призначенню лікарського засобу), рідини або м'якої піни. Тиск, необхідний для виходу лікарського засобу з контейнера, створюють відповідні пропеленти.

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, являють собою розчин, емульсію або суспензію. Вони призна-

чені для місцевого нанесення на шкіру чи слизові оболонки різних порожнин тіла або для інгаляцій. Можуть бути використані відповідні допоміжні речовини, наприклад, розчинники, солюбілізатори, емульгатори, суспендуючі речовини, а також ковзні речовини, що запобігають закупорці клапана.

**Пропеленти.** Пропеленти являють собою зріджені під тиском газу, стиснуті газу або низькокиплячі рідини. Зрідженими газами є, наприклад, фторовані вуглеводні та вуглеводні з низькою молекулярною масою (такі як пропан або бутан). Стиснутими газами є, наприклад, вуглецю діоксид, азот і азоту оксид.

Можуть використовуватися суміші пропелентів для одержання розчину з оптимальними властивостями і бажаними характеристиками тиску, витягання і розпилення.

**Контейнери.** Контейнери мають бути міцними і стійкими до внутрішнього тиску. Вони можуть бути виготовлені з металу, скла, пластика або комбінації цих матеріалів; матеріали контейнера мають бути сумісні з його вмістом. Скляні контейнери повинні мати захисне пластикове покриття.

**Розпилюючі пристрої.** Клапан має герметично закрити контейнер у неробочому положенні і дозволити регулювати вихід лікарського засобу в процесі використання. На характеристики розпилення впливає тип розпилюючого пристрою, зокрема розміри, кількість і розташування отворів. Деякі клапани забезпечують неперервний вихід, інші (дозуючі клапани) видають відміряну кількість лікарського засобу при кожному приведенні в дію.

Матеріали, використовувані для виробництва клапанів, мають бути сумісними зі вмістом контейнера.

**Вимоги до лікарських засобів, що знаходяться під тиском.** Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, мають бути споряджені відповідним пристроєм для доставки, що відповідає їх призначенню.

Якщо необхідно, можуть бути висунуті спеціальні вимоги до вибору пропелентів, до розміру часток та до дози, що доставляється дозуючими клапанами.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб застосування;
- запобіжні заходи;
- для лікарських засобів, що знаходяться у контейнері з дозуючим клапаном — кількість діючої речовини в одній дозі.

N

## ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, звичайно контролюють за такими показниками якості: опис,

ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

Якщо необхідно, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, додатково контролюють за такими показниками: супровідні домішки, вимірювання тиску всередині контейнера, перевірка на герметичність, перевірка роботи клапана, однорідність дози, що доставляється, доза дрібнодисперсних часток, число доз в одному контейнері або вихід вмісту контейнера, або маса вмісту контейнера.

Якщо необхідно, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, можуть контролюватися також за іншими додатковими показниками. Ці показники та методи їх визначення зазначають в окремій статті.

**Вимірювання тиску всередині контейнера.** Проводять для лікарських засобів, що знаходяться під тиском, в яких як пропеленти використовують стиснуті гази. Методика вимірювання тиску має бути зазначена в окремій статті на лікарський засіб.

**Перевірка контейнера на герметичність.** Для перевірки контейнера на герметичність можуть бути використані такі методи (або одна з них).

*Метод 1.* Контейнер без ковпачка і розпилювача або насадки повністю занурюють у водяну баню при температурі  $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$  не менше як на 15 хв і не більше як на 30 хв для скляних балонів, покритих пластиком, та не менше як на 10 хв і не більше як на 20 хв — для металевих балонів. Товщина шару води над штоком клапана має бути не менше 1 см. Не має спостерігатися виділення бульбашок газу.

*Метод 2.* Використовують для лікарських засобів для місцевого застосування із клапаном безперервної дії. Відбирають 12 контейнерів і записують дату та час проведення випробування з точністю до  $\pm 0.5$  год. Кожний контейнер зважують із точністю  $\pm 1.0$  мг і записують масу ( $W_1$ ), в міліграмах. Витримують контейнери в вертикальному положенні при температурі  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  не менше 3 діб і знову зважують кожний контейнер ( $W_2$ ), записують масу в міліграмах, дату та час із точністю до  $\pm 0.5$  год. Визначають час проведення випробування ( $T$ ), в годинах. Розраховують швидкість витоку (мг/рік), для кожного контейнера за такою формулою:

$$(365)(24/T)(W_1 - W_2)$$

Якщо випробування проводять для лікарських засобів у скляних контейнерах, покритих пластиком, перед початковим зважуванням, як описано вище, висушують контейнери в ексикаторі протягом 12-18 год і витримують в умовах постійної вологості протягом 24 год. Випробування проводять в тих же умовах постійної вологості. Кожний випробовуваний контейнер спорожняють, використовуючи безпечний метод (наприклад, охолоджують контейнер для зменшення внутрішнього тиску, знімають клапан і виливають вміст). Звільняють кожний контейнер від залишків за допомогою відповідного розчинника, потім ополіскують

декількома порціями метанолу *P*. Збирають контейнер, встановлюючи назад клапан і всі складові, нагрівають при температурі  $100^\circ\text{C}$  протягом 5 хв. Охолоджують, зважують, записують масу  $W_3$  і визначають загальну масу вмісту ( $W_1 - W_3$ ) для кожного випробовуваного контейнера.

Препарат витримує випробування, якщо середній витік для 12 контейнерів не перевищує 3.5 % за рік і витік з жодного контейнера не перевищує 5.0 % за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 5.0 % за рік, але з жодного контейнера не більше 7.0 % за рік, випробування повторюють для додаткових 24 контейнерів. Витік не більше як з 2 контейнерів з 36 може складати більше 5.0 % за рік; витік з жодного контейнера не має перевищувати 7.0 % за рік.

Якщо маса вмісту контейнера менше 15 г, препарат витримує випробування, якщо середня швидкість витоку з 12 контейнерів не перевищує 525 мг за рік і з жодного контейнера не більше 750 мг за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 750 мг за рік, але не перевищує 1.1 г за рік, визначають швидкість витоку з 24 контейнерів, як зазначено вище. Витік не більше як з 2 контейнерів із 36 може складати більше 750 мг за рік; витік із жодного контейнера з 36 не має бути більше 1.1 г за рік.

**Визначення виходу вмісту контейнера.** Не менше 4 контейнерів витримують при температурі  $25^\circ\text{C}$  до врівноваження внутрішнього тиску та зважують кожен окремо з точністю до 0.01 г. Видаляють вміст кожного контейнера шляхом періодичного натискання на клапан протягом 5 с з інтервалом між кожним натисканням, щоб запобігти значному охолодженню контейнера, до припинення виходу лікарського засобу. Зважують кожний контейнер знов. Розраховують масу вмісту, що вивільнився. Вихід вмісту кожного контейнера виражають як масу, або як відсоток виходу вмісту від номінальної маси, що зазначена на етикетці. Критерії прийнятності зазначають у окремій статті.

## ► М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Praeparationes molles ad usum dermicum

*Вимоги даної статті поширюються на всі м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. Там, де це необхідно, до м'яких лікарських засобів, призначених для застосування на певних поверхнях тіла або слизових оболонках, ставлять додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Вушні лікарські засоби», «Очні лікарські засоби», «Назальні лікарські засоби», «Лікарські засоби для ректального застосування» та «Лікарські засоби для вагінального застосування».*

## ВИЗНАЧЕННЯ

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу.

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

Контейнери для м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування 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.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- мазі;
- креми;
- гелі;
- пасти;
- припарки,
- медичні пластири.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

## ВИРОБНИЦТВО

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують необхідність застосування та 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 м'яких 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 м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і ріст мікроорганізмів відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (5.1.1).

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей. Якщо необхідно, можуть бути використані такі не обов'язкові випробування: вимірювання консистенції методом пенетрометрії (2.9.9), визначення в'язкості (відносна в'язкість) (2.2.10) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять одну або більше не розчинних в основі діючих речовин (наприклад, емульсії або суспензії), необхідно вжити заходи, що забезпечують однорідність одержаного препарату.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частки, слід вжити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток, залежно від передбачуваного застосування, 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 містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні лікарські засоби — в стерильних, повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

## Мазі

### ВИЗНАЧЕННЯ

Мазі складаються із однофазної основи, в якій можуть бути дисперговані тверді або рідкі речовини.

#### *ГІДРОФОБНІ МАЗІ*

До складу гідрофобних мазей може бути включена тільки незначна кількість води або водних розчинів. Типовими основами, що застосовуються для їх складу, є вазелін, вазелінове або легке вазелінове масло, рослинні олії, тваринні жири, синтетичні гліцериди, воски і рідкі поліалкілсилоксани.

#### *ВОДО-ЕМУЛЬСІЙНІ МАЗІ*

До складу водо-емульсійних мазей може бути включена значна кількість води, тим самим утворюючи емульсії вода в маслі (в/м) або масло у воді (м/в) залежно від типу емульгатора. З цією метою можуть бути використані:

- емульгатори типу в/м, такі як спирти шерстного воску, ефіри сорбітолу, моногліцериди і жирні спирти;
- емульгатори типу м/в, такі як сульфатовані жирні спирти, полісорбати, цетостеарилові ефіри макроголу або ефіри жирних кислот із макроголами.

Їх основи аналогічні основам гідрофобних мазей.

#### *ГІДРОФІЛЬНІ МАЗІ*

Гідрофільні мазі — лікарські засоби, що мають основу, яка змішується з водою. Як правило, вони складаються із суміші рідких і твердих макрогелів (поліетиленгліколей). Вони можуть містити відповідну кількість води.

## Креми

### ВИЗНАЧЕННЯ

Креми — багатофазні лікарські засоби, що містять ліпофільну і водну фази.

#### *ЛІПОФІЛЬНІ КРЕМИ*

Для ліпофільних кремів дисперсійним середовищем є ліпофільна фаза. Вони містять такі емульгатори типу в/м, як спирти шерстного воску, ефіри сорбітолу і моногліцериди.

#### *ГІДРОФІЛЬНІ КРЕМИ*

Для гідрофільних кремів дисперсійним середовищем є водна фаза. Вони містять такі емульгатори типу м/в,

як натреві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти і ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, з емульгаторами типу в/м.

## Гелі

### ВИЗНАЧЕННЯ

Гелі складаються із рідин, в яких досягнуто гелеутворювання за допомогою підходящих гелеутворювачів.

#### *ЛІПОФІЛЬНІ ГЕЛІ*

Ліпофільні гелі (олеогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачей, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.

#### *ГІДРОФІЛЬНІ ГЕЛІ*

Гідрофільні гелі (гідрогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із води, гліцерину або пропіленгліколя і таких гелеутворювачів як крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати.

## Пасти

### ВИЗНАЧЕННЯ

Пасти — м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі.

## Припарки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Припарки складаються з гідрофільної втримуючої тепло основи, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини. Ними звичайно густо змащують підходящу пов'язку і підігривають перед аплікацією на шкіру.

## Медичні пластири

### ВИЗНАЧЕННЯ

Медичні пластири — еластичні лікарські засоби, що містять одну або більше діючих речовин. Вони при-

значені для застосування на шкірі. Розроблені для утримання діючої речовини або речовин у тісному контакті зі шкірою, так щоб ці речовини могли адсорбуватися повільно або діяти як захисні або кератолітичні засоби.

Медичні пластири складаються із липкої основи, яка може бути забарвлена і містити одну або більше діючих речовин, нанесеної однорідним шаром на відповідну підкладку, виготовлену з натуральних або синтетичних матеріалів. Вони не мають виявляти подразнюючої або сенсibiliзуючої дії на шкіру. Липкий шар має бути вкритий підходящим захисним шаром, який видаляють перед аплікацією пластиру на шкіру. При видаленні захисної плівки препарат не має відшаруватися від підкладки.

Медичні пластири випускаються різних розмірів, безпосередньо пристосованих відповідно до їх призначення або у вигляді великих аркушів, які слід розрізати перед застосуванням. Пластири мають щільно прилипати до шкіри при м'якому натисненні і зніматися без помітних ушкоджень шкіри або відшарування препарату від підкладки.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин може бути використане підхоже випробування, наприклад, один із методів, описаних у статті «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» (2.9.4).

Л

## ВИЗНАЧЕННЯ

Лініменти — м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, які плавляться при температурі тіла. До лініментів можуть бути віднесені мазі, креми, гелі та пасти, що характеризуються цією ознакою.

## ВИПРОБУВАННЯ

М'які лікарські засоби звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Якщо необхідно, додатково контролюють розмір часток, рН, кислотне і перекисне числа, супровідні домішки, стерильність, герметичність контейнера.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями мають бути стерильними, або відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3, за критерієм А), та вимогам статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4, категорія 2<sup>N</sup>).

**Герметичність контейнера.** Для стерильних і, якщо необхідно, для нестерильних м'яких лікарських засобів

проводять визначення герметичності контейнера відповідно до методики, викладеної у Додатку 1.

**Кількісне визначення.** Кількісний вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 г лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламентують верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає на біодоступність діючої речовини, регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять кількісне визначення. ▲

## ДОДАТОК 1

### МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ГЕРМЕТИЧНОСТІ КОНТЕЙНЕРА

Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі (60±3) °С протягом 8 год.

На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо патьоки спостерігаються більше як з однієї туби, результати випробування вважають незадовільними.

Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

## 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'яз-

кості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин або забезпечення стабільності лікарського засобу.

Назальні лікарські засоби випускають у багатодозових або одnodозових контейнерах, споряджених, якщо необхідно, пристроєм, який забезпечує зручність застосування і запобігає забрудненню.

Якщо немає інших зазначень, водні назальні лікарські засоби, що 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, використовані для виробництва контейнерів*» (3.1 та підрозділи) та «*Контейнери*» (3.2 та підрозділи).

Назальні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- назальні краплі та рідкі назальні 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 та рідкі назальні спреї

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні краплі та рідкі 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 підходящою насадкою.

Рідкі назальні спреї випускають у контейнерах з розпилювальним пристроєм або у контейнерах під тиском, споряджених підходящою 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 розпилених краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у носовій порожнині.

### ВИПРОБУВАННЯ

Якщо немає інших зазначень, назальні краплі, які випускаються в одnodозових контейнерах, також одиничні дози дозованих спреїв, призначені для системної дії, мають витримувати такі випробування.

#### ▼ НАЗАЛЬНІ КРАПЛІ В ОДНОДОЗОВИХ КОНТЕЙНЕРАХ

**Однорідність дозованих одиниць.** Назальні краплі в одnodозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність маси і/або однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засо-

бу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

**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. Індивідуальна маса вмісту не більше як двох контейнерів може відхилитися від середньої маси більше як на ( $\pm 10\%$ ), і маса вмісту жодного контейнера на має відхилитися більше як на ( $\pm 20\%$ ).

**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).

### ДОЗОВАНІ НАЗАЛЬНІ СПРЕЇ

**Однорідність дозованих одиниць.** Дозовані назальні спреї мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність маси або однорідність дози, що доставляється, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

*Дозовані назальні спреї, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування.*

Випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини розрахунково-ваговим методом (2.9.40).

*Дозовані назальні спреї, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування.* Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше 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 клапан, спрямовуючи дозу назального спрею у збірник для проб. Вміст збірника шляхом послідовних промивань об'єднують і визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини методом прямого визначення (2.9.40).

**Однорідність маси.** *Дозовані назальні спреї, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування.* Випускають дозу і відкидають. Не менше як через

5 с збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо індивідуальна маса лише для двох контейнерів відхиляється від середнього значення більше як на ( $\pm 25\%$ ), але не більше як на ( $\pm 35\%$ ).

**Однорідність дози, що доставляється.** *Дозовані назальні спреї, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування.* Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше 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 клапан, спрямовуючи дозу назального спрею у збірник для проб. Вміст збірника 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 виходить за 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 виходить за межі від 75 % до 125 %, але знаходиться у межах від 65 % до 135 %, повторюють випробування ще для 20 контейнерів. Лікарський засіб витримує вимоги, якщо вміст діючої речовини в дозі не більш як для трьох контейнерів із 30 виходить за межі від 75 % до 125 %, але знаходиться у межах від 65 % до 135 % від середнього значення. ▲

## Назальні порошки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні порошки являють собою порошки, призначені для введення у 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 зовнішнього за-*



стосування». 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.

#### ВИПРОБУВАННЯ

► При розробці назальних промивок в однодозових контейнерах слід показати, що номінальний вміст може бути витягнутий з 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) однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, розмір часток, стійкість суспензії, 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.

**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 лікарсь-

кого засобу. Вміст діючих речовин має бути від 90 % до 110 % від вмісту, зазначеного у розділі «Склад», якщо немає інших зазначень в окремій статті.

## ОРОМУКОЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Praeparationes buccales

*Вимоги даної статті не поширюються на лікарські засоби, що застосовуються в стоматології, а також на такі лікарські засоби, як таблетки жувальні, гумки жувальні медичні, оральні ліофілізати й інші тверді або м'які лікарські засоби, призначені для жування або диспергування в слині до проковтування. Якщо немає інших зазначень, вимоги даної статті не поширюються на лікарські засоби, використувані у ветеринарії.*

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Оромукозні лікарські засоби (лікарські засоби для ротової порожнини) являють собою тверді, м'які або рідкі лікарські засоби, що містять одне або більше діючих речовин: призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії. Лікарські засоби місцевої дії можуть бути призначені для застосування в специфічній області порожнини рота, такі як жувальні гумки (лікарські засоби для ясен), або в горлі (орофарингальні лікарські засоби). Лікарські засоби системної дії розроблені для абсорбування спочатку на одній або більше ділянках слизової оболонки порожнини рота (наприклад, сублінгвальні лікарські засоби). Мукоадгезивні лікарські засоби призначені для утримання в порожнині рота шляхом прилипання до мукозного епітелію і можуть модифікувати системну абсорбцію в ділянці аплікації. Для багатьох оромукозних лікарських засобів можливо, що деяка частина діючої речовини або речовин проковтується і може бути абсорбована через шлунково-кишковий тракт.

Оромукозні лікарські засоби можуть містити підходящі антимікробні консерванти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загусники, емульгатори, речовини, призначені для створення необхідного значення рН, для забезпечення змочування і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, підсолоджувачі і барвники. Тверді лікарські засоби також можуть містити ковзні, змачувальні речовини і речовини, що модифікують вивільнення діючої речовини/речовин.

Контейнери для оромукозних лікарських засобів мають відповідати вимогам статті «Матеріали, що використовуються для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) та «Контейнери» (3.2 та підрозділи).

Оромукозні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- обполіскувачі для горла,
- промивки для рота,
- розчини для ясен (розчини гінгівальні),
- оромукозні розчини і оромукозні суспензії,
- м'які оромукозні лікарські засоби (включаючи, наприклад, гелі для ясен, пасти для ясен, оромукозні гелі, оромукозні пасти),
- оромукозні краплі, оромукозні спреї, сублінгвальні спреї (включаючи орофарингальні спреї),
- льодяники і пастилки,
- пресовані льодяники,
- сублінгвальні та защічні таблетки,
- оромукозні капсули,
- мукоадгезивні лікарські засоби.

## ВИРОБНИЦТВО

При розробці оромукозних 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 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 м'яких та рідких оромукозних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток і його контроль.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність дозованих одиниць.** Оромукозні лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

**Однорідність вмісту** (2.9.6). Оромукозні 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 для лікарських засобів, що готують

пресуванням або литтям, або тест В для капсул), 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). Тверді однодозові лікарські засоби 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.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають назву кожного антимікробного консерванта.

## Обполіскувачі для горла

### ВИЗНАЧЕННЯ

Обполіскувачі для горла — водні розчини, призначені для полоскання з метою одержання місцевої дії. Їх не ковтають. Випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводять перед використанням. Вони можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що розчиняються у воді перед застосуванням.

Обполіскувачі можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, що, по можливості, має бути нейтральним.

## Промивки для рота

### ВИЗНАЧЕННЯ

Промивки для рота — водні розчини, призначені для контактного застосування зі слизовою оболонкою порожнини рота звичайно після розведення водою. Їх не ковтають. Вони випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводять перед використанням. Вони можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що розчиняються у воді перед застосуванням.

Промивки для рота можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, що, по можливості, має бути нейтральним.

## Розчини для ясен

### ВИЗНАЧЕННЯ

Розчини для ясен (розчини гінгівальні) призначені для застосування на яснах з допомогою підходящого аплікатора.

## Оромукозні розчини і оромукозні суспензії

### ВИЗНАЧЕННЯ

Оромукозні розчини і суспензії — рідкі лікарські засоби, призначені для застосування в порожнині рота за допомогою підходящого аплікатора.

Оромукозні суспензії можуть утворювати осад, який має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, яка має бути досить стабільною, щоб забезпечити необхідну дозу при застосуванні.

## М'які оромукозні лікарські засоби

### ВИЗНАЧЕННЯ

М'які оромукозні лікарські засоби — гідрофільні гелі або пасти, призначені для застосування в порожнині рота або спеціальної ділянки порожнини рота як ясна (гелі для ясен, пасти для ясен). Вони можуть випускатися у вигляді однодозових лікарських засобів.

М'які оромукозні лікарські засоби мають витримувати вимоги, наведені в статті «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування».

## Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї

### ВИЗНАЧЕННЯ

Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї — розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевої або системної дії. Застосовують вкапуючи або розпилюючи в порожнині рота або на окрему ділянку порожнини рота, наприклад, розпилюючи під язиком (сублінгвальні спреї) або в горло (орофарингіальні спреї).

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 застосуванні.

Рідкі оромукозні спреї випускають в контейнерах з розпилюючим пристроєм або в контейнерах під тиском, забезпечених відповідною насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього. Якщо випускають в контейнерах під тиском, вони мають відповідати вимогам статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

Розмір розпилених краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у порожнині рота або горла, відповідно до призначення.

### ВИПРОБУВАННЯ

Якщо немає інших зазначень, оромукозні краплі, які випускаються в однодозових контейнерах, а також одиничні дози дозованих оромукозних і сублінгвальних спреїв, призначені для системної дії, мають витримувати такі випробування.

#### *ОРОМУКОЗНІ КРАПЛІ В ОДНОДОЗОВИХ КОНТЕЙНЕРАХ*

**Однорідність дозованих одиниць.** Оромукозні краплі в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність маси або однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

**Однорідність маси.** *Оромукозні 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. Індивідуальна 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.

**Однорідність вмісту (2.9.6).** *Оромукозні краплі, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування.* Звільняють кожен 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).

#### *ДОЗОВАНІ ОРОМУКОЗНІ ТА СУБЛІНГВАЛЬНІ СПРЕЇ*

**Однорідність дозованих одиниць.** Дозовані оромукозні та сублінгвальні спреї мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність маси або однорідність дози, що доставляється, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

*Дозовані оромукозні та сублінгвальні спреї, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування.*

Випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють

вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини розрахунково-ваговим методом (2.9.40).

*Дозовані оромукозні та сублінгвальні спреї, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування.* Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше 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 клапан, спрямовуючи дозу оромукозного спрею у збірник для проб. Вміст збірника шляхом послідовних промивань об'єднують і визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини методом прямого визначення (2.9.40).

**Однорідність маси.** *Дозовані оромукозні та сублінгвальні спреї, що являють собою розчини, мають витримувати таке випробування.* Випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с знову збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють цю операцію ще для дев'яти контейнерів.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо індивідуальна маса дози лише для двох контейнерів відхиляється від середнього значення більш як на ( $\pm 25\%$ ), але не більш як на ( $\pm 35\%$ ).

**Однорідність дози, що доставляється.** *Дозовані оромукозні спреї, що являють собою суспензії або емульсії, мають витримувати таке випробування.* Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше 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 клапан, спрямовуючи дозу оромукозного спрею у збірник для проб. Вміст збірника 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 виходить за 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 виходить за межі від 75 % до 125 %, але знаходиться у межах від 65 % до 135 %, повторюють випробування ще для 20 контейнерів.

Лікарський засіб витримує вимоги, якщо вміст діючої речовини в дозі не більш як для трьох контейнерів із 30 виходить за межі від 75 % до 125 %, але знаходиться у межах від 65 % до 135 % від середнього значення.

## Льодяники і пастилки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Льодяники і пастилки — тверді однодозові лікарські засоби для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла. Вони містять одну або більше діючих речовин, звичайно в ароматній і солодкій основі, і призначені для повільного розчинення або розпадання у роті при смоктанні.

Льодяники тверді лікарські засоби, приготовані шляхом лиття. Пастилки м'які, еластичні лікарські засоби, приготовані литтям сумішей, що містять натуральні або синтетичні полімери або гуми і підсолоджувачі.

## Пресовані льодяники

### ВИЗНАЧЕННЯ

Пресовані льодяники — тверді однодозові лікарські засоби для смоктання з метою одержання місцевої або системної дії. Вони приготовані пресуванням і частіше мають ромбоподібну форму.

Пресовані льодяники відповідають загальному визначенню таблеток.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві пресованих льодяників мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*» (2.9.7) і «*Стойкість таблеток до роздавлювання*» (2.9.8).

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Для пресованих льодяників системної дії має бути проведене підхоже випробування на відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

## Сублінгвальні та защічні таблетки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Сублінгвальні та защічні (букальні) таблетки — тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язи-

ком або в порожнині за шокою, відповідно, для одержання системної дії. Вони приготовані пресуванням суміші порошків або грануляцією в таблетки відповідної форми залежно від передбачуваного застосування.

Сублінгвальні і защічні таблетки відповідають загальному визначенню таблеток.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві сублінгвальних і защічних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*» (2.9.7) та «*Стойкість таблеток до роздавлювання*» (2.9.8).

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, має бути проведене підхоже випробування на відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

## Оромукозні капсули

### ВИЗНАЧЕННЯ

Оромукозні капсули — м'які капсули для жування або смоктання.

## Мукоадгезивні лікарські засоби

### ВИЗНАЧЕННЯ

Мукоадгезивні лікарські засоби містять одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через защічну слизову оболонку протягом пролонгованого часу. Вони можуть випускатися у вигляді мукоадгезивних защічних таблеток або інших мукоадгезивних твердих або м'яких лікарських засобів.

Мукоадгезивні защічні таблетки готують пресуванням моно- або мульти-шарових таблеток. Звичайно вони містять гідрофільні полімери, які при зволоженні слиною утворюють еластичний гідрогель, який прилипає до защічної слизової оболонки.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві мукоадгезивних защічних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до

роздавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*» (2.9.7) та «*Стойкість таблеток до роздавлювання*» (2.9.8).

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчинення.** Якщо немає інших зазначень в окремій статті, для мукоадгезивних таблеток має бути проведене підхоже випробування на відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

## 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 або для введення до кон'юнктивального мішка.

Контейнери для очних лікарських засобів мають відповідати вимогам статей «*Матеріали, використовувані 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 примочок;
- 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 **необхідність застосування** та 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, 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 за-

безпечують необхідний розмір часток та його контроль.

При розробці очних лікарських засобів в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера.

## 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 живильним середовищем до повного занурення. Інкубацію посівів і оцінку результатів проводять відповідно до вимог статті «Стерильність».

■

## ЗБЕРІГАННЯ

У стерильних ■ 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 тонічності, 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, що випускають у багатодозових контейнерах, мають містити підхожі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, які виявляють 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 або у багатодозові контейнери, які

запобігають мікробіологічне забруднення після відкриття.

Очні краплі, призначені для використання при хірургічних процедурах, не мають містити антимікробних консервантів.

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, який 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 тонічності,

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, що 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 першої 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, що 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 тонічність, створення або стабілізації 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 дозованих одиниць.** Порошки для приготування очних крапель і примочок в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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 передбачене 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 або віко. 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 зовнішнього 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. Якщо немає інших зазначень, вміст туби має бути не більше 10 г. Туби мають бути щільно закупорені, щоб запобігати мікробного забруднення. Очні м'які лікарські засоби можуть також випускатися у спеціально призначених однодозових контейнерах. Контейнери або насадки туб мають бути такої форми, щоб полегшити введення 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 з максимальним розміром більше 25 мкм, і з них не більше двох часток має бути з 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 слізній рідині і вивільнюватися протягом певного періоду часу.

Кожна очна вставка випускається в індивідуальному стерильному контейнері.

### ВИРОБНИЦТВО

Виробництво очних вставок має забезпечувати необхідне вивільнення діючої речовини.

### ВИПРОБУВАННЯ

► **Однорідність дозованих одиниць.** Очні вставки мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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 лікарських засобів 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 дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), супровідні домішки, стерильність, механічні включення, кількісне визначення.

Для очних крапель у вигляді масляних розчинів додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Для очних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість.

**рН.** Визначають для очних крапель, за винятком масляних розчинів. Оптимальним значенням рН є 7.4, що відповідає рН слізної рідини.

Якщо діючі речовини лікарського засобу при зазначеному значенні рН не стабільні або мало розчинні, значення рН може відрізнятися від оптимального і має знаходитися у межах від 3.5 до 8.5.



## ПАЛИЧКИ

## Styli

*До паличок можуть бути поставлені додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Назальні лікарські засоби».*

**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.

## 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 °С протягом 2 год до повного розплавлення лікарського засобу. Чашки Петрі поміщають на стійку рівну поверхню і охолоджують при кімнатній температурі до загуснення. Знімають кришки, перевертають кожну чашку Петрі догори дном і розглядають під мікроскопом, спорядженим мікрометричною сіткою, при збільшенні  $\times 30$ . 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 більше як у трьох тубах допускається більше восьми таких часток у кожній.

## ВИЗНАЧЕННЯ

Палички — тверді лікарські засоби місцевого застосування. Вони мають форму палички або конуса. Складаються або тільки з одного, або більше діючих речовин, або діючі речовини розчинені чи дисперговані у підходящій основі, яка розчиняється або плавиться при температурі тіла.

Уретральні палички і палички для введення в рани мають бути стерильними.

## ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації паличок мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

Уретральні палички та інші стерильні палички 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 паличок слід передбачити заходи, що забезпечують виконання вимог випробування однорідності маси або, якщо необхідно, однорідності вмісту.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Стерильність (2.6.1).** Уретральні палички і палички для введення в рани мають витримувати випробування на стерильність.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- кількість діючої речовини або речовин у паличці;
- для уретральних паличок і паличок, що вводяться в рани, — «стерильно».

## ПЛАСТИРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНІ

## Emplastra transcutanea

## ВИЗНАЧЕННЯ

Пластири трансдермальні — еластичні лікарські засоби різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для перенесення діючої речовини (речовин) через шкірний бар'єр у системний кровообіг при аплікації на непошкоджену шкіру.

Пластири трансдермальні звичайно складаються з опорного покривного шару — носія лікарського засобу, що містить діючу речовину (речовини). Пластири з боку поверхні вивільнення лікарських засобів вкриті захисною плівкою, яку видаляють перед аплікацією на шкіру.

Опорне покриття являє собою світлозахисний шар, непроникний для діючих речовин і звичайно для води, призначений служити підкладкою і захищати лікарський засіб. Опорне покриття може мати ті самі розміри, що і лікарський засіб, або бути більшим. В останньому разі межа опорного покриття, що перекривається, вкрита чутливими до тиску липкими речовинами, що забезпечують прилипання пластиру до шкіри.

Лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини, такі як стабілізатори, розчинники або речовини, що модифікують швидкість вивільнення або збільшують трансдермальну абсорбцію. Це можуть бути одношарові або багатшарові тверді або м'які матриці, і в цьому разі склад і структура матриці визначають криву дифузії діючої речовини (речовин) на шкіру. Матриця може містити липкі, чутливі до тиску речовини, що забезпечують прилипання до шкіри. Лікарський засіб може існувати як м'який резервуар, один бік якого є мембраною, що контролює вивільнення та дифузії діючої речовини (речовин) із лікарського засобу. Чутливі до тиску липкі речовини у цьому разі можуть бути нанесені на деякі або всі частини мембрани або навколо краю мембрани на підкладку.

До чистої, сухої непошкодженої шкіри трансдермальний пластир щільно приліплюють легким притискуванням руки або пальців. Він має бути відліплений без помітних пошкоджень шкіри або відшарування лікарського засобу від підкладки. Пластир не має виявляти подразнюючої або сенсibiliзуючої дії на шкіру, навіть після повторного застосування.

Звичайно захисна плівка складається із шару синтетичного або металевого матеріалу. При видаленні захисної плівки від пластиру не має відокремлюватися препарат (матриця або резервуар) або клей.

Пластири трансдермальні звичайно запаюють в окремі пакети.

## ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації пластирів трансдермальних мають бути вжиті

відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

## ВИПРОБУВАННЯ

**Однорідність дозованих одиниць.** Пластири трансдермальні мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби та сировину.

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Пластири трансдермальні мають витримувати випробування на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (тест С), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

**Розчинення.** Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини (речовин) може бути використане підхоже випробування, наприклад, одне з випробувань, описаних у статті «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» (2.9.4). Як підхоже випробування можуть бути застосовні методи із використанням набору дисків, комірки або циліндра, що обертається, залежно від складу, розміру та форми пластиру.

Може бути використана мембрана. Вона може бути з різних матеріалів, таких як інертна пориста целюлоза або силікони, і не має впливати на кінетику вивільнення діючих речовин із пластиру. Більш того, мембрана має бути вільною від речовин, що можуть змінювати її властивості (наприклад, жир). Мембрана має бути підхожим чином оброблена перед випробуванням, наприклад, її слід витримувати у використовуваному середовищі випробування протягом 24 год. Мембраною накривають поверхню вивільнення пластиру, уникаючи утворення бульбашок повітря.

Умови випробування та вимоги мають бути визначені уповноваженим органом.

## ЗБЕРІГАННЯ

При кімнатній температурі, якщо немає інших зазначень.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці, якщо необхідно, зазначають:

- загальну кількість діючої речовини (речовин) у пластирі;
- дозу, що вивільняється за одиницю часу;
- площу поверхні вивільнення пластиру.

## ПОРОШКИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Pulveres ad usum dermicum

*Вимоги даної статті не поширюються на порошки, використовувані у ветеринарії, якщо немає інших зазначень в окремій статті.*

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки для зовнішнього застосування являють собою лікарську форму, що складається з твердих окремих сухих часток різного ступеня здрібненості. Порошки для зовнішнього застосування містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами або без них. Якщо необхідно, використовують барвники, дозволені до медичного застосування.

Порошки для зовнішнього застосування випускають у однодозових або багатодозових контейнерах. Вони не мають містити агрегатів часток порошку. Порошки для зовнішнього застосування, призначені для використання на великих відкритих ранах або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильні.

Порошки для зовнішнього застосування у багатодозових контейнерах можуть випускатися у контейнерах із кришками, що просіюють, або у контейнерах з механічним розпилювачем, або у контейнерах під тиском.

Порошки для зовнішнього застосування, що випускаються у контейнерах під тиском, мають відповідати вимогам статті «*Лікарські засоби, що знаходяться під тиском*».

Контейнери для порошоків для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам загальних статей «*Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів*» (3.1 та підрозділи) і «*Контейнери*» (3.2 та підрозділи).

#### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації порошоків 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 порошки для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів, відповідно до вимог статті «*Методи стерилізації лікарських засобів*» (5.1.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Здрібненість.** Здрібненість порошку для зовнішнього застосування визначають ситовим аналізом (2.9.12) або іншим підходящим методом.

► **Однорідність дозованих одиниць.** Порошки для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки для зовнішнього 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 порошоків для зовнішнього застосування, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються лише на ті речовини, вміст яких відповідає вищезазначеним умовам.

**Однорідність маси (2.9.5).** Порошки для зовнішнього 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.

**Стерильність (2.6.1).** Якщо на етикетці зазначено, що препарат стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- для зовнішнього застосування;
- стерильно, якщо необхідно.

N

#### ВИПРОБУВАННЯ

Порошки для зовнішнього застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту діючої речовини для порошоків в однодозовому контейнері, маса вмісту контейнера для порошоків у багатодозовому контейнері, втрата в масі при висушуванні або вода, супровідні домішки, мікробіологічна чистота (стерильність), кількісне визначення діючих речовин.

Якщо необхідно, порошки контролюють за показниками рН і важкі метали.

■

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одному грамі препарату.

Для порошоків 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.

## ПОРОШКИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Pulveres perorales

*Вимоги до порошоків, 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 порошоків для орального застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи).

Кожну дозу порошку з багатодозового контейнера відбирають за допомогою відповідного пристрою для відмірювання прописаної кількості. При однодозовому фасуванні кожна доза має бути упакована в індивідуальний контейнер, наприклад, пакетик або банку.

#### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації порошоків 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 дозованих одиниць.** Порошки для орального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

**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 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 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 повітронепроникному контейнері.

## Порошки «шипучі»

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Порошки «шипучі» – однодозові або багатодозові порошки, що містять, головним чином, кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагуючі 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 дозованих одиниць або однорідність маси/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.

■

**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 ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Praeparationes liquidae ad usum dermicum

*Вимоги даної статті не поширюються на лікарські засоби, призначені для системної дії, а також використовувані 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 відповідному розчиннику. Вони можуть містити підходящі антимикробні консерванти, антиоксиданти або інші допоміжні речовини, такі як стабілізатори, емульгатори та загусники.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко диспергуватися 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 та підрозділи) і «*Контейнери*» (3.2 та 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, наприклад, як:

- шампуні;
- піни на шкірні.

## ВИРОБНИЦТВО

При розробці рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимикробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують **необхідність застосування** та ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «*Ефективність антимикробних консервантів*» (5.1.3).

При розробці рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ▲

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

■  
**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 нашкірні

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Піни нашкірні 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), однорідність дозованих одиниць або 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.

■  
**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.

## РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Praeparationes liquidae peroraliae

*Вимоги даної статті не поширюються на рідкі лікарські засоби для орального застосування, використовувані 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 підходящі 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 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 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 **необхідність застосування** та ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «*Ефективність антимікробних консервантів*» (5.1.3).

► При розробці рідких лікарських засобів для орального застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера. ▲

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, які забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

### ВИПРОБУВАННЯ

► **Однорідність дозованих одиниць.** Розчини, суспензії та емульсії в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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 від середньої маси більше як на ( $\pm 10\%$ ), і маса вмісту жодного контейнера не має відхилитися більше 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 більше як на ( $\pm 10\%$ ) від середньої маси. Сумарна маса 10 доз не має відрізнятись більше як на ( $\pm 15\%$ ) від номінальної маси 10 доз. Якщо необхідно, вимірюють загальний об'єм 10 доз. Об'єм не має відрізнятись більше як на ( $\pm 15\%$ ) від номінального об'єму 10 доз.

■

**Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів (2.9.27).** Рідкі лікарські засоби для орального

ного застосування у багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. Дане випробування не поширюється на оральні краплі.

## 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 підходящого 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 розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації часток.

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до розчинів або суспензій для орального застосування, відповідно.

### ВИПРОБУВАННЯ

► **Однорідність дозованих одиниць.** Порошки і гранули для приготування розчинів і суспензій для орального застосування в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**Однорідність вмісту (2.9.6).** Порошки і гранули для приготування розчинів і суспензій для орального застосування в однодозовому контейнері з вмістом діючої ре-

човини 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 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 розчинів і суспензій 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 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 підходящого 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 ставляються до оральних крапель.



## ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Порошки для приготування оральних крапель в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозованих випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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.

## Сиропи

### ВИЗНАЧЕННЯ

Сиропи — 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. Сиропи 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 кратною 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 дозованих одиниць.** Порошки і гранули для приготування сиропів в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозованих випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину. ▲

**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 передбачено для всіх діючих речовин.

Л

### 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), однорідність дозованих одиниць або 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.

■

**Кількісне визначення.** Вміст визначуваних речовин звичайно зазначають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл або в одиниці дозованого лікарського засобу.

## 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», «Лікарські засоби для вагінального застосування» і «Оромукозні лікарські засоби». Вимоги даної статті не поширюються на льодяники, оральні пасти та 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 або іншої підходящої технологією, як екструзія, формування та ліофільне висушування (ліофілізація). 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, змашують; 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, круглі 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;
- оральні ліофілізати. ▲

### ВИРОБНИЦТВО

Таблетки звичайно одержують пресуванням певного об'єму часток або агрегатів часток, одержаних методами грануляції. При виробництві таблеток мають бути вжиті 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.

▼ *Розділення таблеток.* Таблетки можуть мати одну або більше рисок, що дозволяють ділити таблетки на частини або для полегшення прийому лікарського засобу або відповідно з нозологічним застосування. В останньому разі розділення має бути оцінено та дозволено компетентним уповноваженим органом. Для гарантії одержання пацієнтом призначеної дози при розробці препарату слід визначити можливість нанесення риси або рисок з огляду на однорідність маси розділених частин. Кожна дозволена доза має витримувати наведене нижче випробування.

За статистично обґрунтованою схемою відбирають 30 таблеток і розділяють їх вручну по рисці. Для випробування з кожної таблетки беруть одну частину, а іншу (інші) відкидають. Зважують кожну окремо і розраховують середню масу. Таблетки витримують випробування, якщо не більше однієї індивідуальної маси виходить за межі 85 - 115 % від середньої маси. Таблетки не витримують випробування, якщо більше однієї індивідуальної маси виходить за визначені межі або якщо одна індивідуальна маса виходить за межі 75-125 % від середньої маси. ▲

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відпо-

відно до вимог статті «*Мікробіологічна чистота лікарських засобів*» (5.1.4).

### ВИПРОБУВАННЯ

▼ **Однорідність дозованих одиниць.** Таблетки мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40) або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.▲

**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 на розпадання не вимагається.

## Таблетки без оболонки

### ВИЗНАЧЕННЯ

Таблетки без оболонки — одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням часток, або багатошарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуван-

ням 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 (багатошарові таблетки), але не ознаки оболонки.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Таблетки без оболонки 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 15 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання таблеток до дисків, випробування повторюють на наступних шести таблетках без дисків.

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 покриття 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 роз-

падання таблеток і капсул (2.9.1). Як рідке середовище використовують *воду Р*. У кожен скляну трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо не розпалася хоча б одна з шести таблеток, випробування повторюють на наступних шести таблетках, замінивши *воду Р* у посудині на 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. ■

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.

■

*Таблетки для жування, вкриті оболонкою, випробування 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 пе-

ред застосуванням розчиняють у воді. В одержаному розчині допускається легка опалесценція через доміжні 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 Р* 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 Р* з температурою від 15 °С до 25 °С.

**Ступінь диспергування.** Дві таблетки поміщають у колбу, яка містить 100 мл *води Р*, 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 з модифікованим вивільненням належать таблетки із пролонгованим, відстроченим та 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 у 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 хлористоводневої. 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 кожному склянку 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.

**Розчинення.** Для таблеток, приготованих із 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».

### ►Оральні ліофілізати

### ВИЗНАЧЕННЯ

Оральні ліофілізати — тверда лікарська форма, призначена або для приміщення в роту порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням.

### ВИРОБНИЦТВО

Оральні ліофілізати одержують ліофілізацією, що складається з розділення на окремі дози, заморожування і висушування звичайно водних, рідких або м'яких лікарських засобів.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розпадання.** Один оральний ліофілізат поміщають у склянку, яка містить 200 мл води Р при температурі від 15 °С до 25 °С. Оральний ліофілізат має розпадатися

протягом 3 хв. Повторюють процедуру для п'яти інших оральних ліофілізатів.

Випробування вважається витриманим, якщо розпадаються всі шість оральних ліофілізатів.

**Вода (2.5.12).** Оральні ліофілізати мають витримувати випробування; межі вмісту води затверджує компетентний уповноважений орган. ▲

N

## ВИЗНАЧЕННЯ

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 у 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 розпушуючий 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 роз-

падання 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, мікрокристалічну целюлозу та інші допоміжні речовини.

## ВИПРОБУВАННЯ

Таблетки звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, стираність, 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 у 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.

■

**Кількісне визначення.** Для кількісного визначення беруть наважку порошку розтертих таблеток (не менше 20 штук).

Для таблеток, вкритих оболонкою, допускається проводити випробування з певної кількості таблеток, зазначеної в окремій статті (звичайно не менше п'яти).

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.

## ТАМПОНИ МЕДИЧНІ

### Tamponae medicatae

*До тампонів медичних можуть бути поставлені додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби для ректального застосування», «Лікарські засоби для вагінального застосування» і «Назальні лікарські засоби».*

### ВИЗНАЧЕННЯ

Тампони медичні — тверді однодозові лікарські засоби, призначені для введення в порожнини тіла на обмежений проміжок часу. Вони складаються із підходящих матеріалів, таких як целюлоза, колаген або силікон із імпрегнованою діючою речовиною або речовинами.

### ВИРОБНИЦТВО

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації тампонів мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4).

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають кількість діючої речовини або речовин в тампоні.

# ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΙ

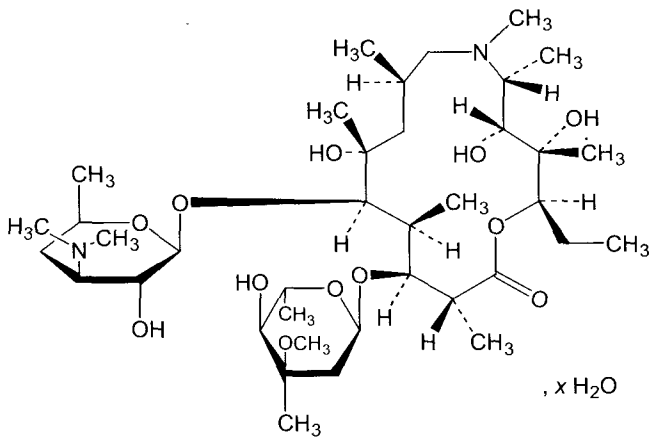


## A

## АЗИТРОМІЦИН

## Azithromycinum

## AZITHROMYCIN



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$  М.м. 749 (безводна речовина)  
 $x = 1$  або  $2$   
 [83905-01-5]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Дидеокси-3-С-метил-3-О-метил- $\alpha$ -L-рібо-гексопіранозил)окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексопіранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он. Рівень гідратації становить 1 або 2.

Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.

*Вміст*: не менше 96.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в етанолі *P* і метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність*: спектру ФСЗ азитроміцину.

У разі різниці одержаних спектрів подальші спектри записують, використовуючи розчини 90 г/л у метиленхлориді *P*.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.500 г субстанції розчиняють в етанолі *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).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 9.0 до 11.0.

0.100 г субстанції розчиняють у 25.0 мл метанолу *P* і доводять об'єм розчину водою, вільною від вуглецю діоксиду, *P* до 50.0 мл.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-45^\circ$  до  $-49^\circ$ , у перерахунку на безводну речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Суміш розчинників.* Готують розчин 1.73 г/л амонію дигідрофосфату *P*, встановлюючи pH 10.0 за допомогою розчину аміаку *P*. 350 мл одержаного розчину переносять у підходящий контейнер, додають 300 мл ацетонітрилу *P1* та 350 мл метанолу *P1* і ретельно перемішують.

*Випробовуваний розчин.* 0.200 г субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (a).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю розчинників до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* Вміст віали ФСЗ азитроміцину для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки F, H і J) розчиняють в 1.0 мл суміші розчинників і витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв.

*Розчин порівняння (c).* 8.0 мг ФСЗ азитроміцину для ідентифікації піків (містить домішки A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P) розчиняють в 1.0 мл суміші розчинників.

*Розчин порівняння (d).* Вміст віали ФСЗ азитроміцину домішки V розчиняють в 1.0 мл суміші розчинників.

**Колонка:**

- *розмір*: 0.25 м × 4.6 мм,
- *нерухома фаза*: полімер ендкепований октадецилсильний аморфний кремнеорганічний для мас-спектрометрії P (5 мкм),
- *температура*: 60 °С.

**Рухома фаза:**

- *рухома фаза А*: розчин 1.80 г/л динатрію гідрофосфату безводного Р, рН якого доводять до 8.9 кислотою фосфорною розведеною Рабо розчином натрію гідроксиду розведеним Р;
- *рухома фаза В*: метанол Р1 — ацетонітрил Р1 (250:750);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 25	50 → 45	50 → 55
25 - 30	45 → 40	55 → 60
30 - 80	40 → 25	60 → 75
80 - 81	25 → 50	75 → 50
81 - 93	50	50

*Швидкість рухомої фази*: 1.0 мл/хв.

*Детектування*: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

*Об'єм проби, що вводиться*: 50 мкл.

*Відносні часи утримування* до азитроміцину (час утримування азитроміцину 45 - 50 хв): домішки L — близько 0.29; домішки M — близько 0.37; домішки E — близько 0.43; домішки F — близько 0.51; домішки D — близько 0.54; домішки J — близько 0.54; домішки I — близько 0.61; домішки C — близько 0.73; домішки N — близько 0.76; домішки H — близько 0.79; домішки A — близько 0.83; домішки P — близько 0.92; домішки O — близько 1.23; домішки G — близько 1.26; домішки B — близько 1.31.

*Ідентифікація домішок*: використовують хроматограму, що надається до ФСЗ азитроміцину для ідентифікації піків, і хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків домішок А, С, Е, F, G, I, J, L, M, N, O та P, хроматограму розчину порівняння (d) для ідентифікації піка домішки В і хроматограму розчину порівняння (b) для ідентифікації піка домішки Н.

*Придатність хроматографічної системи*: розчин порівняння (b):

- хроматографічна система вважається придатною, якщо відношення  $H_p$  до  $H_v$  становить не менше 1.4, де  $H_p$  — висота піка домішки J азитроміцину над базовою лінією,  $H_v$  — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між піком домішки J і піком домішки F азитроміцину.

**Нормування:**

- *поправкові коефіцієнти*: для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки

F — 0.3; для домішки H — 0.1; для домішки L — 2.3; для домішки M — 0.6; для домішки N — 0.7;

- *домішка В*: площа піка не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (2.0 %);
- *домішки А, С, Е, F, G, H, I, L, M, N, O, P*: площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);
- *сума домішок D і J*: сума площ піків не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.5 %);
- *будь-яка інша домішка*: площа піка не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);
- *сума домішок*: сума площ піків не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (3.0 %);
- *не враховують*: домішки, площа піків яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.1 %); не враховують піки, що елюються перед домішкою L і після домішки В.

**Важкі метали (2.4.8, метод В)**. Не більше 0.0025 % (25 ppm).

2.0 г субстанції розчиняють у суміші вода Р - етанол Р (15:85) і доводять тією самою сумішню розчинників до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (2.5 ppm Pb), одержаного шляхом розведення еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) Р сумішню вода Р - етанол Р (15:85).

**Вода (2.5.12)**. Від 1.8 % до 6.5 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14)**. Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчин А*. Суміш ацетонітрил Р1 — розчин 6.7 г/л дикалію гідрофосфату Р (60:40), рН якої доводять до 8.0 кислотою фосфорною Р.

*Випробовуваний розчин*. 53.0 мг субстанції розчиняють у 2 мл ацетонітрилу Р1 і доводять розчином А до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (a)*. 53.0 мг ФСЗ азитроміцину розчиняють у 2 мл ацетонітрилу Р1 і доводять розчином А до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b)*. 5 мг субстанції і 5 мг ФСЗ азитроміцину домішки А розчиняють у 0.5 мл ацетонітрилу Р1 і доводять розчином А до об'єму 10 мл.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: полімер октадецилсилільний вініловий для хроматографії Р (5 мкм),
- температура: 40 °С.

Рухома фаза: суміш ацетонітрил Р1 - розчин 6.7 г/л дикалію гідрофосфату Р (60:40), рН якої доводять до 11.0 розчином 560 г/л калію гідроксиду Р.

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл.

Час хроматографування: у 1.5 рази більше часу утримування азитроміцину.

Час утримування: азитроміцину — близько 10 хв.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— коефіцієнт розділення: не менше 3.0 між піками домішки А й азитроміцину.

Вміст C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, у відсотках, розраховують, використовуючи зазначений вміст азитроміцину у ФСЗ азитроміцину.

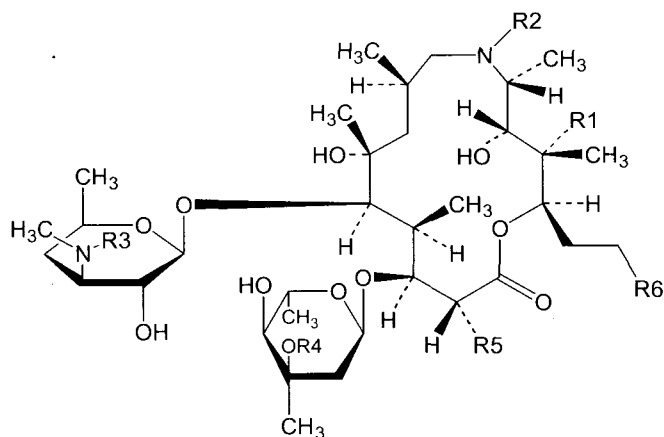
ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, L, M, N, O, P.

Інші домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. *Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*): К.



А. R1 = OH, R2 = R6 = H, R3 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>: 6-деметилазитроміцин,

В. R1 = R6 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>: 3-деоксіазитроміцин (азитроміцин В),

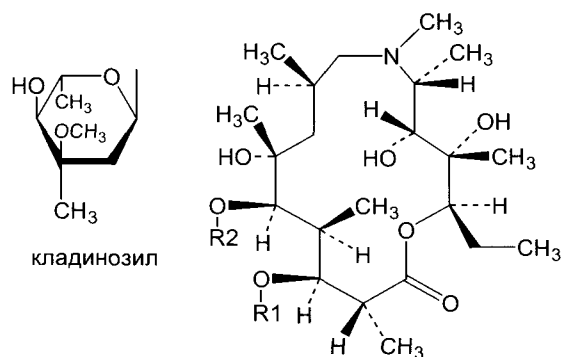
С. R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH<sub>3</sub>, R4 = R6 = H: 3''-О-деметилазитроміцин (азитроміцин С),

D. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH<sub>3</sub>, R5 = CH<sub>2</sub>OH, R6 = H: 14-деметил-14-(гідроксиметил)азитроміцин (азитроміцин F),

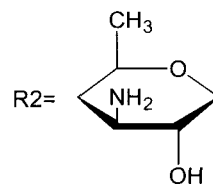
F. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>, R3 = CHO, R6 = H: 3'-N-деметил-3'-N-формілазитроміцин,

I. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH<sub>3</sub>, R3 = R6 = H: 3'-N-деметилазитроміцин,

O. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = CH<sub>3</sub>: 2-десетіл-2-пропілазитроміцин,

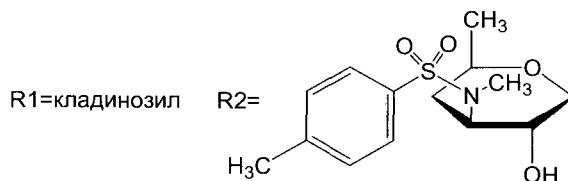


R1=кладинозил



R2=

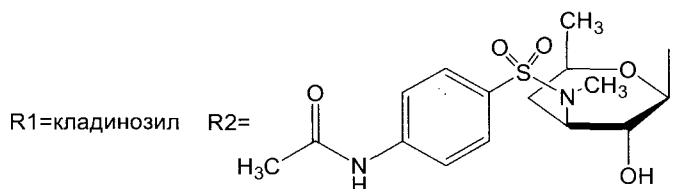
Е. 3'-(N,N-дидеметил)азитроміцин (аміноазитроміцин),



R1=кладинозил

R2=

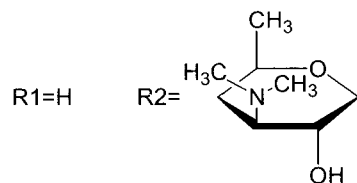
G. 3'-N-деметил-3'-N-[[4-метилфеніл]сульфоніл]азитроміцин,



R1=кладинозил

R2=

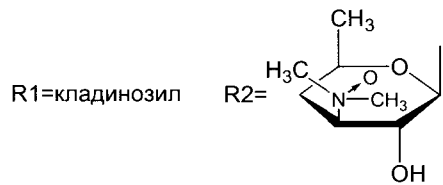
H. 3'-N-[[4-(ацетиламіно)феніл]сульфоніл]-3'-N-деметилазитроміцин,



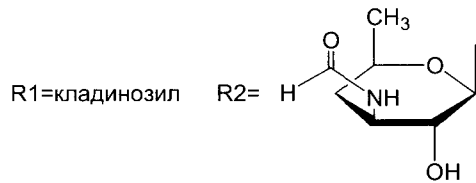
R1=H

R2=

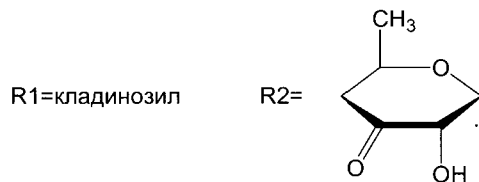
J. 13-О-декладинозилазитроміцин,



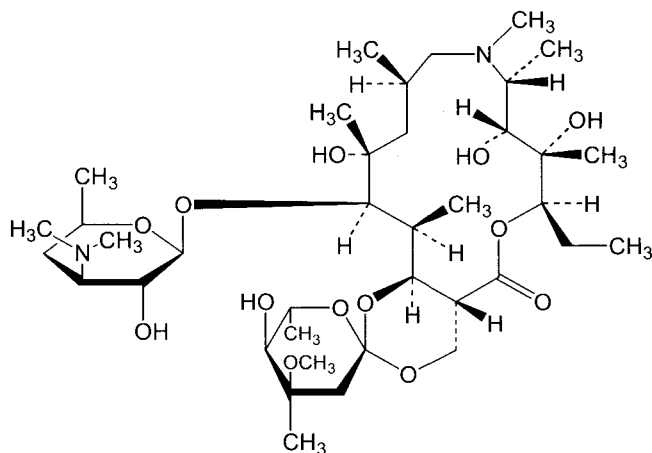
L. азитроміцин 3'-N-оксид,



M. 3'-(N,N-диметил)-3'-N-формілазитроміцин,



N. 3'-де(диметиламіно)-3'-оксоазитроміцин,



K. C<sup>14</sup>, 1''-епоксиазитроміцин (азитроміцин E),

P. невідома структура.

## АЛТЕЇ КОРЕНІ

*Althaeae radix*

### MARSHMALLOW ROOT

Очищені або неочищені, цілі або різані висушені корені *Althaea officinalis* L.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Неочищена цільна сировина складається із циліндричних, дещо скручених коренів, до 2 см завтовшки, із глибокими подовжніми борозенками. Зовнішня поверхня сірувато-коричневого кольору із численними рубцями від корінців. Злам волокнистий зовні, шорсткий і зернистий у середині. На розрізі видима більш або менш товста білуватого кольору кора із коричнюватою перидермою, відділена від білої ксилеми чітко вираженим камбієм коричнюватою кольору. Багатопшарова структура кори та радіальна структура ксилеми стають більш чіткими при змочуванні сировини.

Очищена сировина має сірувато-білу дрібно волокнисту зовнішню поверхню. Корок і зовнішня коро́ва паренхіма відсутні.

**B.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок коричнювато-сірого (неочищені корені) або білуватого (очищені корені) кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату P. У порошку виявляються: фрагменти безбарвних, переважно нездерев'янілих товстостінних волокон із загостреними або розщепленими кінцями; фрагменти пористих або драбинчастих судин; друзи кальцію оксалату розміром близько від 20 мкм до 35 мкм, звичайно від 25 мкм до 30 мкм; слизовмісні клітини паренхіми; фрагменти корка з тонкостінних таблитчастих клітин у неочищених коренів. Переглядають під мікроскопом, використовуючи воду P. У порошку видимі численні крохмальні зерна розміром близько від 3 мкм до 25 мкм зрідка із видовженими центрами крохмалеутворення. Крохмальні зерна звичайно прості, деякі складні — із від двох до чотирьох зерен.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 2 % побурілої, зіпсованої сировини.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) сушать при температурі 105 °C протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 6.0 % для очищених коренів, не більше 8.0 % для неочищених коренів.

**Показник набухання** (2.8.4). Не менше 10. Сировину подрібнюють на порошок (710) (2.9.12).

\_\_\_\_\_N

Допускається використання очищених, цілих або різаних висушених коренів *Althaea officinalis* L. і *Althaea armeniaca* Ten.

Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із таким доповненням.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Корінь зовні та на зламі білого, жовтаво-білого кольору (*Althaea officinalis* L.) або сіруватого кольору (*Althaea armeniaca* Ten.).

Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 3 % дерев'янистих коренів; не більше 3 % коренів, погано очищених від корка; не більше 1 % сторонніх часток.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 14.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С.

Випробування, що рекомендується.

**Вміст:**

— полісахаридів: не менше 14.0 %, у перерахунку на суху сировину.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Близько 5 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини (1000) (2.9.12) поміщають у колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додають 75 мл *води Р*, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 10 хв і декантують у мірну колбу місткістю 250 мл крізь 5 шарів марлі, попередньо змоченої *водою Р*. Екстрагування продовжують 3 порціями, по 50 мл кожна, *води Р*, потім 25 мл *води Р*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожний витяг охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 10 хв і декантують у ту саму мірну колбу. Фільтр промивають 10 мл 96 % *спирту Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки.

25 мл одержаного розчину поміщають у центрифужну пробірку, додають 50 мл 96 % *спирту Р*, перемішують, нагрівають на водяній бані при температурі 30 °С протягом 5 хв, витримують протягом 1 год і центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрують під вакуумом за залишкового тиску від 13 кПа до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16, попередньо висушений при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші *вода Р* - 96 % *спирт Р* (1:2) і послідовно промивають 10 мл 96 % *спирту Р*, 15 мл *ацетону Р*, 15 мл *етилацетату Р*. Фільтр із осадом сушать на повітрі, потім висушують до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С.

Вміст полісахаридів, у перерахунку на суху сировину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{(m_2 - m_1) \times 100000}{m \times (100 - W)},$$

де:

$m$  — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах,

$m_1$  — маса фільтра, у грамах,

$m_2$  — маса фільтра із залишком, у грамах,

$W$  — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

## АЛТЕЇ ЛИСТЯ

*Althaeae folium*

## MARSHMALLOW LEAF

Цілі або різані висушені листки *Althaea officinalis* L.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Листки близько від 7 см до 10 см завдовжки, мають довгі черешки; пластинка від серцеподібної до яйцеподібної форми із від 3 до 5 неглибокими лопатями та із краями від городчастих до зубчастих; жилкування пальчасте. Черешки та обидві поверхні пластинки сірувато-зелені та густо опушені. Зрідка наявні фрагменти суцвіть або нестиглих плодів.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. У порошок виявляються: численні довгі, жорсткі одноклітинні товстостінні покривні волоски, загострені на верхівці, кутасті та пористі біля основи, де вони зрідка нерухомо з'єднані, та формують зірчасті структури із до 8 компонентів; нечисленні секреторні волоски з одноклітинними ніжками та кулястими багатоклітинними голівками; фрагменти епідерми листка із продиховими апаратами аномоцитного або парацитного типів (2.8.3); друзи кальцію оксалату, ізольовані або у паренхімі мезофілу; фрагменти жилок із дрібними спіральними або кільчастими судинами. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин рутенію червоного Р*. У порошок виявляються групи клітин паренхіми, що містять оранжево-червоний слиз.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* До 1 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл *метанолу Р*, нагрівають у водяній бані зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат упарюють під зниженим тиском до загально-го об'єму близько 2 мл.

*Розчин порівняння.* 2.5 мг *кверцитрину Р* і 2.5 мг *кислоти хлорогенової Р* розчиняють у 10 мл *метанолу Р*.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: кислота мурашина безводна Р - кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р (11:11:27:100).

Об'єм проби, що наноситься: 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: при температурі від 100 °С до 105 °С.

Виявлення: пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р і висушують на повітрі протягом 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

Верхня частина пластинки	
кверцитрин: оранжева зона	блакитна флуоресціююча зона
	жовта флуоресціююча зона
хлорогенова кислота: блакитна флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона
	оранжева флуоресціююча зона
	блакитна флуоресціююча зона
	оранжева флуоресціююча зона
	інтенсивна жовта флуоресціююча зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 4 % листків, заражених *Rhizinia malvacearum*, із червоними плямами; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 18.0 %.

**Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті** (2.8.1). Не більше 2.0 %.

**Показник набухання** (2.8.4). Не менше 12. Визначення проводять із 0.2 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12).

## АЛТЕЇ ТРАВА<sup>N</sup>

### Althaeae herba

Ціла або різана, висушена трава *Althaea officinalis* L. Сировина містить не менше 5.0 % полісахаридів, у перерахунку на суху сировину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Сировина слизувата на смак.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Нездерев'янілі пагони із цільними або поламаними листками, що частково обсіпалися; квітками, пуп'янками та плодами різного ступеня розвитку. Стебла округлі, із подовжними переривчастими борозенками, сірувато-зелені, бархатисто опушені. Листки чергові, черешкові, три-п'ятилопатеві; нижні та середні яйцеподібні або серцеподібні; верхні довгасто яйцеподібні. Листкові пластинки з городчасто-зубчастим краєм, із обох боків повстисто опушені, бархатисті на дотик. Квітки розташовані по декілька у пазухах верхніх листків. Чашечка неоппадаюча, із 5 чашолистків, у пуп'янку стулчаста, із підчашею із від 8 до 12 лінійних, зрослих біля основи приквітков. Віночок блідо-рожевий, зрідка білий або червонувато-рожевий із 5 оберненояйцеподібних, у пуп'янку згорнутих, неглибоко виїмчастих на верхівці та звужених у нігтик пелюсток від 10 мм до 20 мм завдовжки. Плід — дископодібний розпадний калачик (розпадна сім'янка) із від 15 до 25 жовтаво-сірих плодиків.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: клітини епідерми стебла або верхньої епідерми листка з іноді намістоподібно потовщеними оболонками; клітини нижньої епідерми зі звивистими оболонками; дещо видовжені клітини епідерми, що розташована уздовж жилок; продихові апарати верхньої або нижньої епідерми аномоцитного типу (2.8.3); покривні волоски частіше зірчасті із від 4 до 8 товстостінних, біля основи пористих і часто здерев'янілих променів; залозисті волоски з одноклітинною ніжкою і голівкою із від 2 до 12 видільних клітин, розташованих ярусами, по 2-4 клітини у кожному; фрагменти мезофілу листка з численними друзами кальцію оксалату; паренхіма стебла із крупними слизовмісними ідіобластами; фрагменти жилок із дрібними кільчастими, спіральними або пористими судинами, волокнами та клітинами із друзами кальцію оксалату.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* До 1 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 20 мл спирту (70 %,

об/об) *P*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат упарюють до об'єму близько 5 мл, екстрагують 5 мл *бутанолу P*. Бутанольний витяг упарюють насухо й одержаний залишок розчиняють у 2 мл *спирту P*.

**Розчин порівняння.** 2.5 мг *гіперозиду P* і 2.5 мг *рутину P* розчиняють у 10 мл *метанолу P*.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром *силікагелю P*.

**Рухома фаза:** *кислота мурашина безводна P - кислота оцтова льодяна P - вода P - етилацетат P (11:11:27:100)*.

**Об'єм проби, що наноситься:** 10 мкл, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 15 см від лінії старту.

**Висушування:** при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Виявлення:** пластинку обприскують розчином 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти P* у *метанолі P*, потім розчином 50 г/л *макроголу 400 P* у *метанолі P* і висушують на повітрі протягом 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресцюючі зони.

Верхня частина пластинки	
	синя флуоресцююча зона жовта флуоресцююча зона
гіперозид: оранжева зона	інтенсивна жовто-зелена флуоресцююча зона
рутин: оранжева зона	синя флуоресцююча зона оранжева флуоресцююча зона жовта флуоресцююча зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 4.5 % сторонніх часток, у тому числі не більше 1.5 % домішок мінерального походження. Не більше 10 % плодів.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 13.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 18.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Близько 5 г (точна наважка) здрібноної на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додають 75 мл *води P*, кип'ятять зі

зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 10 хв і декантують у мірну колбу місткістю 250 мл крізь 5 шарів марлі, попередньо змоченої *водою P*. Екстрагування продовжують 3 порціями, по 50 мл *води P*, потім 25 мл *води P*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожний витяг охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 10 хв і декантують у ту саму мірну колбу. Фільтр промивають 10 мл 96 % *спирту P* і доводять об'єм розчину *водою P* до позначки.

50 мл одержаного розчину поміщають у центрифужну пробірку, додають 100 мл 96 % *спирту P*, перемішують, нагрівають на водяній бані при температурі 30 °С протягом 5 хв, витримують протягом 1 год і центрифугують зі швидкістю 5000 об/хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрують під вакуумом за залишкового тиску від 13 кПа до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16, попередньо висушений при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші *вода P - 96 % спирт P (1:2)* і послідовно промивають 10 мл 96 % *спирту P*, 15 мл *ацетону P*, 15 мл *етилацетату P*. Фільтр із осадом сушать на повітрі, потім висушують до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С.

Вміст полісахаридів, у перерахунку на суху сировину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{(m_2 - m_1) \times 50000}{m \times (100 - W)},$$

де:

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах,

*m*<sub>1</sub> — маса фільтра, у грамах,

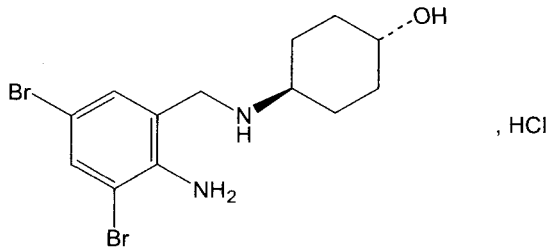
*m*<sub>2</sub> — маса фільтра із залишком, у грамах,

*W* — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

## АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИД

## Ambroxoli hydrochloridum

## AMBROXOL HYDROCHLORIDE



$C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$   
[23828-92-4]

М.м. 414.6

*транс*-4-[(2-Аміно-3,5-дібромбензил)аміно]цикло-гексанол гідрохлорид.

*Вміст*: не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтавого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, розчинний у метанолі *P*, практично не розчинний у метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація*: В, D.

*Друга ідентифікація*: А, С, D.

**А.** 20.0 мг субстанції розчиняють у 0.05 М розчині кислоти сірчаної та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять 0.05 М розчином кислоти сірчаної до об'єму 10.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 200 нм до 350 нм повинен мати два максимуми: за довжин хвиль 245 нм і 310 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 245 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 310 нм має бути від 3.2 до 3.4.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність*: спектру ФСЗ амброксолу гідрохлориду.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 50 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння.* 50 мг ФСЗ амброксолу гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Пластинка*: ТШХ пластинка із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

*Рухома фаза*: розчин аміаку концентрований *P* - 1-пропанол *P* - етилацетат *P* - гексан *P* (1:10:20:70).

*Об'єм проби, що наноситься*: 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (100 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 2/3 довжини пластинки.

*Висушування*: на повітрі.

*Виявлення*: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати*: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

**D.** 25 мг субстанції розчиняють у 2.5 мл води *P*, змішують із 1.0 мл розчину аміаку розведеного *P1*, відстоюють протягом 5 хв, фільтрують і підкислюють кислотою азотною розведеною *P*. Одержаний фільтрат дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.75 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 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  $Y_6$ .

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.0. 0.2 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5.0 мл випробовуваного розчину доводять водою *P* до об'єму 250.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг субстанції розчиняють у 0.2 мл метанолу *P*, додають 0.04 мл суміші розчин формальдегіду *P* - вода *P* (1:99), нагрівають при температурі 60 °С протягом 5 хв та упарюють насухо у струмені азоту. Одержаний залишок розчиняють у 5 мл води *P* і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20 мл.



## Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.0 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

Рухома фаза: суміш рівних об'ємів ацетонітрилу Р і розчину, приготованого таким чином: 1.32 г амонію фосфату Р розчиняють у 900 мл води Р, доводять рН до 7.0 кислотою фосфорною Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл.

Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 248 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Чутливість хроматографічної системи: розчин порівняння (а).

Час хроматографування: у 3 рази більше часу утримування основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину.

Придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення: не менше 4.0 для піків домішки В і амброксолу на хроматограмі розчину порівняння (b).

Нормування:

- будь-яка домішка: площа піка на має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),
- сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %),
- не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

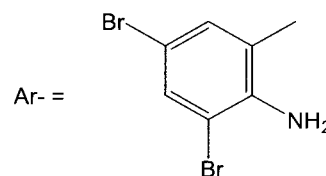
0.300 г субстанції розчиняють у 70 мл 96 % спирту Р, додають 5 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 41.46 мг  $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ .

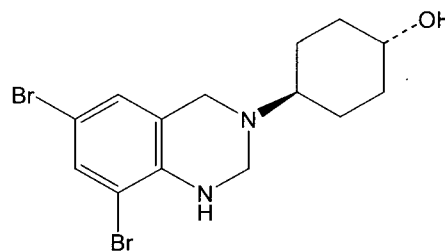
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

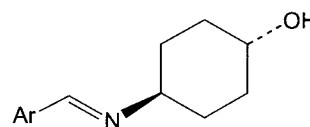
## ДОМІШКИ



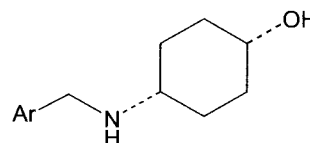
**А.** Ar-CH<sub>2</sub>OH : (2-аміно-3,5-дибромфеніл)метанол,



**В.** транс-4-(6,8-дибром-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)циклогексанол,



**С.** транс-4-[[*(E)*-2-аміно-3,5-дибромбензиліден]аміно]циклогексанол,



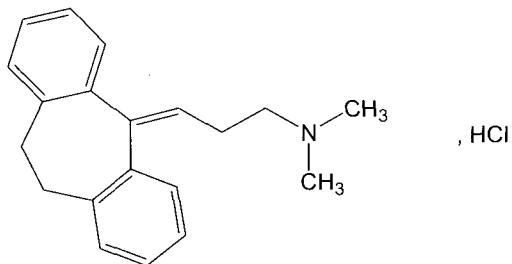
**Д.** цис-4-[(2-аміно-3,5-дибромбензил)аміно]циклогексанол,

**Е.** Ar-CH=O : 2-аміно-3,5-дибромбензальдегід.

## АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Amitriptylini hydrochloridum

## AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE



$C_{20}H_{24}ClN$   
[549-18-8]

М.м. 313.9

Амітриптиліну гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 3-(10,11-дигідро-5Н-добензо[*a,d*][7]анулен-5-іліден)-*N,N*-диметилпропан-1-амін гідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, 96 % спирті *P* і метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: С, Е.

Друга ідентифікація: А, В, D, Е.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 195 °С до 199 °С.

**В.** 25.0 мг субстанції 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 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 239 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 435 до 475.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати еталонному спектру ДФУ амітриптиліну гідрохлориду.

**D.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл кислоти сірчаної розведеної *P*, до одержаного розчину додають 2 мл насиченого розчину калію перманганату *P*; фіолетове забарвлення швидко зникає. Одержану суміш нагрівають на водяній бані до майже повного розчинення

коричневого осаду. Охолоджують, струшують із 15 мл ефіру *P* до зникнення білої каламуті та видаляють ефірний шар. До водного шару додають 5 мл розчину аміаку концентрованого *P*, струшують протягом 2 хв, додають 3 мл метиленхлориду *P* і знову струшують; у нижньому шарі з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

**Е.** 50 мг субстанції дають реакцію (b) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.25 г субстанції розчиняють у воді *P* 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 В<sub>7</sub>.

**Кислотність або лужність.** 0.20 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл и додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P* і 0.2 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду; з'являється жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні 0.4 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *P*.

Розчини готують у захищеному від яскравого світла місці, хроматографування проводять у захищеному від світла місці.

**Випробовуваний розчин.** 0.20 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг ФСЗ дибензосуберону розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 1 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння (b).** 10 мг ФСЗ циклобензаприну гідрохлориду розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (0.05 мкг) розчину порівняння (а) і 5 мкл (0.2 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у ненасичену камеру із сумішшю розчинників діетиламін *P* - етилацетат *P* - циклогексан *P* (3:15:85). Коли фронт розчинників пройде 14 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв та обприскують свіжоприготованою сумішшю розчин формальдегіду *P* - кислота сірчана *P* (4:96). Пластинку нагрівають при

температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв і відразу переглядають в УФ-світлі за довжин хвиль 365 нм і 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину плями, відповідні дибензосуберону та циклобензаприну гідрохлориду мають бути не інтенсивнішими за плями на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %) і розчину порівняння (b) (0.2 %), відповідно. Будь-яка пляма, крім основної плями та плям, відповідних дибензосуберону та циклобензаприну гідрохлориду, має бути не інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод F).** 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 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

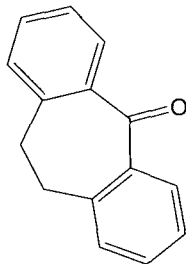
0.250 г субстанції розчиняють у 30 мл 96 % спирту P і титрують 0.1 M розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 31.39 мг C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN.

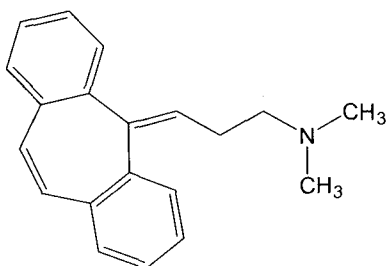
#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

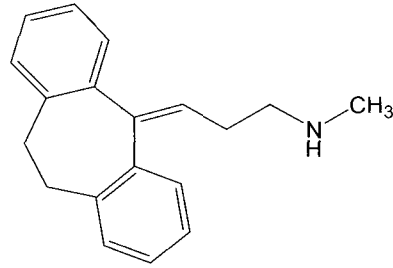
#### ДОМІШКИ



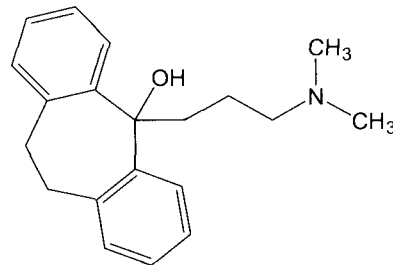
**A.** 10,11-дигідро-5H-добензо[а, d][7]анулен-5-он (дибензосуберон),



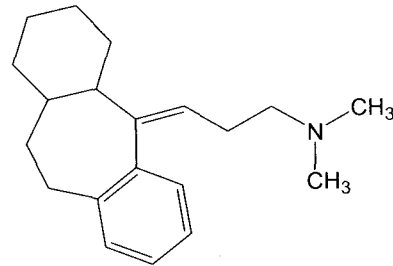
**B.** 3-(5H-добензо[а, d][7]анулен-5-іліден)-N,N-диметилпропан-1-амін (циклобензаприн),



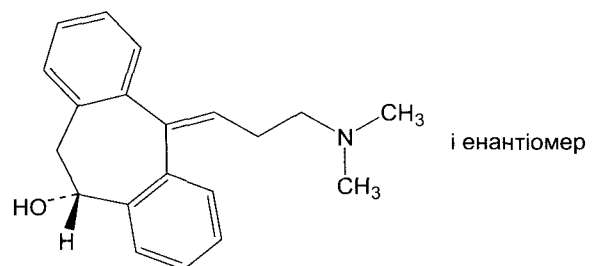
**C.** 3-(10,11-дигідро-5H-добензо[а, d][7]анулен-5-іліден)-N-метилпропан-1-амін,



**D.** 5-[3-(диметиламіно)пропіл]-10,11-дигідро-5H-добензо[а, d][7]анулен-5-ол,



**E.** 3-(1,2,3,4,4а,10,11,11а-октагідро-5H-добензо[а, d]-[7]анулен-5-іліден)-N,N-диметилпропан-1-амін,

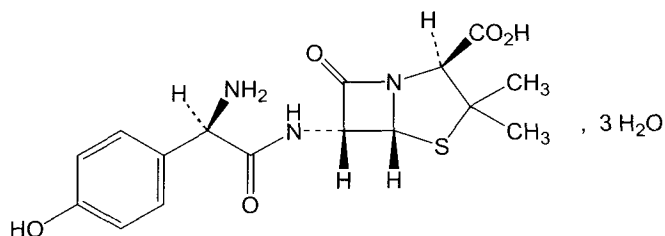


**F.** (10RS)-5-[3-(диметиламіно)пропіліден]-10,11-дигідро-5H-добензо[а, d][7]анулен-10-ол.

## АМОКСИЦИЛІН ТРИГІДРАТ

## Amoxicillinum trihydricum

## AMOXICILLIN TRIHYDRATE



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$   
[61336-70-7]

М.м. 419.4

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-Аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло [3.2.0]гептан-2-карбонової кислоти тригідрат.

Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.

**Вміст:** не менше 95.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, дуже мало розчинний у 96 % спирті *P*, практично не розчинний у жирних оліях.

(Розчиняється в розведених кислотах і розведених розчинах гідроксидів лужних металів.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A**.

Друга ідентифікація: **B, C**.

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ амоксициліну тригідрату.

**B.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг ФСЗ амоксициліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

**Розчин порівняння (б).** 25 мг ФСЗ амоксициліну тригідрату та 25 мг ФСЗ ампіциліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату *P*.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю силанізованого *P*.

**Рухома фаза:** суміш ацетон *P* - розчин 154 г/л амонію ацетату *P*, рН якого попередньо доводять до 5.0 кислотою оцтовою льодяною *P*, (10:90).

**Об'єм проби, що наноситься:** 1 мкл (2.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (2.5 мкг) розчину порівняння (а) і 1 мкл (2.5 мкг амоксициліну тригідрату і 2.5 мкг ампіциліну тригідрату) розчину порівняння (б).

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 15 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** пластинку витримують у парі йоду до появи плям і переглядають при денному світлі.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (б).

— на хроматограмі виявляються дві чітко розділені плями.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**C.** Близько 2 мг субстанції помішають у пробірку близько 150 мм завдовжки і 15 мм діаметром і змочують 0.05 мл води *P*. Потім додають 2 мл розчину формальдегіду у кислоті сірчаній *P* і перемішують обертальними рухами; одержаний розчин має бути практично безбарвним. Пробірку нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; з'являється темно-жовте забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.100 г субстанції за допомогою ультразвуку або обережно нагріваючи 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).** 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл 0.5 *M* розчину кислоти хлористоводневої. Окремо 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл розчину аміаку розведеного *P2*. Одержані розчини відразу після приготування за ступенем каламутності не мають перевищувати еталон II.

**рН (2.2.3).** Від 3.5 до 5.5. Вимірюють рН розчину *S*.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +290° до +315°, у перерахунку на безводну речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин *S*.

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Буферний розчин рН 5.0.** До 250 мл 0.2 *M* розчину калію дигідрофосфату додають розчин натрію гідроксиду розведеного *P* до рН 5.0 і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000.0 мл.

**Випробовуваний розчин (а).** 30.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 30.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 20.0 мл. Розчин готують безпосередньо перед використанням.

**Розчин порівняння (а).** 30.0 мг ФСЗ амоксициліну тригідрату розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 4.0 мг ФСЗ цефадроксилу розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50 мл. До 5.0 мл одержаного розчину додають 5.0 мл розчину порівняння (а) і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 100 мл.

**Розчин порівняння (с).** 2.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

— рухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

**Рухома фаза:**

— рухома фаза А: ацетонітрил Р - буферний розчин рН 5.0 (1:99);

— рухома фаза В: ацетонітрил Р - буферний розчин рН 5.0 (20:80);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - $t_R$	92	8
$t_R - (t_R + 25)$	92 → 0	8 → 100
$(t_R + 25) - (t_R + 40)$	0	100
$(t_R + 40) - (t_R + 55)$	92	8

$t_R$  — час утримування амоксициліну на хроматограмі розчину порівняння (с)

Якщо склад рухомої фази було змінено для досягнення необхідного розділення, змінений склад використовують за нульового часу у градієнті та кількісному визначенні.

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

**Проби, що вводяться:** 50 мкл розчину порівняння (b) і 50 мкл розчину порівняння (с) в ізократичному режимі при вихідному складі рухомої фази, 50 мкл випробовуваного розчину (b) у градієнті; як контрольний дослід хроматографують рухома фаза А у градієнті.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b):

— коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків амоксициліну та цефадроксилу; якщо необхідно, коригують співвідношення рухомих фаз А:В.

**Нормування:**

— будь-яка домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1 %). ▲

**N,N-Диметиланілін (2.4.26, метод А або В).** Не більше 0.002 % (20 ppm).

**Вода (2.5.12).** Від 11.5 % до 14.5 %. Визначення проводять із 0.100 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

**Рухома фаза:** вихідний склад суміші рухомих фаз А та В, змінений, якщо необхідно.

**Проби, що вводяться:** випробовуваний розчин (а), розчин порівняння (а).

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (а):

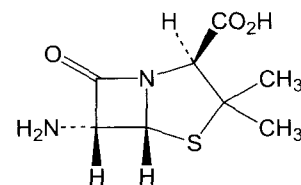
— збіжність: відносне стандартне відхилення після 6 інжекцій має становити не більше 1.0 %.

Вміст  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , у відсотках, обчислюють, використовуючи зазначений вміст у ФСЗ амоксициліну тригідрату. ▲

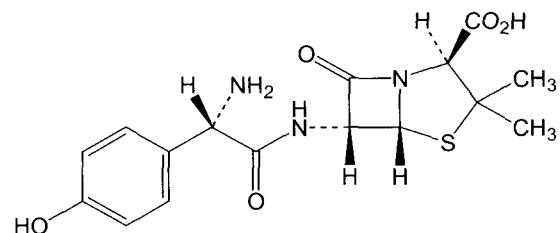
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

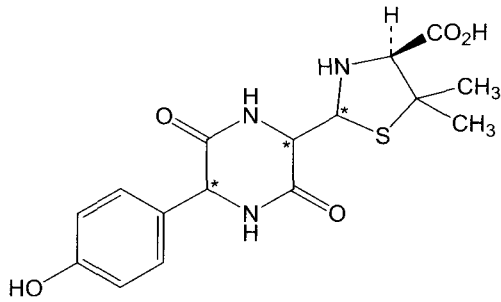
## ДОМІШКИ



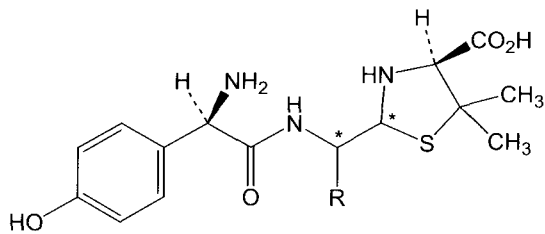
**А.** (2S,5R,6R)-6-аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (6-амінопеніциланова кислота),



**В.** (2S,5R,6R)-6-[(2S)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (L-амоксицилін),

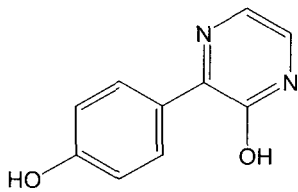


С. (4*S*)-2-[5-(4-гідроксифеніл)-3,6-діоксопіперазин-2-іл]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (амоксицилін дикетопіперазини),

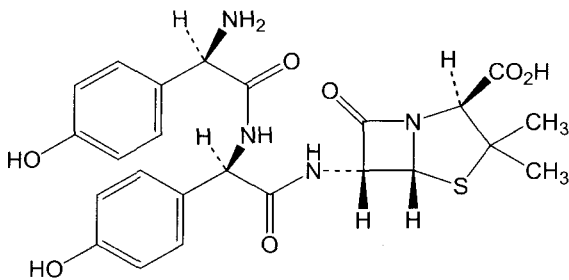


Д. R = CO<sub>2</sub>H : (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]карбоксиметил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пеніцилоїнові кислоти амоксициліну),

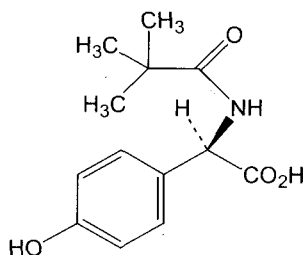
Е. R = H : (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]метил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пенілоїнові кислоти амоксициліну),



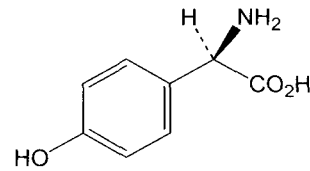
Ф. 3-(4-гідроксифеніл)піразин-2-ол,



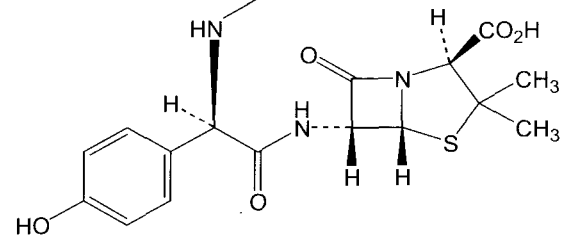
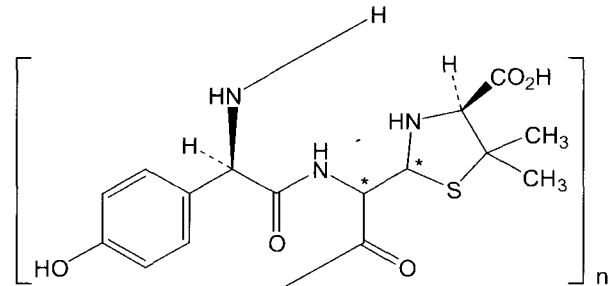
Г. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (D-(4-гідроксифеніл)гліциламоксицилін),



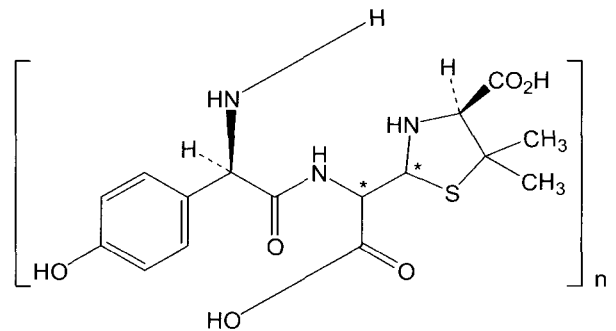
Н. (2*R*)-2-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-2-(4-гідроксифеніл)оцтова кислота,



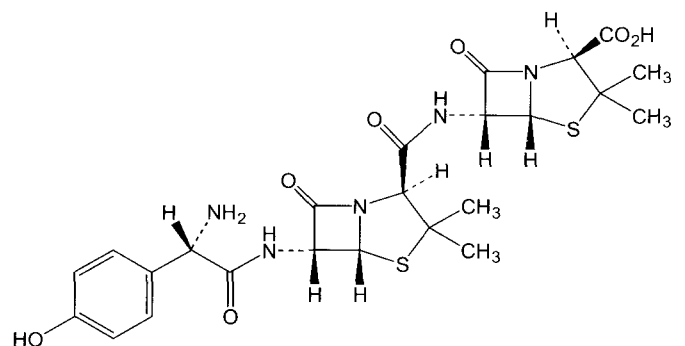
І. (2*R*)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)оцтова кислота,



Ж. ко-олігомери амоксициліну та пеніцилоїнових кислот амоксициліну,



К. олігомери пеніцилоїнових кислот амоксициліну,



Л. (2*S*,5*R*,6*R*)-6[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоніл]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (6-АРА амоксицилін амід). ▲

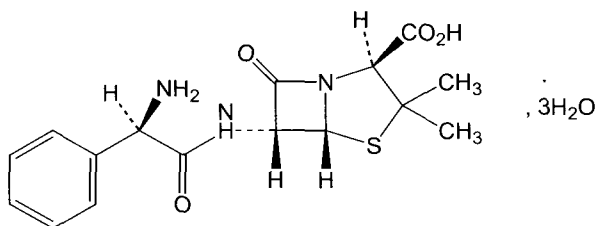
N

**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.

## АМПІЦИЛІН ТРИГІДРАТ

### Ampicillinum trihydricum

#### AMPICILLIN TRIHYDRATE



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$   
[7177-48-2]

М.м. 403.5

(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-карбонової кислоти тригідрат.

Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.

**Вміст:** не менше 96.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді P, практично не розчинний у 96 % спирті P і жирних оліях.

(Розчиняється в розведених розчинах кислот і гідроксидів лужних металів.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.  
**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ ампіциліну тригідрату.

**В.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату P.

**Розчин порівняння (а).** 25 мг ФСЗ ампіциліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату P.

**Розчин порівняння (б).** 25 мг ФСЗ амоксициліну тригідрату і 25 мг ФСЗ ампіциліну тригідрату розчиняють у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату P.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю силанізованого P.

**Рухома фаза:** ацетон P - розчин 154 г/л амонію ацетату P, рН якого попередньо доводять до 5.0 кислотою оцтовою льодяною P, (10:90).

**Проби, що наносяться:** 1 мкл (2.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (2.5 мкг) розчину порівняння (а), 1 мкл (2.5 мкг амоксициліну тригідрату і 2.5 мкг ампіциліну тригідрату) розчину порівняння (б).

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 15 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** пластинку витримують у парі йоду до появи плям і переглядають при денному світлі.

**Перевірка придатності хроматографічної системи:** розчин порівняння (б):

— на хроматограмі виявляються дві чітко розділені плями.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** Близько 2 мг субстанції поміщують у пробірку близько 150 мм заввишки і 15 мм діаметром і змочують 0.05 мл води P. Потім додають 2 мл розчину формальдегіду в кислоті сірчаній P і перемішують обертальними рухами; одержаний розчин практично безбарвний. Пробірку нагрівають у водяній бані протягом 1 хв; з'являється темно-жовте забарвлення.

**Д.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл 1 M розчину кислоти хлористоводневої. Окремо 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл розчину аміаку розведеного P2. Одержані розчини відразу після приготування за ступенем каламутності не мають перевищувати еталон II.

**рН (2.2.3).** Від 3.5 до 5.5. 0.1 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 40 мл.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +280° до +305°, у перерахунку на безводну речовину. 62.5 мг субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (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).* 31.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 10.0 мл. *Розчин готують безпосередньо перед використанням.*

*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 мг ФСЗ цефрадину розчиняють у рухомій фазі А і доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 50 мл. До 5 мл одержаного розчину додають 5 мл розчину порівняння (а).

*Розчин порівняння (с).* 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл.

*Колонка:*

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

*Рухома фаза:*

- рухома фаза А: суміш 0.5 мл кислоти оцтової розведеної Р, 50 мл 0.2 М розчину калію дигідрофосфату і 50 мл ацетонітрилу Р, доведена водою Р до об'єму 1000 мл;
- рухома фаза В: суміш 0.5 мл кислоти оцтової розведеної Р, 50 мл 0.2 М розчину калію дигідрофосфату і 400 мл ацетонітрилу Р, доведена водою Р до об'єму 1000 мл;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - $t_R$	85	15
$t_R - (t_R + 30)$	85 → 0	15 → 100
$(t_R + 30) - (t_R + 45)$	0	100
$(t_R + 45) - (t_R + 60)$	85	15

$t_R$  — час утримування ампіциліну на хроматограми розчину порівняння (с)

Якщо склад рухомої фази було змінено для досягнення необхідного розділення, змінений склад використовують за нульового часу у градієнті та кількісному визначенні.

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

*Проби, що вводяться:* 50 мкл розчину порівняння (б) і 50 мкл розчину порівняння (с) в ізократичному режимі, 50 мкл випробовуваного розчину (б) у градієнті;

як контрольний дослід хроматографують рухома фаза А у градієнті.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 3.0 для піків ампіциліну та цефрадину; якщо необхідно, коригують співвідношення рухомих фаз А:В.

*Нормування:*

— *будь-яка домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %).

*N,N-Диметиланілін* (2.4.26, метод В). Не більше 0.002 % (20 ppm).

*Вода* (2.5.12). Від 12.0 % до 15.0 %. Визначення проводять із 0.100 г субстанції.

*Сульфатна зола* (2.4.14). Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

*Рухома фаза:* вихідний склад суміші рухомих фаз А та В, змінений, якщо необхідно.

*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин (а), розчин порівняння (а).

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (а):

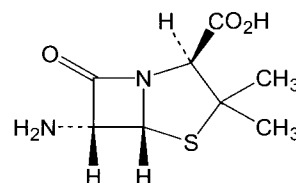
— *збіжність:* відносне стандартне відхилення після 6 інжекцій має становити не більше 1.0 %.

Вміст ампіциліну, у відсотках, обчислюють, використовуючи зазначений вміст ампіциліну у ФСЗ ампіциліну безводного.

## ЗБЕРІГАННЯ

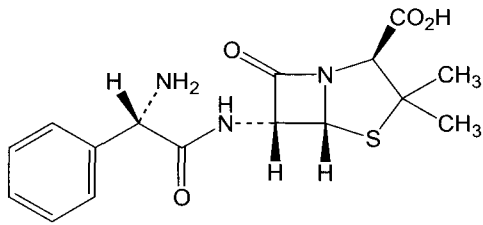
У повітронепроникному контейнері.

## ДОМІШКИ

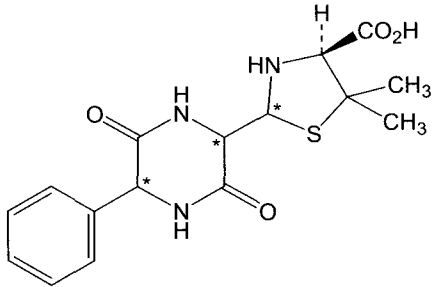


**А.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-аміно-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (6-амінопеніциланова кислота),

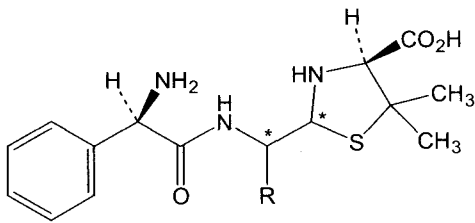




**В.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (L-ампіцилін),

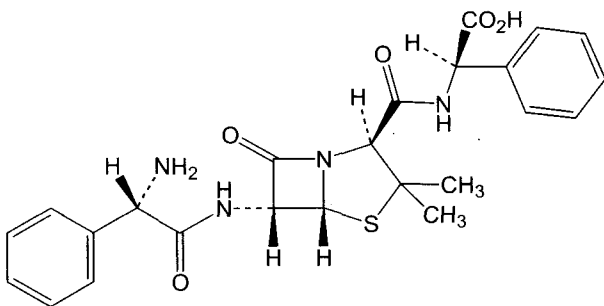


**С.** (4*S*)-2-(3,6-діоксо-5-фенілпіперазин-2-іл)-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (дикетопіперазини ампіциліну),

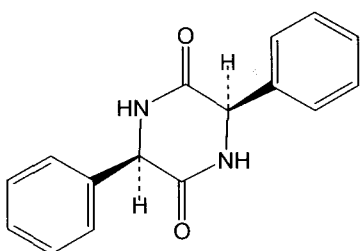


**Д.** R=CO<sub>2</sub>H : (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]карбоксиметил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пеніцилоїнові кислоти ампіциліну),

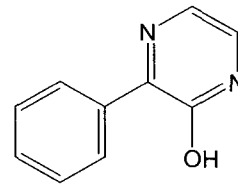
**Ф.** R=H : (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]метил]-5,5-диметилтіазолідин-4-карбонова кислота (пенілоїнові кислоти ампіциліну),



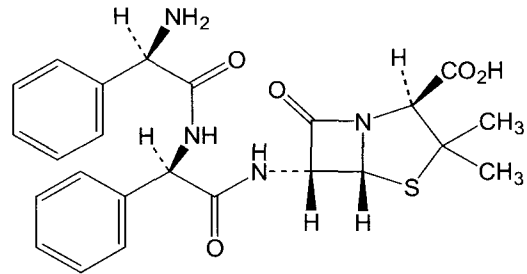
**Е.** (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-іл]карбоніл]аміно]-2-фенілоцтова кислота (ампіцилін-D-фенілгліцин),



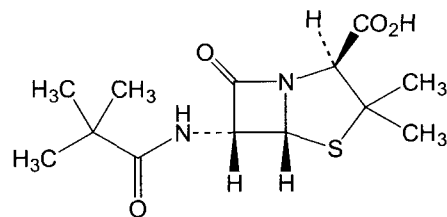
**Г.** (3*R*,6*R*)-3,6-діфенілпіперазин-2,5-діон,



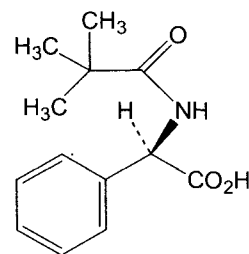
**Н.** 3-фенілпіперазин-2-ол,



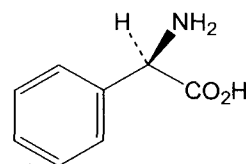
**І.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (D-фенілгліцилампіцилін),



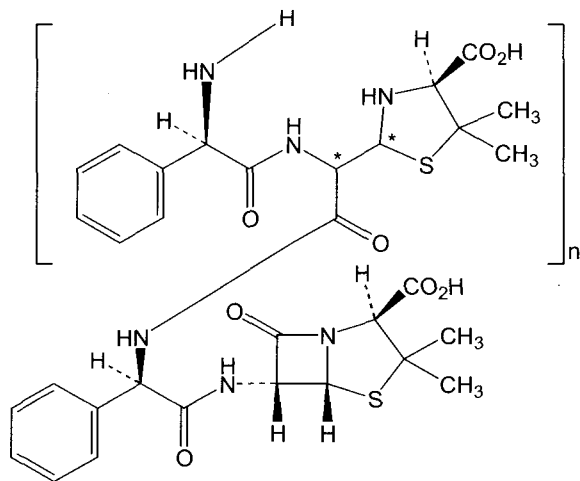
**Ж.** (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота,



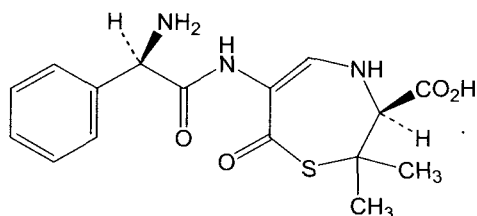
**К.** (2*R*)-2-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-2-фенілоцтова кислота,



**Л.** (2*R*)-2-аміно-2-фенілоцтова кислота (D-фенілгліцин),



**М.** ко-олігомери ампіциліну та пеніцилоїнових кислот ампіциліну,



**Н.** (3*S*)-6-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-2,2-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагідро-1,4-тіазепін-3-карбонова кислота.

## АНІСОВА ОЛІЯ

### Anisi aetheroleum

#### ANISE OIL

Ефірна олія, одержана із висушених стиглих плодів *Pimpinella anisum* L. методом перегонки з водяною парою.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** В.

**Друга ідентифікація:** А.

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** 1 г субстанції розчиняють у *толуолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мкл ліналолу *Р*, 30 мкл анісового альдегіду *Р* і 200 мкл анетолу *Р* розчиняють у *толуолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл. 1 мл одержаного розчину доводять *толуолом Р* до об'єму 5 мл.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю *F*<sub>254</sub> *Р*.

**Рухома фаза:** етилацетат *Р* – *толуол Р* (7:93).

**Проби, що наносяться:** 5 мкл смугами завдовжки 10 мм (для звичайної ТШХ пластинки) або 2 мкл смугами завдовжки 10 мм (для пластинки із дрібним розміром частинок).

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 15 см від лінії старту (для звичайної ТШХ пластинки) або 6 см (для пластинок із дрібним розміром частинок).

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення А:** в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

**Результати А:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Верхня частина пластинки	
анетол: зона поглинання	зона дуже інтенсивного поглинання (анетол)
	зона поглинання
анісовий альдегід: зона поглинання	зона поглинання (анісовий альдегід)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

**Виявлення В:** пластинку обприскують реактивом метил 4-ацетилбензоату *Р* і нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв; переглядають гарячу пластинку при денному світлі не пізніше ніж через 5 хв.

**Результати В:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Верхня частина пластинки	
	фіолетово-коричнева зона (монотерпенів гідрокарбонати) (фронт розчинника)
анетол: коричнева зона	дуже насичена коричнева зона (анетол), чітко відділена
	сіра зона
анісовий альдегід: жовта зона	жовта зона (анісовий альдегід)
ліналол: сіра зона	сіра зона (ліналол)
	сіра зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

*Нормування:* характеристичні піки на хроматограмі випробовуваного розчину повинні мати такий самий час утримування, що і на хроматограмі розчину порівняння.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.980 до 0.990.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.552 до 1.561.

**Температура тверднення** (2.2.18). Від 15 °С до 19 °С.

**Фенхон.** Газова хроматографія (2.2.28). Хроматографування проводять за умов, описаних у випробуванні на хроматографічний профіль, із такими змінами.

*Випробовуваний розчин.* 400 мкл субстанції розчиняють у 2.0 мл гексану Р.

*Розчин порівняння (а).* 10 мкл фенхону Р доводять гексаном Р до 1.2 г.

*Розчин порівняння (б).* 100 мкл розчину порівняння (а) доводять гексаном Р до об'єму 100 мл.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б):

— *відношення сигнал/шум:* не менше 10 для основного піка.

*Нормування:*

— *фенхон:* не більше 0.01 %.

**Фенікулін.** Газова хроматографія (2.2.28). Хроматографування проводять за умов, описаних у випробуванні на хроматографічний профіль, із такими змінами.

*Випробовуваний розчин.* Випробовувана субстанція.

*Розчин порівняння (а).* 10 мг випробовуваного розчину доводять гексаном Р до 1.000 г. 0.5 мл одержаного розчину доводять гексаном Р до об'єму 100 мл.

*Розчин порівняння (б).* ФСЗ фенікуліну для ідентифікації піка.

*Придатність хроматографічної системи:*

— хроматограма розчину порівняння (б) має відповідати хроматограмі, що прикладається до ФСЗ фенікуліну для ідентифікації піка,

— *відношення сигнал/шум:* не менше 10 для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

*Нормування:* положення піка фенікуліну має відповідати хроматограмі, що прикладається до ФСЗ фенікуліну для ідентифікації піка.

— *фенікулін:* не більше 0.01 %.

**Жирні олії й осмолювані ефірні олії** (2.8.7). Субстанція має витримувати випробування на жирні олії й осмолювані ефірні олії.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

*Випробовуваний розчин.* 200 мкл субстанції розчиняють в 1.0 мл гексану Р.

*Розчин порівняння.* До 1.0 мл гексану Р додають 20 мкл ліналолу Р, 20 мкл естраголу Р, 20 мкл  $\alpha$ -терпінеолу Р, 60 мкл анетолу Р і 30 мкл анісового альдегіду Р.

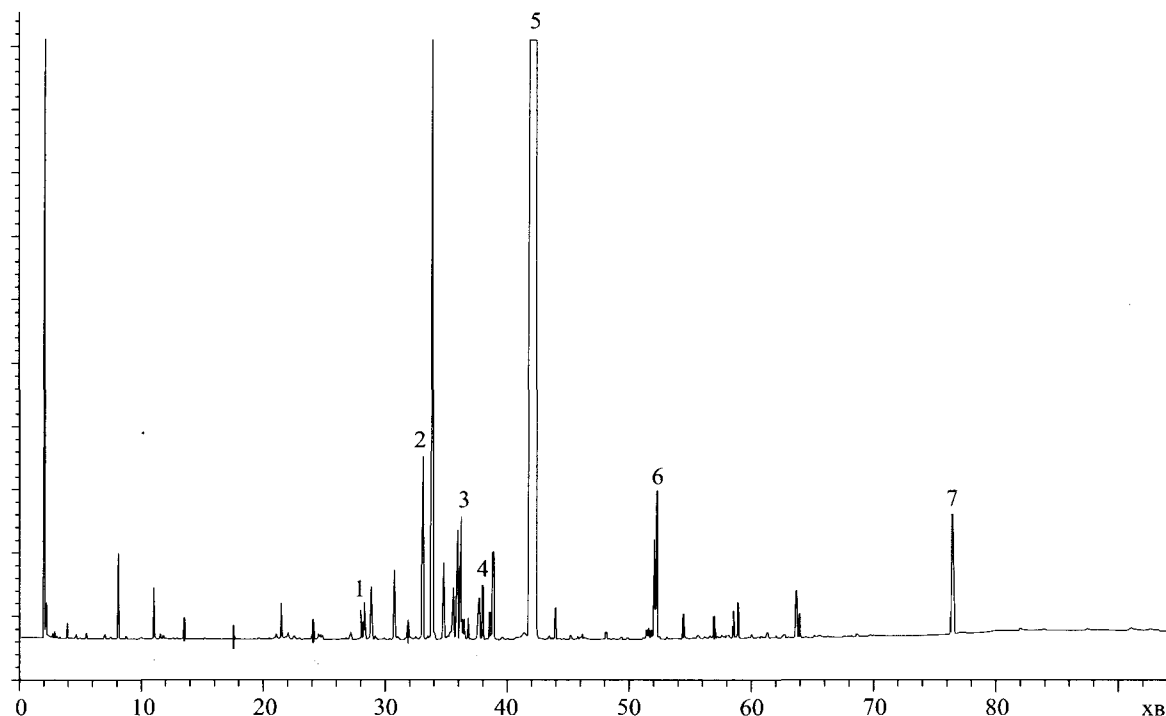


Рисунок 0804.-1. — Хроматограма анісової олії, одержана при визначенні хроматографічного профілю

1. ліналол  
2. естрагол

3.  $\alpha$ -терпінеол  
4. цис-анетол

5. транс-анетол  
6. анісовий альдегід

7. псевдоізоєвгеніл 2-метилбутират

**Колонка:**

- матеріал: кварц,
- розмір: 30 м × 0.25 мм,
- нерухома фаза: макрогол 20000 P (товщина шару 0.25 мкм).

Газ-носії: гелій для хроматографії P.

Лінійна швидкість газу-носія: 1.0 мл/хв.

Поділ потоку: 1:100.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 – 5	60
	5 – 80	60 → 210
	80 – 95	210
Блок вводу проб		200
Детектор		220

Детектор: полуменево-іонізаційний.

Об'єм проби, що вводиться: 0.2 мкл.

Порядок виходу піків: має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння:

- коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків естраголу та α-терпінєолу.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину та положення *цис*-анетолу та псевдоізоєвгеніл 2-метилбутирату на хроматограмі, наведеній на Рисунку 0804.-1 (не враховують пік гексану).

Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:

- ліналол: менше 1.5 %,
- естрагол: від 0.5 % до 5.0 %,
- α-терпінєол: менше 1.2 %,
- *цис*-анетол: від 0.1 % до 0.4 %,
- *транс*-анетол: від 87 % до 94 %,
- анісовий альдегід: від 0.1 % до 1.4 %,
- псевдоізоєвгеніл 2-метилбутират: від 0.3 % до 2.0 %.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C.

**АРАХІСОВА ОЛІЯ  
ГІДРОГЕНІЗОВАНА**

**Arachidis oleum hydrogenatum**

**ARACHIS OIL, HYDROGENATED**

Олія, одержана шляхом очищення, освітлення, гідрогенізації та дезодорації олії, одержаної з лушеного насіння *Arachis hypogaea* L. Тип гідрогенізованої арахісової олії визначається певним номінальним значенням температури краплепадіння.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** М'яка маса білого або слабко-жовтавого кольору, що при нагріванні розплавляється до прозорої рідини блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у воді P, легко розчинна у метиленхлориді P і петролейному ефірі P (температура кипіння: від 65 °C до 70 °C), дуже мало розчинна у 96 % спирті P.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C.**

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо температури краплепадіння, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**B.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою арахісової олії.

**C.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Температура краплепадіння (2.2.17).** Від 32 °C до 43 °C. У цих межах температура краплепадіння не має відрізнятись більше ніж на 3 °C від номінального значення.

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 0.5. 10.0 г субстанції розчиняють у 50 мл зазначеного розчинника при нагріванні на водяній бані.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 5.0. 5.0 г субстанції розчиняють у 30 мл зазначеного розчинника при нагріванні на водяній бані.

**Неомилювані речовини** (2.5.7). Не більше 1.0 %.

**Лужні домішки** (2.4.19). Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки у жирних оліях.

**Жирнокислотний склад** (2.4.22, метод А).

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 25 м × 0.25 мм, покрита шаром полі(ціанопропіл)силоксану Р завтовшки 0.2 мкм;
- температуру колонки витримують на рівні 180 °С протягом 20 хв;
- температура блока вводу проб і детектора 250 °С;
- газ-носії *гелій для хроматографії Р*;
- лінійна швидкість газу-носія 0.7 мл/хв;
- поділ потоку 1:100.

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- *насичені жирні кислоти із довжиною ланцюга менше C<sub>14</sub>*: не більше 0.5 %,
- *міристинова кислота*: не більше 0.5 %,
- *пальмітинова кислота*: від 7.0 % до 16.0 %,
- *стеаринова кислота*: від 3.0 % до 19.0 %,
- *олеїнова кислота та ізомери (C<sub>18:1</sub>, еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 18.5 до 18.8)*: від 54.0 % до 78.0 %,
- *лінолева кислота та ізомери (C<sub>18:2</sub>, еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 19.4 до 19.8)*: не більше 10.0 %,
- *арахідонова кислота*: від 1.0 % до 3.0 %,
- *ейкозанова кислота (C<sub>20:1</sub>, еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 20.4 до 20.7)*: не більше 2.1 %,
- *бегенова кислота*: від 1.0 % до 5.0 %,
- *ерукова кислота та ізомери (C<sub>22:1</sub>, еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 22.4 до 22.6)*: не більше 0.5 %,
- *лігноцерінова кислота*: від 0.5 % до 3.0 %.

**Нікель**. Не більше 0.00010 % (1.0 ppm) Ni. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод II).

**Випробовуваний розчин**. 5.0 г субстанції поміщають у попередньо прожарений і зважений платиновий або фарфоровий тигель. Обережно нагрівають і поміщають у субстанцію гніт зі скрученого неззеленого фільтрувального паперу. Запалюють гніт і після запалення субстанції припиняють нагрівання. Після згоряння спалюють у муфельній печі при температурі близько (600±50) °С до утворення білої золи. Після охолодження залишок за допомогою двох порцій, по 2 мл кожна, *кислоти хлористоводневої розведеної Р* переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 0.3 мл *кислоти азотної Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння**. Готують три розчини порівняння додаванням до 2.0 мл випробовуваного розчину 1.0 мл, 2.0 мл і 4.0 мл *еталонного розчину нікелю (0.2 ppm Ni)* і доведенням об'ємів розчинів *водою Р* до 10.0 мл.

Величину поглинання одержаних розчинів вимірюють за довжини хвилі 232 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим нікелевим катодом, графітову піч як генератор атомної пари та *аргон Р* як газ-носії.

**Вода** (2.5.12). Не більше 0.3 %. Визначення проводять із 1.000 г субстанції напівмікрометодом.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

Зазначають номінальне значення температури краплепадіння.

# АРАХІСОВА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

## Arachidis oleum raffinatum

### ARACHIS OIL, REFINED

Жирна олія, одержана з лущеного насіння *Arachis hypogaea* L. Може бути доданий підхожий антиоксидант.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Прозора, в'язка рідина жовтавого кольору.

**Розчинність**. Дуже мало розчинна у 96 % *спирті Р*, змішується з *петролейним ефіром Р*.

(Відносна густина: близько 0.915.)

(Твердіє при температурі близько 2 °С.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою арахісової олії.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 0.5. Визначення проводять із 10.0 г субстанції.

Перекисне число (2.5.5). Не більше 5.0.

Неомілювані речовини (2.5.7). Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

Лужні домішки (2.4.19). Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки у жирних оліях.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод А). Використовують суміш речовин, застосовуваних для калібрування (Таблиця 2.4.22.-3).

Склад фракції жирних кислот має бути таким:

- насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше  $C_{16}$ : не більше 0.4 %,
- пальмітинова кислота: від 7.0 % до 16.0 %,
- стеаринова кислота: від 1.3 % до 6.5 %,
- олеїнова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 35.0 % до 72.0 %,
- лінолева кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 13.0 % до 43.0 %,
- ліноленова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7) не більше 0.6 %,
- арахідонова кислота: від 0.5 % до 3.0 %,
- ейкозанова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): від 0.5 % до 2.1 %,
- бегенова кислота: від 1.0 % до 5.0 %,
- ерукова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 22.3): не більше 0.5 %,
- лігноцерінова кислота: від 0.5 % до 3.0 %.

**Вода** (2.5.12). Не більше 0.3. Визначення проводять із 3.00 г субстанції, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

#### МАРКУВАННЯ

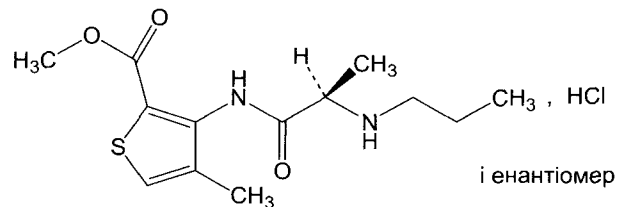
Зазначають:

- якщо необхідно: субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування,
- назву та концентрацію доданого антиоксиданта.

## АРТИКАЇНУ ГІДРОХЛОРИД

### Articaini hydrochloridum

#### ARTICAINE HYDROCHLORIDE



$C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$   
[23964-57-0]

М.м. 320.8

Метил 4-метил-3-[[*(2RS)*-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксилат гідрохлорид.

*Вміст:* не менше 98.5 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P* і 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* **В, D.**

*Друга ідентифікація:* **А, С, D.**

**А.** 50.0 мг субстанції розчиняють у розчині 1 г/л кислоти хлористоводневої *P* і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять розчином 1 г/л кислоти хлористоводневої *P* до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 200 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 272 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 290 до 320.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка:* 20 мкл випробовуваного розчину наносять краплями на диски масою 300 мг.

*Випробовуваний розчин.* 0.1 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 3 мл насиченого розчину натрію гідрокарбонату *P* і струшують із двома порціями, по 2 мл кожна, метиленхлориду *P*. Метиленхлоридні шари об'єднують, одержаний розчин доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 5.0 мл і сушать над натрію сульфатом безводним *P*.

*Відповідність:* спектру ФСЗ артикаїну гідрохлориду.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 20 мг субстанції розчиняють у 5 мл 96 % спирту Р.

*Розчин порівняння.* 20 мг ФСЗ артикаїну гідрохлориду розчиняють у 5 мл 96 % спирту Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю  $F_{254}$  Р.

*Рухома фаза:* триетиленамін Р – етилацетат Р – гептан Р (10:35:65).

*Проби, що наносяться:* 5 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (20 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.

**Д.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.50 г субстанції розчиняють у воді Р 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 Г).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**рН (2.2.3).** Від 4.2 до 5.2.

0.20 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 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.

*Розчин порівняння (б).* 10.0 мг ФСЗ артикаїну домішки А та 5.0 мг ФСЗ артикаїну домішки Е розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* До 1.0 мл розчину порівняння (б) додають 50.0 мг ФСЗ артикаїну гідрохлориду та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50 мл.

*Розчин порівняння (д).* 1.0 мл розчину порівняння (б) доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм,

— *нерухома фаза:* сферичний силікагель октадецилсильний ендкепований для хроматографії Р (5 мкм), із питомою площею поверхні 335 м<sup>2</sup>/г і що містить 19 % вуглецю,

— *температура:* 45 °С.

*Рухома фаза:* ацетонітрил Р – розчин, приготований таким чином: 2.02 г натрію гептансульфонату Р і 4.08 г калію дигідрофосфату Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000 мл (25:75). рН одержаної суміші доводять до 2.0 кислотою фосфорною Р.

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 276 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 10 мкл; вводять випробовуваний розчин і розчини порівняння (а), (с) та (д).

*Час хроматографування:* у 5 разів більше часу утримування артикаїну.

*Відносні часи утримування до артикаїну (час утримування артикаїну близько 9.3 хв):* домішки В – близько 0.6; домішки Д – близько 0.7; домішки А – близько 0.8; домішки Е – близько 0.86; домішки F – близько 0.9; домішки G – близько 1.7; домішки Н – близько 2.1; домішки І – близько 2.6; домішки С – близько 3.6; домішки J – близько 4.0.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (с):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 1.2 для піків домішки А та домішки Е.

*Нормування:*

— *домішка А:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (д) (0.2 %),

— *будь-яка інша домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),

— *сума інших домішок:* сума площ піків не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),

— *не враховують:* піки, площа яких становить менше половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm).

4.0 г субстанції розчиняють у 20.0 мл води Р. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (1 ppm Рb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 5 год.

**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 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 32.08 мг  $C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$ .

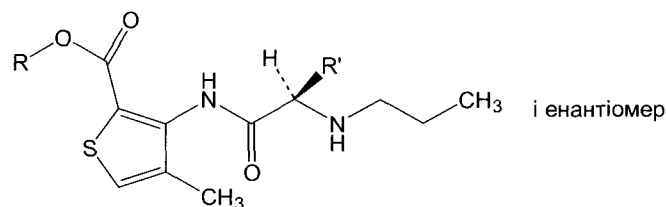
**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

Специфіковані домішки: **A, B, C.**

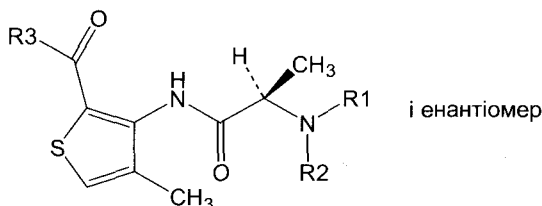
Інші домішки, що виявляються: **D, E, F, G, H, I, J.**



**A.** R = CH<sub>3</sub>, R' = H : метил 3-[[2-(пропіламіно)ацетил]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (ацетамідоартикаїн),

**B.** R = H, R' = CH<sub>3</sub> : 4-метил-3-[[[(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбонова кислота (артикаїнова кислота),

**C.** R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub> : 1-метилетил 4-метил-3-[[[(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксилат (ізопропіловий ефір артикаїну),



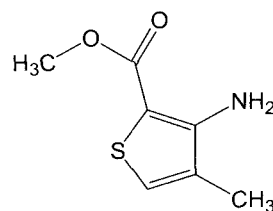
**D.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub> : метил 3-[[[(2RS)-2-(етиламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (етилартикаїн),

**E.** R1 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub> : метил 4-метил-3-[[[(2RS)-2-[(1-метилетил)аміно]пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксилат (ізопропілартикаїн),

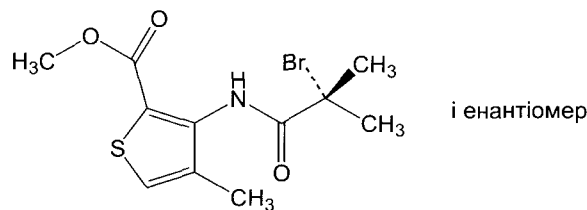
**F.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> : 4-метил-N-пропіл-3-[[[(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксамід (артикаїнова кислота пропіонаміду),

**G.** R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub> : метил 3-[[[(2RS)-2-(бутиламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (бутилартикаїн),

**H.** R1 = R2 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, R3 = OCH<sub>3</sub> : метил 3-[[[(2RS)-2-(дипропіламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (дипропілартикаїн),



**I.** метил 3-аміно-4-метилтіофен-2-карбоксилат (3-аміноартикаїн),

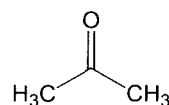


**J.** метил 3-[[[(2RS)-2-бромпропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (бромосполука).

**АЦЕТОН**

**Acetonum**

**ACETONE**



**C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O**  
[67-64-1]

**М.м. 58.08**

▼Пропанон.▲

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Прозора, безбарвна, летка рідина.



**Розчинність.** Змішується з водою *P*, 96 % спиртом *P*.

(Пари вогненебезпечні.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

▼ **A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту». ▲

**B.** 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*.

**C.** 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 у червоне або оранжеве 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.

**Речовини, що відновлюють.** До 30 мл субстанції додають 0.1 мл 0.02 *M* розчину калію перманганату та витримують у темному місці протягом 2 год; суміш не має повністю знебарвитися.

**Супровідні домішки.** Газова хроматографія (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* Випробовувана субстанція.

*Розчин порівняння (a).* 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.

▼ *Розчин порівняння (b).* 100 мкл бензолу *P* доводять випробовуваним розчином до 100.0 мл. 0.20 мл одержаного

ного розчину доводять випробовуваним розчином до 100.0 мл. ▲

*Колонка:*

— *матеріал:* кварц,

— *розмір:* 50 м × 0.3 мм,

— *нерухома фаза:* макрогол 20000 *P* (товщина шару 1 мкм).

*Газ-носії:* гелій для хроматографії *P*.

*Лінійна швидкість газу-носія:* 21 см/с.

*Поділ потоку:* 50:1.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 11	45 → 100
	11 - 20	100
Блок вводу проб		150
Детектор		250

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 1 мкл.

▼ *Час утримування:* домішки *C* — близько 7.5 хв.

*Придатність хроматографічної системи:*

— *коефіцієнт розділення:* не менше 5.0 для піків домішки *A* (2<sup>iii</sup> пік) і домішки *B* (3<sup>iii</sup> пік) на хроматограмі розчину порівняння (a),

— *відношення сигнал/шум:* не менше 5 для піка домішки *C* на хроматограмі розчину порівняння (b). ▲

*Нормування:*

— ▼ *домішки A, B:* площа піка кожної домішки не має перевищувати різницю між площею відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) і площею відповідного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (0.05 % об/об),

— *домішка C:* площа піка не має перевищувати різницю між площею домішки *C* на хроматограмі розчину порівняння (b) і площею відповідного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (2 ppm (об/об) (0.0002 % (об/об)), ▲

— *будь-яка інша домішка:* площа піка не має перевищувати різницю між площею піка домішки *A* на хроматограмі розчину порівняння (a) і площею відповідного піка на хроматограмі випробовуваного розчину (0.05 % об/об).

▼ **Речовини, нерозчинні у воді.** 1.0 мл субстанції доводять водою *P* до об'єму 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим (2.2.1). ▲

**Сухий залишок.** 20.0 г субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °C до 105 °C. 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, використовуючи як розчинник 20 мл піридину безводного *P*.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

▼ *Специфіковані домішки: А, В, С.* ▲

**А.**  $\text{CH}_3\text{-OH}$  : метанол,

**В.**  $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_3$  : пропан-2-ол (ізопропанол),

▼ **С.**  $\text{C}_6\text{H}_6$  : бензол. ▲

## Б

БАВОВНЯНА ОЛІЯ  
ГІДРОГЕНІЗОВАНА

Gossypii oleum hydrogenatum

## COTTONSEED OIL, HYDROGENATED

Олія, одержана шляхом очищення та гідрогенізації олії, одержаної із насіння різних різновидів *Gossypium hirsutum* L., що культивуються, або інших видів *Gossypium*. Олія містить переважно тригліцериди пальмітинової (гексадеканової) та стеаринової (октадеканової) кислот.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Маса або порошок білого або майже білого кольору, що при нагріванні розплавляється до прозорої рідини блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у воді *P*, легко розчинна у метиленхлориді *P* і толуолі *P*, дуже мало розчинна у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо температури плавлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Температура плавлення (2.2.14).** Від 57 °С до 70 °С.

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 0.5. 10.0 г субстанції розчиняють у 50 мл гарячої суміші рівних об'ємів 96 % спирту *P* і толуолу *P*, попередньо нейтралізованої 0.1 *M* розчином калію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну *P1*. Одержаний розчин титрують відразу ще гарячим.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 5.0.

**Неоміловані речовини (2.5.7).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки.** 2.0 г субстанції розчиняють у суміші 1.5 мл 96 % спирту *P* і 3 мл толуолу *P*, обережно нагріваючи. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину 0.4 г/л бромфенолового синього *P* у 96 % спирті *P*; жовте забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Жирнокислотний склад (2.4.22, метод А).**

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова капілярна розміром 25 м × 0.25 мм, покрита шаром полі(ціанопропіл)силоксану *P* завтовшки 0.2 мкм,
- температуру колонки витримують на рівні 180 °С протягом 35 хв,
- температура блока вводу проб і детектора 250 °С,
- газ-носіє гелій для хроматографії *P*,
- лінійна швидкість газу-носія 0.65 мл/хв,
- поділ потоку 1:100.

**Склад фракції жирних кислот має бути таким:**

- насичені жирні кислоти із довжиною ланцюга менше  $C_{14}$ : не більше 0.2 %,
- міристинова кислота: не більше 1.0 %,
- пальмітинова кислота: від 19.0 % до 26.0 %,
- стеаринова кислота: від 68.0 % до 80.0 %,
- олеїнова кислота та ізомери ( $C_{18:1}$ , еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 18.5 до 18.8): не більше 4.0 %,
- лінолева кислота та ізомери ( $C_{18:2}$ , еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 19.4 до 19.8): не більше 1.0 %,
- арахідонова кислота: не більше 1.0 %,
- бегенова кислота: не більше 1.0 %,
- лігноцеринова кислота: не більше 0.5 %.

**Нікель.** Не більше 0.00010 % (1.0 ppm) Ni. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод II).

**Випробований розчин.** 5.0 г субстанції поміщають у попередньо прожарений і зважений платиновий або фарфоровий тигель. Обережно нагрівають і поміща-

ють у субстанцію гніт зі скрученого знезоленого фільтрувального паперу. Запалюють гніт і після запалення субстанції припиняють нагрівання. Після згоряння спалюють у муфельній печі при температурі близько  $(600 \pm 50)$  °С до утворення білої золи. Після охолодження залишок за допомогою двох порцій, по 2 мл кожна, *кислоти хлористоводневої розведеної Р* переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 0.3 мл *кислоти азотної Р* і доводять об'єм розчину *водою дистильованою Р* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують три розчини порівняння додаванням до 2.0 мл випробовуваного розчину 1.0 мл, 2.0 мл і 4.0 мл *еталонного розчину нікелю (0.2 ppm Ni)* і доведенням об'ємів розчинів *водою дистильованою Р* до 10.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 232 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим нікелевим катодом, графітову піч як генератор атомної пари та *аргон Р* як газ-носії.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

**БАРІЮ СУЛЬФАТ****Barii sulfas****BARIUM SULPHATE**

**BaSO<sub>4</sub>**  
[7727-43-7]

**М.м. 233.4**

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Дрібний порошок білого або майже білого кольору, вільний від великих часток.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді Р* 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 Р* протягом 5 хв, додають 10 мл *води Р*, фільтрують і частину фільтрату підкислюють *кислотою*

*хлористоводневою розведеною Р*. Одержаний розчин дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Залишок, одержаний у випробуванні А, промивають послідовно трьома невеликими порціями *води Р*. До залишку додають 5 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р* і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 0.3 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*; утворюється білий осад, нерозчинний у *розчині натрію гідроксиду розведеному Р*.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** До 20.0 г субстанції додають 40 мл *води дистильованої Р* і 60 мл *кислоти оцтової розведеної Р*. Одержану суміш кип'ятять протягом 5 хв, фільтрують і доводять об'єм охолодженого фільтрату *водою дистильованою Р* до 100 мл.

**Кислотність або лужність.** 5.0 г субстанції з 20 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, Р* нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і фільтрують. До 10 мл фільтрату додають 0.05 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*.

**Речовини, розчинні в кислоті.** Не більше 0.3 %. 25 мл розчину S упарюють насухо 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 Р* протягом 30 с і фільтрують. До фільтрату додають 0.1 мл *розчину крохмалю Р* і розчиняють 0.1 г *калію йодиду Р*. До одержаного розчину додають 1.0 мл свіжоприготованого розчину 3.6 мг/л *калію йодату Р* і 1 мл *1 М розчину кислоти хлористоводневої*, ретельно струшують. Забарвлення одержаного розчину має бути **■** інтенсивнішим **▲** за забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробуванням розчином без додавання розчину *калію йодату Р*.

**Розчинні солі барію.** Не більше 0.001 % (10 ppm). До 2.5 мл розчину 0.2 мг/л *барію нітрату Р* у суміші 96 % *спирт Р - вода Р (30:70)* додають 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р*, струшують і відстоюють протягом 5 хв. До 1 мл одержаного розчину додають 10 мл розчину S. Через 10 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона, приготованого аналогічно до випробовуваного розчину із використанням 10 мл *еталонного розчину барію (2 ppm Ba) Р* замість розчину S. **▲**

**■**

**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 прожарюванні.** Не більше 2.0 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції при температурі  $(600 \pm 50)^\circ\text{C}$ . ▲

■

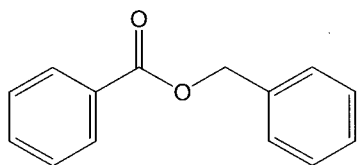
N

▼ **Арсен.** (2.4.2, метод А). Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції струшують із 2 мл *кислоти азотної Р* і 30 мл *води Р* у невеликій колбі для спалювання з довгою шийкою. У шийку колби вставляють невелику лійку та нагрівають у нахиленому положенні на водяній бані протягом 2 год. Витримують до охолодження, доводять до початкового об'єму суміші *водою Р* і фільтрують. Одержаний осад промивають декантацією трьома порціями, по 5 мл кожна, *води Р*. Об'єднують фільтрат і промивні води, додають 1 мл *кислоти сірчаної Р*, випарюють насухо на водяній бані та нагрівають до появи рясного білого диму. Залишок розчиняють у 10 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і додають 10 мл *води Р*. Одержаний розчин має витримувати випробування на арсен. ▲

## БЕНЗИЛБЕНЗОАТ

### Benzylis benzoas

#### BENZYL BENZOATE



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$   
[120-51-4]

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*, *метиленхлоридом Р*, жирними й ефірними оліями.

(Кипить при температурі близько  $320^\circ\text{C}$ .)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: А.*

*Друга ідентифікація: В, С.*

**А.** Інфрочервоний 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'ять зворотним холодильником протягом 2 год. Етанол упарюють на водяній бані, додають 50 мл *води Р* і відганяють. Збирають близько 25 мл відгону та 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  $121^\circ\text{C}$  до  $124^\circ\text{C}$ .

**С.** До відгону, одержаного при випробуванні **В**, додають 2.5 г *калію перманганату Р* і 5 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р*. Кип'ять 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  $121^\circ\text{C}$  до  $124^\circ\text{C}$ .

#### 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 тверднення** (2.2.18). Не менше  $17.0^\circ\text{C}$ .

**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'ять 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  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

*N*

**Супровідні домішки.** Вміст бензальдегіду має бути не більше 0.05 %, бензилхлориду — не більше 0.01 %, спирту бензилового — не більше 0.1 %.

Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* 5.0 г субстанції розчиняють у 4 мл *хлороформу P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння.* 2.50 г бензальдегіду *P*, 0.50 г бензилхлориду *P<sup>N</sup>* і 5.0 г спирту бензилового *P* розчиняють у 50 мл *хлороформу P* і доводять об'єм розчину тим самим 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:

- $\blacktriangledown$  колонка скляна розміром 2 м × 3 мм, заповнена діатомітом силанізованим для газової хроматографії *P* із розміром частинок (0.16-0.20) мм, із нанесеним в кількості 5 % полі(диметил)силоксаном *P*;  $\blacktriangleleft$
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 20 мл/хв;
- температура колонки програмують: 80 °С протягом 10 хв, підвищення температури зі швидкістю 10 °С/хв до 210 °С, температуру 210 °С витримують протягом 7 хв.
- температура 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 бензилового становить не менше 1.8 і 1.9, відповідно;
- висота піка бензилхлориду має бути не менше 10 % шкали реєструючого пристрою.

Поперемінно хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину і 1 мкл розчину порівняння.

Вміст бензальдегіду, бензилхлориду і спирту бензилового, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{S_{li} \times m_{oi}}{S_{oi} \times m \times 10}$$

де:

$S_{li}$  — середні значення площ піків бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензилового, розраховані із хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{oi}$  — середні значення площ піків бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензилового, розраховані із хроматограм розчину порівняння;

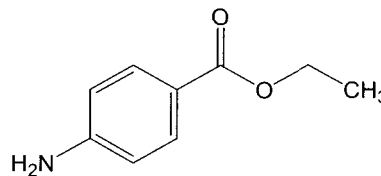
$m$  — маса наважки субстанції, у грамах;

$m_{oi}$  — маса наважки бензальдегіду, бензилхлориду та спирту бензилового, у грамах.

**БЕНЗОКАЇН**

**Benzocainum**

**BENZOCAINE**



$C_9H_{11}NO_2$   
[94-09-7]

**М.м. 165.2**

Бензокаїн містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % етил 4-амінобензоату, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація:* **A, B.**

*Друга ідентифікація:* **A, C, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 89 °С до 92 °С.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, має відповідати спектру **ФСЗ бензокаїну**.

**C.** Близько 50 мг субстанції поміщають у пробірку і додають у 0.2 мл розчину 500 г/л *хрому(VI) оксиду P*. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготованою сумішшю рівних об'ємів розчину 50 г/л *натрію нітропрусиду P* і розчину 200 г/л

*ніперазину гідрату P*, і обережно кип'ятять протягом не менше 30 с; фільтрувальний папір має забарвитися в синій колір.

**D.** Близько 50 мг субстанції розчиняють у 96 % *спирті P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 2 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у 96 % *спирті P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** 0.5 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % *спирту P*, попередньо нейтралізованого 0.05 мл *розчину фенолфталеїну P*, і додають 10 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, P*. Забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M розчину натрію гідроксиду*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.00 г субстанції сушать у *вакуумі*.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.400 г субстанції розчиняють у суміші 25 мл *кислоти хлористоводневої P* і 50 мл *води P* і проводять визначення (2.5.8).

1 мл 0.1 *M розчину натрію нітрату* відповідає 16.52 мг  $C_9H_{11}NO_2$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

N

### АНЕСТЕЗИН

*Anaesthesinum*

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 10 мл *води P* і 10 мл *кислоти хлористоводневої розведеної P* і далі проводять

визначення як зазначено в статті «Визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу» (2.5.8). Як індикатор використовують *розчин нейтрального червоного P<sup>N</sup>* (0.1 мл на початку титрування і 0.1 мл наприкінці титрування), проводячи титрування до переходу забарвлення від червоно-фіолетового до синього; або тропеолін 00 у суміші з метиленовим синім (0.2 мл *розчину тропеоліну 00 P<sup>N</sup>* і 0.1 мл *розчину метиленового синього P<sup>N</sup>*), проводячи титрування до переходу забарвлення від червоно-фіолетового до блакитного.

## БОБІВНИКА ТРИЛИСТОГО ЛИСТЯ

### *Menyanthidis trifoliatae folium*

#### BOGBean LEAF

Цілі або фрагментовані, висушені листки *Menyanthes trifoliata L.*

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Листок довгочерешковий, трійчастий, із довгою піхвою біля основи; черешок до 5 мм у діаметрі та чітко уздовж борозенчастий. Пластинка розділена на однакові листочки, сидячі, оберненояйцеподібні, до 10 см завдовжки та до 5 см завширшки, із цільним, зрідка звивистим краєм, із коричнюватими або червонуватими гідатодами та лопатоподібною основою; пластинка гола, темно-зелена на верхній поверхні та блідо-зелена на нижній поверхні, із широкою, білуватою, дрібно борозенчастою середньою жилкою, що виступає.

**B.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок жовтаво-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату P*. У порошок виявляються: фрагменти верхньої епідерми із багатограничних клітин із тонкими звивистими оболонками; фрагменти нижньої епідерми із клітин зі звивистими оболонками; продишові апарати аномоцитного типу (2.8.3) на обох поверхнях пластинки із побічними радіально борозенчастими клітинами; клітини епідерми проти жилок із прямими оболонками та покриті сосочками; фрагменти паренхіми мезофілу із великими міжклітинними порожнинами (аеренхіма); зрідка клітини неправильної форми - склерейди; фрагменти спіральних або кільчастих судин.

**C.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* До 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл *метанолу P*, нагрівають при перемішуванні у водяній бані при тем-

пературі 60 °С протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Випарюють насухо під зниженим тиском у водяній бані при температурі 60 °С. Одержаний залишок розчиняють у 2.0 мл метанолу Р.

*Розчин порівняння.* 5 мг логаніну Р розчиняють у 15 мл метанолу Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* вода Р - метанол Р - етилацетат Р (8:15:77).

*Об'єм проби, що наноситься:* 30 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* пластинку обприскують реактивом ваніліну Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв і переглядають при денному світлі.

*Результати:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

Верхня частина пластинки	
	фіолетова зона
	інтенсивна синя зона
логанін: сірувато-фіолетова зона	зона від фіолетового до сірувато-фіолетового кольору
	зона від сірого до сірувато-синього кольору
	коричнювата зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 10.0 %.

**Показник гіркоти (2.8.15).** Не менше 3000.

N

*Допускається Ідентифікацію С проводити за наведеною нижче методикою.*

**С. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).**

*Випробовуваний розчин.* До 1 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл метанолу Р, нагрівають у водяній бані зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат випарюють насухо під зниженим тиском у

водяній бані при температурі 60 °С. Одержаний залишок розчиняють у 2.0 мл метанолу Р.

*Розчин порівняння.* 1 мг кислоти хлорогенової Р, 2.5 мг гіперозиду Р і 2.5 мг рутину Р розчиняють у 10 мл метанолу Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* кислота мурашина безводна Р - кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р (11:11:27:100).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* при температурі від 100 °С до 105 °С.

*Виявлення А:* пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р і висушують на повітрі протягом 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

*Результати А:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

Верхня частина пластинки	
	блакитна флуоресціююча зона
	блакитна флуоресціююча зона
гіперозид: оранжева зона	оранжева флуоресціююча зона оранжева флуоресціююча зона
хлорогенова кислота: блакитна флуоресціююча зона	блакитна флуоресціююча зона
рутин: оранжева зона	оранжева флуоресціююча зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

*Виявлення В:* пластинку обприскують реактивом ваніліну Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв і переглядають при денному світлі.

*Результати В:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

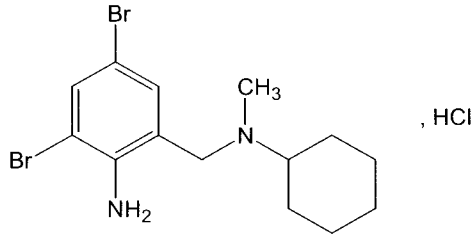
Верхня частина пластинки	
	синьо-фіолетова зона
	інтенсивна синя зона
гіперозид: світло-коричнева зона	слабко забарвлена світло-коричнева зона
	синьо-фіолетова зона
рутин: світло-коричнева зона	світло-коричнева зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>



## БРОМГЕКСИНУ ГІДРОХЛОРИД

## Bromhexini hydrochloridum

## BROMHEXINE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$   
[611-75-6]

М.м. 412.6

▼ *N*-(2-Аміно-3,5-дібромбензил)-*N*-метилциклогексанаміну гідрохлорид. ▲

*Вміст*: не менше 98.5 % і не більше 101.5 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P* і метиленхлориді *P*.

▼ (Виявляє поліморфізм (5.9).) ▲

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація*: А, Е.

*Друга ідентифікація*: В, С, D, Е.

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність*: спектру ФСЗ бромгексину гідрохлориду.

У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ бромгексину гідрохлориду у метанолі *P*, упарюють насухо та повторно записують спектри одержаних залишків.

▼ **В.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 20 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 20 мг ФСЗ бромгексину гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластинка*: ТШХ пластинка із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

*Рухома фаза*: кислота оцтова льодяна *P* - вода *P* - бутанол *P* (17:17:66).

*Проби, що наносяться*: 20 мкл (40 мкг) випробовуваного розчину, 20 мкл (40 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 3/4 довжини пластинки.

*Висушування*: на повітрі.

*Виявлення*: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати*: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідно їй за розміром. ▲

**С.** Близько 25 мг субстанції розчиняють у суміші 1 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 50 мл води *P*. До одержаного розчину додають 2 мл метиленхлориду *P* і 5 мл розчину хлораміну *P* і струшують; нижній шар забарвлюється в коричнювато-жовтий колір.

**D.** Близько 1 мг субстанції розчиняють у 3 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої. Одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

**Е.** Близько 20 мг субстанції розчиняють в 1 мл метанолу *P* і додають 1 мл води *P*. Одержаний розчин дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

▼ **Прозорість розчину** (2.2.1). 0.6 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 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  $Y_6$ .

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 50 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5 мг ФСЗ бромгексину домішки С розчиняють у метанолі *P*, додають 1.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм одержаного розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 10.0 мл.

*Колонка*:

— розмір: 0.12 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний ендкепований для хроматографії *P* (3 мкм).

*Рухома фаза*: 0.50 мл кислоти фосфорної *P* змішують із 950 мл води *P*, доводять рН до 7.0 триетиламіном *P*

## Бромгексину гідрохлорид

(близько 1.5 мл) і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл; готують суміш: одержаний розчин - ацетонітрил *P* (20:80).

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 248 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 10 мкм.

**Час хроматографування:** у 2.5 рази більше часу утримування бромгексину.

**Відносні часи утримування** до бромгексину (час утримування бромгексину близько 11 хв): домішки А — близько 0.1; домішки В — близько 0.2; домішки С — близько 0.4; домішки D — близько 0.5.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (а):

— **коефіцієнт розділення:** не менше 12.0 для піків домішки С та бромгексину.

**Нормування:**

— **будь-яка домішка:** площа піка не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %), площа тільки одного із цих піків може перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %),

— **сума домішок:** сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %),

— **не враховують:** домішки, площа піків яких менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 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 70 мл 96 % спирту *P*, додають 1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої та 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 41.26 мг  $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

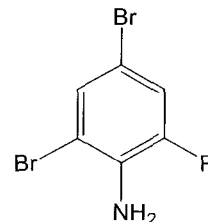
У захищеному від світла місці.

### ▼ДОМІШКИ

**Специфіковані домішки: А, В, С, D.**

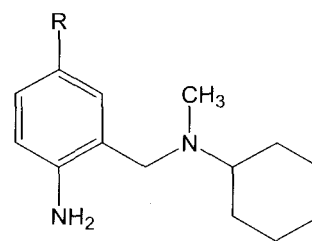
**Інші домішки, що виявляються:** (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначати-

ся тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. **Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): Е.**



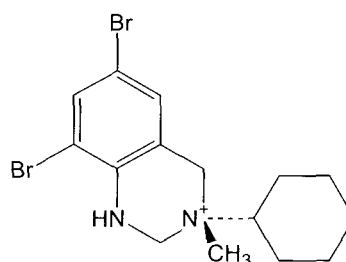
**A.** R = CH<sub>2</sub>OH : (2-аміно-3,5-дибромфеніл)метанол,

**B.** R = CHO : 2-аміно-3,5-дибромбензальдегід,



**C.** R = H : *N*-(2-амінобензил)-*N*-метилциклогексанамін,

**D.** R = Br : *N*-(2-аміно-5-бромбензил)-*N*-метилциклогексанамін,



і енантіомер

**E.** (3*RS*)-6,8-дибром-3-циклогексил-3-метил-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-іум.▲

## БУЗИНИ КВІТКИ

## Sambuci flos

## ELDER FLOWER

Висушені квітки *Sambucus nigra* L. Сировина містить не менше 0.80 % флавоноїдів, у перерахунку на ізокверцитрозид ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ; *М.м.* 464.4) і суху сировину.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Квітка близько 5 мм у діаметрі, має три невеликі приквітки (що видимі під лупою) і може мати квітконіжку. П'ятизубчаста чашечка невеликих розмірів; віночок світло-жовтий із п'ятьох широко овальних пелюсток, що зрослися біля основи у трубку. Нитки п'яти жовтих тичинок чергуються із пелюстками. Віночок часто відокремлений або прикріплений до тичинок, із якими він зрісся біля основи. Зав'язь нижня тригнізда, з коротким стовпчиком і трьома тупими приймочками.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленувато-жовтого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: численні кулясті, іноді еліпсоподібні пилкові зерна близько 30 мкм у діаметрі із трьома проростковими порами та дуже дрібнопористою екзиною; клітини епідерми чашечки зі складчастою кутикулою та зрідка з одноклітинними крайовими зубчиками біля основи; фрагменти віночка з численними маленькими крапельками ефірної олії, клітини верхньої епідерми віночка з дещо потовщеними намистоподібними оболонками та складчастою кутикулою; клітини мезофілу пелюсток і чашолистків з ідіобластами, що містять численні кристали кальцію оксалату у вигляді кристалічного піску.

**С.** Переглядають хроматограми, одержані у випробуванні «*Sambucus ebulus* L.», в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: інтенсивна зона блакитної флуоресценції, відповідна кислоті хлорогеновій, зона оранжевої флуоресценції, відповідна рутину, зона оранжевої флуоресценції, відповідна ізокверцитрину. Ця зона має бути розташована дещо вище зони, відповідній гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння. Зона зеленувато-синьої флуоресценції на хроматограмі випробовуваного розчину має бути розташована дещо нижче зони, що відповідає кислоті кофейній на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися додаткові зони слабкої флуоресценції. При перегляді при денному світлі на хроматограмі випробовуваного розчину мають чітко виявлятися тільки зони оранжевої флуоресценції, відповідні рутину та ізокверцитрозиду.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 8 % фрагментів крупних квітконіжок та інших сторонніх домішок; не більше 15 % квіток, що змінили колір, побурілих. Визначення проводять із 10 г сировини.

***Sambucus ebulus* L.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

**Випробовуваний розчин.** До 0.5 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл метанолу Р, нагрівають у водяній бані при температурі 65 °С протягом 5 хв при енергійному струшуванні, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат доводять метанолом Р до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння.** 1 мг кислоти кофейної Р, 1 мг кислоти хлорогенової Р, 2.5 мг гіперозиду Р і 2.5 мг рутину Р розчиняють у 10 мл метанолу Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину, 10 мкл (1 мкг кислоти кофейної, 1 мкг кислоти хлорогенової, 2.5 мкг гіперозиду, 2.5 мкг рутину) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна Р - вода Р - метилетилкетон Р - етилацетат Р (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння у нижній частині мають виявлятися у порядку зростання  $R_f$ : зона оранжевої флуоресценції, відповідна рутину, зона блакитної флуоресценції, відповідна кислоті хлорогеновій, та зона оранжево-жовтої або оранжево-коричневої флуоресценції, відповідна гіперозиду. У верхній третині хроматограми має виявлятися зона зеленувато-синьої флуоресценції, відповідна кислоті кофейній. На хроматограмі випробовуваного розчину не має виявлятися рожева зона нижче зони, відповідній рутину на хроматограмі розчину порівняння.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 10.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Вихідний розчин.** 0.600 г здрібненої на порошок (355) (2.9.12) сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону Р і 2 мл кислоти хло-

*ристоводневої Р1.* Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Додають тампон із вати до залишку у круглодонну колбу й екстрагують двома порціями, по 20 мл кожна, *ацетону Р*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують. Кожний витяг фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Після охолодження об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу та доводять об'єм розчину *ацетоном Р* до 100.0 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину помішають у ділильну лійку додають 20 мл *води Р* і струшують із однією порцією 15 мл, потім із трьома порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату Р*. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають двома порціями, по 50 мл кожна, *води Р*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу і доводять об'єм фільтрату *етилацетатом Р* до 50.0 мл.

*Випробовуваний розчин.* До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р* і доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

*Компенсаційний розчин.* 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на ізокверцитрозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання ізокверцитрозиду, що дорівнює 500.

*N*

*Допускається використання сировини із таким нормуванням.*

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 15 % побурілих квіток; не більше 10 % сторонніх органів рослини; не більше 2 % сторонніх часток, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 14.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С.

Для сировини із зазначеним вище нормуванням допускається вміст не менше 0.60 % флавоноїдів, у пе-

рерахунку на ізокверцитрозид ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ , *М.м.* 464.4) і суху сировину.

*За наявності необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.*

## БУРА

### Borax

#### BORAX

$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$   
[1303-96-4]

*М.м.* 381.4

Бура містить не менше 99.0 % і не більше 103.0 % динатрію тетраборату декагідрату.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, безбарвні кристали або кристалічна маса. Вивірюється.

**Розчинність.** Розчинна у *воді Р*, дуже легко розчинна у киплячій *воді Р*, легко розчинна у *глицерині Р*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** До 1 мл розчину S, приготованого як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», додають 0.1 мл *кислоти сірчаної Р* і 5 мл *метанолу Р* і спалюють; полум'я має зелену облямівку.

**B.** До 5 мл розчину S додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну Р*; з'являється червоне забарвлення, що зникає при додаванні 5 мл *глицерину (85 %) Р*.

**C.** Розчин S дає реакції на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 4.0 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 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 9.0 до 9.6. Вимірюють pH розчину S.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.005 % (50 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати. Використовують 1.0 мл *кислоти оцтової P* замість 0.5 мл, як передбачено. Еталон готують із використанням 3 мл *еталонного розчину сульфату (10 ppm SO<sub>4</sub>) P* і 12 мл *води дистильованої P*.

**Амонію солі** (2.4.1). Не більше 0.001 % (10 ppm). 6 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 14 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на амонію солі. Еталон готують із використанням 2.5 мл *еталонного розчину амонію (1 ppm NH<sub>3</sub>) P* і 7.5 мл *води P*.

**Арсен** (2.4.2, *метод А*). Не більше 0.0005 % (5 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій** (2.4.3). Не більше 0.01 % (100 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на кальцій.

Еталон готують із використанням 6 мл *еталонного розчину кальцію (10 ppm Ca) P* і 9 мл *води дистильованої P*.

**Важкі метали** (2.4.8, *метод А*). Не більше 0.0025 % (25 ppm). 12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю (1 ppm Pb) P*.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

20 г *маніту P* розчиняють у 100 мл *води P*, якщо необхідно, нагріваючи, охолоджують, додають 0.5 мл *розчину фенолфталеїну P* і нейтралізують *0.1 M розчином натрію гідроксиду P* до рожевого забарвлення. До одержаного розчину додають 3.00 г субстанції, нагрівають до повного розчинення, охолоджують та титрують *1 M розчином натрію гідроксиду* до рожевого забарвлення.

1 мл *1 M розчину натрію гідроксиду* відповідає 0.1907 г  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

# В

## ВАЗЕЛІН

### Vaselineum album

#### PARAFFIN, WHITE SOFT

Очищена та повністю або частково знебарвлена суміш напівтвердих вуглеводнів, одержаних із нафти. Може містити підходящий антиоксидант. Вазелін, описаний у даній монографії, не придатний для виробництва лікарських засобів для орального застосування.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Напівпрозора, м'яка на дотик маса білого або майже білого кольору, у розплавленому стані злегка флуоресціює в денному світлі.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, розчинний у метиленхлориді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P* і гліцерині *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B, D.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Температура краплепадіння. Від 35 °С до 70 °С. Не має відрізнятись більше ніж на 5 °С від зазначеної на етикетці, що визначена методом (2.2.17). Визначення проводять із такими змінами заповнення чашечки. Субстанцію нагрівають до температури не більше 80 °С при перемішуванні для забезпечення однорідності. Металеvu чашечку нагрівають до температури не більше 80 °С, поміщають на чисту пластинку або керамічну плитку та виливають достатню кількість розплавленого зразка у чашечку якомога повніше. Заповнену чашечку охолоджують протягом 30 хв на пластинці або керамічній плитці та витримують у водяній бані при температурі від 24 °С до 26 °С протягом від 30 хв до 40 хв. Розрівнюють поверхню субстанції одним рухом ножа або леза бритви, уникаючи ушільнення субстанції.

**B.** Абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: еталонному спектру ДФУ вазеліну.

**C.** 2 г субстанції плавлять до одержання однорідної маси, додають 2 мл води *P* і 0.2 мл 0.05 *M* розчину йоду,

струшують і охолоджують; твердий верхній шар має бути фіолетово-рожевого кольору.

**D.** Субстанція має відповідати вимогам щодо кольоровості, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кольоровість** (2.2.2, метод II). Субстанція білого кольору. 12 г субстанції плавлять на водяній бані. Забарвлення розплавленої маси має бути не інтенсивнішим суміші жовтий вихідний розчин — розчин 10 г/л кислоти хлористоводневої *P* (1:9).

**Кислотність або лужність.** До 10 г субстанції додають 20 мл киплячої води *P*, енергійно струшують протягом 1 хв, охолоджують і декантують. До 10 мл водного шару додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. Забарвлення розчину має змінитися на червоне при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Консистенція** (2.9.9). Від 60 до 300.

**Полициклічні ароматичні вуглеводні.** Не більше 0.03 % (300 ppm).

Використовують реактиви для спектроскопії в УФ-області.

1.0 г субстанції розчиняють у 50 мл гексану *P*, що двічі попередньо струшують із 10 мл диметилсульфоксиду *P*. Одержаний розчин переносять у ділильну лійку місткістю 125 мл із незмащеними притертими частинами (пробкою та краном), додають 20 мл диметилсульфоксиду *P*, енергійно струшують протягом 1 хв і відстоюють до одержання двох прозорих шарів. Нижній шар переносять у другу ділильну лійку та повторюють екстракцію ще із 20 мл диметилсульфоксиду *P*. Об'єднані нижні шари енергійно струшують із 20 мл гексану *P* протягом 1 хв і відстоюють до утворення двох прозорих шарів. Нижній шар відділяють і доводять диметилсульфоксидом *P* до об'єму 50.0 мл. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину в області довжин хвиль від 260 нм до 420 нм за довжиною оптичного шляху 4 см, використовуючи як компенсаційний розчин прозорий нижній шар, одержаний енергійним струшуванням 10 мл диметилсульфоксиду *P* і 25 мл гексану *P* протягом 1 хв.

Як розчин порівняння використовують розчин диметилсульфоксиду *P*, що містить 6.0 мг/л нафталіну *P*.

Вимірюють оптичну густину одержаного розчину в максимумі за довжини хвилі 278 нм за довжини оптичного шляху 4 см, використовуючи як компенсаційний розчин *диметилсульфоксид Р*.

Оптична густина випробовуваного розчину в області довжин хвиль від 260 нм до 420 нм не має перевищувати оптичну густину розчину порівняння за довжини хвилі 278 нм.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.05 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

Зазначають:

— номінальне значення температури краплепадіння.

*N*

Замість випробування «Консистенція» допускається застосування випробування «В'язкість» (2.2.8).

**В'язкість (2.2.8).** Не менше  $16 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ . Визначення проводять методом капілярної віскозиметрії (2.2.9) при температурі  $(60 \pm 0.1) \text{ }^\circ\text{C}$ .

# ВАЗЕЛІНОВЕ МАСЛО

## Paraffinum liquidum

### PARAFFIN, LIQUID

Вазелінове масло являє собою очищену суміш рідких насичених вуглеводнів, одержаних із нафти.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна, масляниста, не флуоресціююча в денному світлі рідина.

**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 із 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 енергійно 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 в УФ-області.

25.0 мл субстанції поміщають у ділильну лійку, місткістю 125 мл, із незмащеними притертими частинами (пробкою та 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*, енергійно струшують протягом 1 хв і витримують до утворення двох прозорих шарів. Нижній шар переносять у другу ділильну лійку, додають 2 мл гексану *P*, енергійно 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 енергійним струшуванням 5.0 мл диметилсульфоксиду *P* і 25 мл гексану *P* протягом 1 хв.

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 обуглюються.** Пробірку заввишки близько 125 мм і діаметром 18 мм із притертою пробкою, градуйовану на 5 мл і 10 мл, миють гарячою водою *P*, нагрітою до температури не менше 60 °С, аце-

тоном *P*, гептаном *P* і наприкінці ацетоном *P*, висушують при температурі від 100 °С до 110 °С і охолоджують в ексикаторі. 5 мл субстанції поміщають у приготовану пробірку, додають 5 мл кислоти сірчаної, вільної від азоту, *P*1. Пробірку закривають пробкою і струшують якомога енергійніше вздовж вертикальної осі пробірки протягом 5 с. Пробірку розкупорюють, відразу поміщають у водяну баню, уникаючи її зіткнення зі стінками та дном бані, і нагрівають протягом 10 хв. При нагріванні через 2 хв, 4 хв, 6 хв і 8 хв пробірку виймають із бані та струшують якомога інтенсивніше вздовж вертикальної осі пробірки протягом 5 с. Після того, як пройде 10 хв нагрівання, пробірку виймають із водяної бані та витримують протягом 10 хв. Одержану суміш центрифугують із прискоренням 2000 g протягом 5 хв. 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 *P* (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 *P*. 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 *P* і 2 мл етанолу *P*, 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 *P* і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв при постійному перемішуванні; водний шар не має знебарвитися.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 0.01 %. Визначення проводять із 5 г субстанції.

## ВАЛЕРІАНИ КОРЕНІ

### Valerianae radix

#### VALERIAN ROOT

Цілі або фрагментовані, висушені підземні частини *Valeriana officinalis* L. s.l., що включають кореневища, оточені коренями та столонами. Сировина містить не менше 5 мл/кг (ціла сировина), не менше 3 мл/кг (різана сировина) ефірної олії, у перерахунку на суху сировину, та не менше 0.17 % сесквітерпенових кислот, у перерахунку на валеренову кислоту (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>; М.м. 234.3) і суху сировину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має характерний запах.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Кореневище від жовтаво-сірого до світло-коричнювато-сірого кольору, оберненоконічне або циліндричне, близько 50 мм завдовжки та 30 мм у діаметрі; основа видовжена або стиснута, звичайно повністю вкрита численними коренями. Верхівка звичайно має чашеподібний рубець від надземних частин; зрідка наявні основи стебел. Розрізані вздовж кореневища мають центральну порожнину із поперечними перегородками. Корені численні, майже циліндричні, такого самого кольору, що й кореневища, від 1 мм до 3 мм у діаметрі та іноді більше 100 мм завдовжки. Від кореневища відходять кілька ниткоподібних ламких придаткових коренів. Злам короткий. Столони мають потовщенні вузли, розділені видовженими борозенчастими міжвузлями, кожне з них завдовжки від 20 мм до 50 мм, із волокнистим зломом.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок від світло-жовтаво-сірого до світло-сірувато-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *P*. У порошок виявляються: клітини, що містять світло-коричневу смолу або крапельки ефірної олії; окремі прямокутні склереїди з пористими оболонками від 5 мкм до 15 мкм завтовшки; сітчасті судини ксилеми; зрідка фрагменти клітин корка та клітин епіблеми, серед них деякі — з корневими волосками. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин 50 % (об/об) гліцерину *P*. У порошок виявляються: численні фрагменти паренхіми із клітин, що містять прості або складні крохмальні зерна; прості крохмальні зерна округлі або овальні, від 5 мкм до 15 мкм у діаметрі та зрідка мають щілиноподібний або променистий центр крохмалеутворення; складні зерна мають від 2 до 6 компонентів загальним діаметром до 20 мкм.



С. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинки із шаром силікагелю *Р*.

*Випробовуваний розчин.* 1.0 г здрібненої на порошок (355) (2.9.12) сировини поміщають у колбу місткістю 25 мл, струшують із 6.0 мл *метанолу Р* протягом 15 хв і фільтрують. Колбу та фільтр промивають невеликими порціями *метанолу Р* до одержання 5 мл фільтрату. Фільтрат випарюють до об'єму близько 2 мл, додають 3 мл розчину 100 г/л *калію гідроксиду Р* і струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, *метиленхлориду Р*. Після розшарування нижній шар зливають. Водний шар нагрівають у водяній бані при температурі 40 °С протягом 10 хв, охолоджують, додають *кислоту хлористоводневу розведену Р* до кислої реакції та струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, *метиленхлориду Р*. Об'єднані нижні шари фільтрують над *натрію сульфатом безводним Р*. Одержаний фільтрат випарюють насухо, залишок розчиняють в 1.0 мл *метиленхлориду Р*.

*Розчин порівняння.* 5 мг *флуоресцеїну Р* та 5 мг *судану червоного G Р* розчиняють у 20.0 мл *метанолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять 20 мкл випробованого розчину та 20 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота оцтова льодяна Р - етилацетат Р - гексан Р* (0.5:35:65). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають при денному світлі. На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у середній частині — червона зона, відповідна *судану червоному G*, у нижній частині — зеленувато-жовта зона, відповідна *флуоресцеїну*. Пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р*, переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв. На хроматограмі випробованого розчину мають виявлятися: фіолетово-синя зона, відповідна *гідроксивалереновій кислоті*, на рівні зони, відповідній *флуоресцеїну* на хроматограмі розчину порівняння, і фіолетова зона, відповідна *валереновій кислоті*, на рівні зони, відповідній *судану червоному G* на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробованого розчину у верхній частині мають виявлятися інші, менш інтенсивні, зони від рожевого до фіолетового кольору.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 5 % основ стебел; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 12.0 %.

**Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті** (2.8.1). Не більше 5.0 %.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

**Ефірна олія.** Проводять визначення як зазначено у статті (2.8.12). Використовують 40.0 г свіжоздрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12), колбу місткістю 2000 мл, 500 мл *води Р* як дистиляційну рідину та 0.50 мл *ксілолу Р* у градуйованій трубі. Дистиляцію проводять зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 год.

**Сесквітерпенові кислоти.** Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 1.50 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл зі шліфом, додають 20 мл *метанолу безводного Р*, перемішують, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують та фільтрують. Фільтр із залишком поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл *метанолу безводного Р*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 15 хв, охолоджують і фільтрують. Об'єднують фільтрати та доводять об'єм розчину *метанолом безводним Р* до 50.0 мл, обполіскуючи круглодонну колбу та фільтр.

*Розчин порівняння.* *Розчин готують безпосередньо перед використанням, захищаючи від яскравого світла.* 30 мг *дантрону Р* розчиняють у *метанолі безводному Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл розчину доводять *метанолом безводним 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 × 4 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза А: *ацетонітрил Р* - розчин 5 г/л *кислоти фосфорної Р* (20:80),
- рухома фаза В: *ацетонітрил Р* - розчин 5 г/л *кислоти фосфорної Р* (80:20);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0 - 5	55	45	ізократичний режим
5 - 18	55 → 20	45 → 80	лінійний градієнт
18 - 20	20	80	ізократичний режим
20 - 22	20 → 55	80 → 45	лінійний градієнт

— детектування за довжини хвилі 220 нм;

— об'єм проби, що вводиться, 20 мкл.

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння.

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка *дантрону* мають бути: *кислоти ацетоксивалеренової* — близько 0.7, *кислоти валеренової* — близько 1.2.

Вміст кислоти ацетоксивалеренової, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_2 \times m_1 \times 11.51}{A_1 \times m_2}$$

Вміст кислоти валеренової, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_3 \times m_1 \times 8.09}{A_1 \times m_2}$$

Або вміст обох сесквітерпенових кислот, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{\left[ \frac{A_2 \times 11.51}{A_1} + \frac{A_3 \times 8.09}{A_1} \right] \times m_1}{m_2},$$

де:

$A_1$  — площа піка дантронну на хроматограмі розчину порівняння,

$A_2$  — площа піка кислоти ацетоксивалеренової на хроматограмі випробовуваного розчину,

$A_3$  — площа піка кислоти валеренової на хроматограмі випробовуваного розчину,

$m_1$  — маса дантронну, взята для приготування розчину порівняння, у грамах,

$m_2$  — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

N

Допускається використання сировини із таким нормуванням.

Вміст:

ціла сировина:

— ефірна олія: не менше 3 мл/кг, у перерахунку на суху сировину;

— сесквітерпенові кислоти: не менше 0.10 % (м/м), у перерахунку на валеренову кислоту ( $C_{15}H_{22}O_2$ ; М.м. 234.3) і суху сировину;

фрагментована або різнана сировина:

— ефірна олія: не менше 2 мл/кг, у перерахунку на суху сировину;

— сесквітерпенові кислоти: не менше 0.07 % (м/м), у перерахунку на валеренову кислоту ( $C_{15}H_{22}O_2$ ; М.м. 234.3) і суху сировину.

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 5 % сторонніх органів рослини (залишків стебел і листків, у тому числі відділених при аналізі), а також старих відмерлих кореневищ; не більше 5 % сторонніх часток, у тому числі не більше 3 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 15.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 14.0 %.

При визначенні вмісту ефірної олії допускається використання аналогічних приладів із ціною поділки 0.02 мл.

Випробування, що рекомендується.

**Екстрактивні речовини.** Не менше 25 %.

Близько 1 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини (250) (2.9.12) поміщають у конічну колбу, додають 50 мл спирту (70 %, об/об), закривають колбу пробкою, зважують (із похибкою  $\pm 0.01$  г), витримують протягом 1 год, кип'ять із зворотним холодильником протягом 2 год і охолоджують. Колбу закривають тією самою пробкою, зважують, доводять спиртом (70 % об/об) до початкової маси, перемішують і фільтрують. 25 мл одержаного фільтрату випарюють на водяній бані насухо та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси.

Вміст екстрактивних речовин, у відсотках, у перерахунку на суху сировину, обчислюють за формулою:

$$\frac{m \times 200 \times 100}{m_1 \times (100 - W)},$$

де:

$m$  — маса сухого залишку, у грамах,

$m_1$  — маса наважки сировини, у грамах,

$W$  — втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

## ВОВЧУГА КОРЕНІ

### Ononidis radix

#### RESTHARROW ROOT

Цілі або різані, висушені корені *Ononis spinosa* L.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Корені більш або менш сплюснуті, скручені, розгалужені, глибоко борозенчасті, вздовж жолобчасті коричневого кольору. На поперечному зрізі видима тонка кора та центральний циліндр із помітною радіальною структурою. Злам короткий і волокнистий.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок світло-коричневого або коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: фрагменти корка коричневого кольору, що складаються із тонкостінних багатокутних клітин; групи товстостінних тонких волокон, часто оточених паренхімними обкладками, що містять кристали кальцію оксалату;

фрагменти судин із численними дрібними облямованими порами; клітини паренхіми з поодинокими кристаллами кальцію оксалату. Переглядають під мікроскопом, використовуючи суміш рівних об'ємів *глицерину Р* і *води Р*. У порошок виявляються численні прості, округлі крохмальні зерна від 5 мкм до 10 мкм у діаметрі.

**С. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).**

*Випробовуваний розчин.* До 1.0 г здрібноної на порошок сировини (180) (2.9.12) додають 15.0 мл *метанолу Р*, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують.

*Розчин порівняння.* 10 мг *резорцину Р* і 50 мг *ваніліну Р* розчиняють у 10 мл *метанолу Р*.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром *силікагелю F<sub>254</sub>*.

*Рухома фаза:* 96 % *спирт Р* - *метиленхлорид Р* - *толуол Р* (10:45:45).

*Об'єм проби, що наноситься:* 20 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення А:* в УФ-світлі за довжин хвиль 254 нм і 365 нм.

*Результати А:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину у середній частині можуть виявлятися й інші флуоресцюючі зони.

Верхня частина пластинки	
ванілін: зона, виявлювана за довжини хвилі 254 нм	
резорцин: зона, виявлювана за довжини хвилі 254 нм	зона інтенсивної синьої флуоресценції, виявлювана за довжини хвилі 365 нм
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

*Виявлення В:* пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р*, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і переглядають при денному світлі.

*Результати В:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння.

Верхня частина пластинки	
ванілін: сірувато-фіолетова зона	фіолетова зона (онокол)
резорцин: червона зона	
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12), сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 8.0 %.

**Екстрактивні речовини.** Не менше 15.0 %.

До 2.00 г здрібноної на порошок сировини (250) (2.9.12) додають суміш 8 г *води Р* і 12 г 96 % *спирту Р*, настоюють протягом 2 год, енергійно струшуючи, та фільтрують. 5 г одержаного фільтрату випарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год. Маса залишку має бути не менше 75 мг.

**ВОДА ВИСОКООЧИЩЕНА**

*Aqua valde purificata*

**WATER, HIGHLY PURIFIED**

**H<sub>2</sub>O**  
[7732-18-5]

**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 та деіонізацією. Необхідне належне утримування та технічне обслуговування системи очищення води.

Під час виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, 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 та густе живильне середовище S. Інкубацію проводять при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 5 діб.

Загальний органічний вуглець (2.2.44). Не більше 0.5 мг/л.

► **Питома електропровідність.** Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

## ПРИЛАД

*Вимірювальна комірка:*

- електроди із підходячого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: у межах 2 % від значення, визначеного для сертифікованого розчину порівняння з питоною електропровідністю менше 1500 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Кондуктометр:* роздільна здатність 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup> для найменшого значення робочого діапазону.

*Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):*

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Калібрування кондуктометра:* із використанням прецизійних резисторів або еквівалентних пристроїв, після від'єднання вимірювальної комірки, для всіх діапазонів вимірювання та калібрування вимірювальної комірки (із правильністю в межах 0.1 % від значення, установленого за допомогою офіційного стандарту).

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене з використанням каліброваної вимірювальної комірки, яку поміщають поряд із коміркою, що калібрують, у струмінь води.

## МЕТОДИКА

### Етап 1

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.
2. Використовуючи дані, наведені в Таблиці 1927.-1, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення вимірюваної температури. Відповідне значення питомої електропровідності є граничним для даної температури.
3. Якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 1927.-1, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності перевищує наведене в Таблиці 1927.-1, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 1927.-1

*Етап 1 — Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)*

Температура (°C)	Питома електропровідність (мкСм·см <sup>-1</sup> )
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

### Етап 2

4. Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підходящий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25±1) °C і, підтримуючи цю температуру, починають енергійно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря, не перевищуватимуть 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup> протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.

5. Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує 2.1 мкСм·см<sup>-1</sup>. Якщо значення питомої електропровідності більше 2.1 мкСм·см<sup>-1</sup>, продовжують випробування (етап 3).

### Етап 3

6. Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25±1) °C. У випробовуваний зразок додають свіжоприготований насичений розчин *калію хлориду Р* (0.3 мл у 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють рН (2.2.3) із точністю 0.1.
7. Використовуючи Таблицю 1927.-2, зі значення рН, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного рН, субстанція витримує випробування на питому електропровідність.

Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення рН виходить за межі 5.0-7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 1927.-2

*Етап 3 – Граничні значення питомої електропровідності для певних значень рН (для зразків, урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)*

рН	Питома електропровідність (мкСм·см <sup>-1</sup> )
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

**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). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

**Випробовуваний розчин.** До 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

**Розчин порівняння.** Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

**Холостий розчин.** Змішують 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 випарній 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**

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

**ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**

*Aqua ad iniectionabilia*

**WATER FOR INJECTIONS**

H<sub>2</sub>O  
[7732-18-5]

**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 та 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 межу, що попереджає, і 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 встановити більш жорсткі межі, що попереджають.

**Загальний органічний вуглець (2.2.44).** Не більше 0.5 мг/л.

▼ **Питома електропровідність.** Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

**ПРИЛАД**

*Вимірювальна комірка:*

- електроди із підходячого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: у межах 2 % від значення, визначеного для сертифікованого розчину порівняння з питомою електропровідністю менше 1500 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Кондуктометр:* роздільна здатність 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup> для найменшого значення робочого діапазону.

*Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):*

- із використанням одного або більше підхожих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Калібрування кондуктометра:* із використанням прецизійних резисторів або еквівалентних пристроїв після від'єднання вимірювальної комірки, для всіх діапазонів вимірювання та калібрування вимірювальної комірки (із правильністю в межах 0.1 % від значення, установленого за допомогою офіційного стандарту).

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене з використанням каліброваної вимірювальної комірки, яку поміщають поряд із коміркою, що калібрують, у струмінь води.

**МЕТОДИКА**

*Етап 1*

1. Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи тем-

пературу. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

2. Використовуючи дані, наведені в Таблиці 0169.-1, знаходять найближче значення температури, що не перевищує значення виміряної температури. Відповідне значення питомої електропровідності є граничним для даної температури.
3. Якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 0169.-1, випробовувана субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності перевищує наведене в Таблиці 0169.-1, продовжують випробування (етап 2).

Таблиця 0169.-1

*Етап 1 – Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури (для вимірювання питомої електропровідності без температурної компенсації)*

Температура (°С)	Питома електропровідність (мкСм·см <sup>-1</sup> )
0	0.6
5	0.8
10	0.9
15	1.0
20	1.1
25	1.3
30	1.4
35	1.5
40	1.7
45	1.8
50	1.9
55	2.1
60	2.2
65	2.4
70	2.5
75	2.7
80	2.7
85	2.7
90	2.7
95	2.9
100	3.1

*Етап 2*

4. Достатню кількість випробовуваної субстанції (100 мл або більше) переносять у підходящий контейнер і перемішують. Доводять температуру, якщо необхідно, до (25±1) °С і, підтримуючи цю температуру, починають ретельно струшувати випробовуваний зразок, періодично реєструючи питому електропровідність. Коли зміни у значенні питомої електропровідності, що зумовлені поглинанням вуглецю діоксиду повітря, не перевищуватимуть 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup> протягом 5 хв, записують значення питомої електропровідності.
5. Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо значення питомої електропровідності не перевищує 2.1 мкСм·см<sup>-1</sup>. Якщо значення питомої електропровідності більше 2.1 мкСм·см<sup>-1</sup>, продовжують випробування (етап 3).

Етап 3

6. Випробування проводять протягом близько 5 хв після визначення питомої електропровідності (крок 5, етап 2), підтримуючи температуру випробовуваного зразка (25±1) °С. У випробовуваний зразок додають свіжоприготований насичений розчин калію хлориду Р (0.3 мл в 100 мл випробовуваного зразка) і вимірюють рН (2.2.3) із точністю 0.1.
7. Використовуючи Таблицю 0169.-2, із значення рН, виміряного у кроці 6, визначають граничне значення питомої електропровідності. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, не перевищує вимог до питомої електропровідності для визначеного рН, субстанція витримує випробування на питому електропровідність. Якщо значення питомої електропровідності, визначене у кроці 4 етапу 2, перевищує це значення або значення рН виходить за межі 5.0-7.0, субстанція не витримує випробування на питому електропровідність.

Таблиця 0169.-2

Етап 3 – Значення питомої електропровідності для певних значень рН (для зразків урівноважених з оточуючими атмосферою та температурою)

рН	Питома електропровідність (мкСм·см <sup>-1</sup> )
5.0	4.7
5.1	4.1
5.2	3.6
5.3	3.3
5.4	3.0
5.5	2.8
5.6	2.6
5.7	2.5
5.8	2.4
5.9	2.4
6.0	2.4
6.1	2.4
6.2	2.5
6.3	2.4
6.4	2.3
6.5	2.2
6.6	2.1
6.7	2.6
6.8	3.1
6.9	3.8
7.0	4.6

Для 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

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

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 із випробовуванням 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). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

**Випробовуваний розчин.** До 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

**Розчин порівняння.** Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

**Холостий розчин.** Змішують 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 випарній 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.

Вода для ін'єкцій стерильна

Вода для ін'єкцій стерильна — вода для ін'єкцій «in bulk», розфасована у підходячі 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

**Кислотність або лужність.** До 20 мл субстанції додають 0.05 мл розчину фенолового червоного Р; якщо розчин забарвлюється у жовтий колір, забарвлення розчину має перейти у червоне при додаванні не більше 0.1 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду. Якщо розчин забар-

влюється у червоний колір, забарвлення розчину має перейти в жовте при додавання не більше 0.15 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Питома електропровідність.** Не більше  $25 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$  для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше; не більше  $5 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$  для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

▼ Вимірювання та калібрування проводять, як зазначено для води для ін'єкцій «in bulk», підтримуючи температуру випробовуваного зразка  $(25 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ . ▲

**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.

▼ Для субстанції в контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл проводять таке випробування: до 10 мл субстанції додають 1 мл кислоти азотної розведеної Р і 0.2 мл розчину срібла нітрату Р<sub>2</sub>; протягом не менше 15 хв не має бути видимих змін розчину. ▲

**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 випробовуванням 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.

**Сульфати.** До 10 мл субстанції додають 0.1 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і 0.1 мл розчину барію хлориду Р<sub>1</sub>; протягом не менше 1 год не має бути видимих змін розчину.

**Алюміній (2.4.17).** Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

**Випробовуваний розчин.** До 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

**Розчин порівняння.** Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 98 мл води дистильованої Р.

**Холостий розчин.** Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 Р і 100 мл води дистильованої Р.

**Амонію солі.** Не більше 0.00002 % (0.2 ppm). До 20 мл субстанції додають 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р; через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуванням розчином додаванням 1 мл розчину калію тетраїодомеркурату лужного Р до суміші 4 мл еталонного розчину амонію (1 ppm NH<sub>4</sub>) Р і 16 мл води, вільної від аміаку, Р.

**Кальцій і магній.** До 100 мл субстанції додають 2 мл аміачного буферного розчину рН 10.0 Р, 50 мг протравного чорного ІІ індикаторної суміші Р і 0.5 мл 0.01 М розчину натрію едетату; з'являється слабо-синє забарвлення.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). 200 мл субстанції упарюють у скляній випарній 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.

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку має бути: не більше 4 мг (0.004 %) для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше, не більше 3 мг (0.003 %) для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл.

**Механічні включення: невидимі частки (2.9.19).** Субстанція має витримувати випробування А або В 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  
[7732-18-5]

М.м. 18.02

Вода очищена — це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, що мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших розпоряджень і дозволів компетентного уповноваженого органу.



## Вода очищена «in bulk»

### ВИРОБНИЦТВО

Воду очищену «in bulk» одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом.

Під час виробництва та подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу межу, що попереджає, і 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.

▼ **Питома електропровідність.** Визначають питому електропровідність off-line або in-line як описано нижче.

### ПРИЛАД

*Вимірювальна комірка:*

- електроди із підходячого матеріалу, наприклад, із нержавіючої сталі;
- стала вимірювальної комірки: у межах 2 % від значення, визначеного для сертифікованого розчину порівняння з питою електропровідністю менше 1500 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Кондуктометр:* роздільна здатність 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup> для найменшого значення робочого діапазону.

*Калібрування системи (вимірювальної комірки та кондуктометра):*

- із використанням одного або більше підходящих сертифікованих стандартних розчинів;
- правильність: у межах 3 % від вимірюваної питомої електропровідності плюс 0.1 мкСм·см<sup>-1</sup>.

*Калібрування кондуктометра:* із використанням прецизійних резисторів або еквівалентних пристроїв, після від'єднання вимірювальної комірки, для всіх діапазонів вимірювання та калібрування вимірювальної комірки (із правильністю в межах 0.1 % від значення, установленого за допомогою офіційного стандарту).

Якщо in-line-вимірювальна комірка не може бути від'єднана від системи, калібрування системи може бути проведене з використанням каліброваної вимірювальної комірки, яку поміщають поряд із коміркою, що калібрують, у струмінь води.

### МЕТОДИКА

Вимірюють питому електропровідність без температурної компенсації, одночасно реєструючи температуру. Вимірювання із температурною компенсацією може проводитися після відповідної валідації.

Субстанція витримує випробування на питому електропровідність, якщо виміряна питома електропровідність не перевищує значення, наведене в Таблиці 0008.-1.

Таблиця 0008.-1  
Граничні значення питомої електропровідності для певних значень температури

Температура (°С)	Питома електропровідність (мкСм·см <sup>-1</sup> )
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5
50	7.1
60	8.1
70	9.1
75	9.7
80	9.7
90	9.7
100	10.2

Для значень температури, що не зазначені в Таблиці 0008.-1, розраховують граничне значення питомої електропровідності шляхом інтерполяції між найближчими попереднім і наступним значеннями, наведеними в таблиці. ▲

Воду очищену «in bulk» зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

### 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 випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за

забарвлення еталона, приготованого паралельно з випробовуванням розчином із використанням суміші 4.5 мл води, вільної від нітратів, *P* і 0.5 мл еталонного розчину нітрату (2 ppm  $\text{NO}_3$ ) *P*.

**Алюміній** (2.4.17). Не більше 0.000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу.

**Випробовуваний розчин.** До 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 100 мл води дистильованої *P*.

**Розчин порівняння.** Змішують 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppm *Al*) *P*, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 98 мл води дистильованої *P*.

**Холостий розчин.** Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 100 мл води дистильованої *P*.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.00001 % (0.1 ppm). 200 мл субстанції упарюють у скляній випарній 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

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## Вода очищена в контейнерах

Вода очищена в контейнерах — це вода очищена «in bulk», розфасована у підходжі контейнери, яка зберігається в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

## 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 та охолодженої у пробірці з боросилі-

катного скла, додають 0.05 мл розчину метилового червоного *P*; одержаний розчин не має забарвлюватися у червоний колір.

До 10 мл субстанції додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *PI*; 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 не менше 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 *PI*; протягом не менше 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 тетраїодомеркурау лужного *P*; через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробовуванням розчином додаванням 1 мл розчину калію тетраїодомеркурау лужного *P* до суміші 4 мл еталонного розчину амонію (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) *P* і 16 мл води, вільної від аміаку, *P*.

**Кальцій і магній.** До 100 мл субстанції додають 2 мл аміачного буферного розчину рН 10.0 *P*, 50 мг протравного чорного ІІ індикаторної суміші *P* і 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію едетату; з'являється чисте синє забарвлення.

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції упарюють насухо на водяній бані та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (0.001 %).

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12) має бути не більше  $10^2$  в 1 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи густе живильне середовище В.

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

## ВУГІЛЛЯ АКТИВОВАНЕ

## Carbo activatus

## CHARCOAL, ACTIVATED

Вугілля активоване одержують із рослинної сировини з використанням підходящого процесу карбонізації, що забезпечує високу адсорбційну активність субстанції.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Легкий порошок чорного кольору, вільний від сторонніх включень.

**Розчинність.** Практично не розчинний у всіх звичайних розчинниках.

## ІНДЕТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція, що нагріта до червоного жару, згоряє повільно без полум'я.

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо адсорбційної активності, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції поміщають у конічну колбу із притертою скляною пробкою і додають 50 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р*. Обережно кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год і фільтрують, фільтр промивають *кислотою хлористоводневою розведеною Р*. Фільтрат і промивну рідину поєднують і упарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок розчиняють в 0.1 М розчині *кислоти хлористоводневої* та доводять об'єм тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Кислотність або лужність.** До 2.0 г субстанції додають 40 мл *води Р* і кип'ятять протягом 5 хв. Одержаний розчин охолоджують, доводять до початкового об'єму *водою, вільною від вуглецю діоксиду, Р* і фільтрують. Перші 20 мл фільтрату відкидають. До 10 мл фільтрату додають 0.25 мл *розчину бромтимолового синього Р1* і 0.25 мл 0.02 М *розчину натрію гідроксиду*; з'являється синє забарвлення, що переходить у жовте при додаванні не більше 0.75 мл 0.02 М *розчину кислоти хлористоводневої*.

**Речовини, розчинні в кислоті.** До 1.0 г субстанції додають 25 мл *кислоти азотної розведеної Р* і кип'ятять протягом 5 хв, одержаний гарячий розчин фільтрують крізь скляний фільтр (10) (2.1.2), фільтр промивають 10 мл гарячої *води Р*. Фільтрат і промивну рідину поєднують, упарюють насухо на водяній бані. До одержаного залишку додають 1 мл *кислоти хлористоводневої Р* і знову упарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок сушать до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса залишку не має перевищувати 30 мг (3 %).

**Забарвлені речовини, розчинні в лузі.** До 0.25 г субстанції додають 10 мл *розчину натрію гідроксиду розведеного Р*, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат доводять *водою Р* до об'єму 10 мл. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон GY<sub>4</sub> (2.2.2, метод II).

**Речовини, розчинні в 96 % спирті.** До 2.0 г субстанції додають 50 мл 96 % *спирту Р*, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 хв, відразу фільтрують та охолоджують. Одержаний розчин доводять 96 % *спиртом Р* до об'єму 50 мл. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>6</sub> або BY<sub>6</sub> (2.2.2, метод II). 40 мл фільтрату упарюють насухо, одержаний залишок сушать до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса залишку не має перевищувати 8 мг (0.5 %).

**Флуоресціюючі речовини.** 10.0 г субстанції обробляють 100 мл *циклогексану Р1* в апараті пульсаційної екстракції протягом 2 год. Одержану рідину збирають і доводять *циклогексаном Р1* до об'єму 100 мл. Випробування проводять за довжини хвилі 365 нм. Флуоресценція одержаного розчину має бути не інтенсивнішою за флуоресценцію розчину 83 мкг *хініну Р* у 1000 мл 0.005 М *розчину кислоти сірчаної*.

**Сульфід.** 1.0 г субстанції поміщають у конічну колбу, додають 5 мл *кислоти хлористоводневої Р1* і 20 мл *води Р* і нагрівають до кипіння. Пара, що виділилася, не має забарвлювати *свинцево-ацетатний папір Р* у коричневий колір.

**Мідь.** Не більш 0.00250 % (25.0 ppm Cu). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробуваний розчин.** Розчин S.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями *еталонного розчину міді (0.1 % Cu) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 325.0 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим мідним катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Свинець.** Не більш 0.0010 % (10.0 ppm Pb). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробуваний розчин.** Розчин S.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями *еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої*.

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 може використовуватися довжина хвилі 217.0 нм.

**Цинк.** Не більш 0.00250 % (25.0 ppm Zn). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (2.2.23, метод Г).

*Випробуваний розчин.* Розчин S.

*Розчини порівняння.* Готують відповідними розведеннями еталонного розчину цинку (100 ppm Zn) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 214.0 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим цинковим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більш 15 %. 1.00 г субстанції сушать температурі 120 °С протягом 4 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 5.0 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Адсорбційна активність.** 0.300 г субстанції поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл із притертою скляною пробкою і додають 25.0 мл свіжоприготованого розчину 0.5 г феназону Р у 50 мл води Р. Енергійно струшують протягом 15 хв, фільтрують і відкидають перші 5 мл фільтрату. До 10.0 мл фільтрату додають 1.0 г калію бромиду Р, доводять кислотою хлористоводневою розведеною Р до об'єму 20 мл і повільно (1 крапля кожні 15 с) титрують 0.0167 М розчином калію бромату до зникнення червоного забарвлення, використовуючи як індикатор 0.1 мл розчину метилового червоного Р.

Паралельно проводять контрольний дослід із використанням 10.0 мл розчину феназону.

Кількість феназону, що адсорбується в 100 г субстанції, обчислюють за формулою:

$$\frac{2.353 \times (a - b)}{m},$$

де:

*a* — об'єм 0.0167 М розчину калію бромату, використаний на титрування в контрольному досліді, у мілілітрах;

*b* — об'єм 0.0167 М розчину калію бромату, використаний на титрування випробуваного розчину, у мілілітрах;

*m* — маса наважки субстанції, у грамах.

У 100 г вугілля активованого, у перерахунку на суху речовину, має адсорбуватися не менше 40 г феназону.

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^3$  (аеробних бактерій і грибів сумарно) у грамі. Визначення проводять методом висівання на чашки.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

N

**Речовини, розчинні у воді.** Не більше 1.0 %. 2.5 г субстанції поміщають у колбу місткістю 200 мл із притертою скляною пробкою, додають 50 мл води Р і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв. Вміст колби охолоджують, фільтрують крізь беззолний фільтр і доводять водою Р до об'єму 50 мл. 20 мл одержаного фільтрату упарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок сушать при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси.

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.2 %. 5 мл фільтрату, одержаного у випробуванні «Речовини, розчинні у воді» доводять водою Р до об'єму 100 мл. 10 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.02 %. 3.75 г субстанції поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 50 мл води дистильованої Р і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв. Вміст колби охолоджують, фільтрують крізь беззолний фільтр і доводять водою дистильованою Р до об'єму 50 мл. 10 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на сульфати.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.06 %. Розчин, одержаний у випробуванні «Сульфід», охолоджують, доводять водою Р до об'єму 20 мл, перемішують і фільтрують крізь беззолний фільтр. 0.8 мл одержаного фільтрату доводять водою Р до об'єму 25 мл. 10 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на залізо.

**Арсен** (2.4.2, метод А). Не більше 0.0001 %. 1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

## Г

## ГВОЗДИКА

## Caryophylli flos

## CLOVE

Цілі квіткові пуп'янки *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry (*Eugenia caryophyllus* (C. Spreng.) Bull. et Harr.), висушені до червонувато-коричневого кольору. Сировина містить не менше 150 мл/кг ефірної олії.

## ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має характерний ароматний запах.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Квітковий пуп'янок червонувато-коричневого кольору, складається із фрагмента квітконіжки чотиригранної форми, гіпантію від 10 мм до 12 мм завдовжки та від 2 мм до 3 мм у діаметрі, увінчаного чотирма лопатями чашолистків, що розходяться і оточують кулясту голівку діаметром від 4 мм до 6 мм. Двогнізда зав'язь містить численні насінні зачатки, розташовані у верхній частині гіпантію. Голівка куляста, куполоподібна, утворена чотирма пелюстками, що черепичасто перекриваються, містить численні зігнуті тичинки та короткий прямий стовпчик із дископодібним нектарником біля основи. При надавлюванні гіпантію нігтем виділяється ефірна олія.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок темно-коричневого кольору, має запах і смак цільної сировини. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгідрату Р*. У порошок виявляються: фрагменти гіпантію, представлені епідермою та паренхімою, що розташована нижче, із великими ефіроолійними вмістищами; поодинокі або розташовані невеликими групами короткі волокна із потовщеними здерев'янілими оболонками та нечисленними порами; численні фрагменти паренхіми із друзами кальцію оксалату; численні трикутні пилкові зерна близько 15 мкм у діаметрі із трьома порами по кутах. Крохмальні зерна відсутні.

**С.** Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель GF<sub>254</sub> Р*.

*Випробовуваний розчин.* 0.1 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) струшують із 2 мл *метиленхлориду Р* протягом 15 хв, фільтрують і фільтрат обережно випарюють насухо на водяній бані. Одержаний осад розчиняють у 2 мл *толуолу Р*.

*Розчин порівняння.* 20 мкл *евгенолу* розчиняють у 2 мл *толуолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластини смугами 20 мм × 3 мм наносять 10 мкл розчину порівняння та 20 мкл випробовуваного розчину. Пластинку поміщують у ненасичену камеру, використовуючи як рухому фазу *толуол Р*. Коли фронт розчинника пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, витримують протягом 5 хв і хроматографують повторно в тих самих умовах. Пластинку сушать на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і визначають зони поглинання.

У середній частині хроматограми випробовуваного розчину має виявлятися зона поглинання (евгенол), розташована на рівні зони поглинання на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину може бути наявна й слабка зона поглинання (ацетилевгенол), розташована нижче зони евгенолу.

Пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р*, використовуючи 10 мл розчину на пластинку площею 200 мм<sup>2</sup> і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння мають виявлятися зони насиченого коричнювато-фіолетового кольору (евгенол). На хроматограмі випробовуваного розчину, за наявності, зона ацетилевгенолу набуває світло-фіолетово-синього кольору. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися й інші забарвлені зони: зона світло-червоного кольору у нижній частині хроматограми та зона червонувато-фіолетового кольору (каріофіден) у верхній частині хроматограми.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 6 % квітконіжок, черешків і плодів, не більше 2 % пошкоджених гвоздик; не більше 0.5 % інших сторонніх домішок.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 7.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять визначення (2.8.12), використовуючи колбу місткістю 250 мл, 100 мл *води Р* як дистиляційну рідину та 0.50 мл *ксилолу Р* у градуйованій трубці. 5.0 г сировини розтирають із 5.0 г *діатоміту Р* до дрібного, гомогенного порошку та відразу проводять визначення, використовуючи 4.0 г суміші. Переганяють зі швидкістю від 2.5 мл/хв до 3.5 мл/хв протягом 2 год.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

# ГВОЗДИЧНА ОЛІЯ

## *Caryophylli floris aetheroleum*

### CLOVE OIL

Ефірна олія, одержана з висушених квіткових пуп'янків *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry (*Eugenia caryophyllus* C. Spreng. Bull. et Harr.) методом перегонки з водяною парою.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина жовтого кольору, що під впливом повітря стає коричневою.

**Розчинність.** Змішується з *метиленхлоридом Р*, *толуолом Р* і жирними оліями.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В.

*Друга ідентифікація:* А.

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю F<sub>254</sub> Р*.

*Випробовуваний розчин.* 20 мкл субстанції розчиняють у 2.0 мл *толуолу Р*.

*Розчин порівняння.* 15 мкл *евгенолу Р* і 15 мкл *ацетилевгенолу Р* розчиняють у 2.0 мл *толуолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 20 мкл випробовуваного розчину та 15 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у ненасичену камеру і хроматографують, використовуючи як рухому фазу *толуол Р*. Коли фронт розчинника пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із каме-

ри, витримують протягом 5 хв і повторюють хроматографування у тих самих умовах. Потім пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм і відмічають зони поглинання.

На хроматограмі випробовуваного розчину у середній частині має виявлятися зона поглинання (евгенол) на рівні зони поглинання на хроматограмі розчину порівняння; безпосередньо нижче зони поглинання евгенолу має виявлятися зона слабого поглинання (ацетилевгенол) на рівні зони ацетилевгенолу на хроматограмі розчину порівняння.

Пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р* і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв.

На хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння мають виявлятися зони евгенолу інтенсивного коричнювато-фіолетового кольору; на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися зона ацетилевгенолу слабо-фіолетово-блакитного кольору.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися інші забарвлені зони, переважно зона слабо-червоного кольору у нижній частині та зона червоно-фіолетового кольору ( $\beta$ -каріофілен) у верхній частині.

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль. Часи утримування трьох основних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із часами утримування трьох основних піків на хроматограмі розчину порівняння.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 1.030 до 1.063.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.528 до 1.537.

**Кут оптичного обертання** (2.2.7). Від 0° до -2°.

**Жирні олії й осмолювані ефірні олії** (2.8.7). Субстанція має витримувати випробування на жирні олії й осмолювані ефірні олії.

**Розчинність у спирті** (2.8.10). 1.0 мл субстанції має розчинятися у 2.0 мл або більше *спирту (70 % об/об) Р*.

**Хроматографічний профіль.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* 0.2 г субстанції розчиняють у 10 г *гексану Р*.

*Розчин порівняння.* 7 мг  $\beta$ -каріофілену *Р*, 80 мг *евгенолу Р* і 4 мг *ацетилевгенолу Р* розчиняють у 10 г *гексану Р*.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі із полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

## ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТ

## Gentamicini sulfas

- колонка кварцова капілярна розміром 60 м × 0.25 мм, покрита шаром *макрогелу 20000 P*,
- газ-носіє: *гелій для хроматографії P*,
- лінійна швидкість газу-носія 1.5 мл/хв,
- поділ потоку 1:100.

Витримують температуру колонки 60 °С протягом 8 хв, потім підвищують температуру зі швидкістю 3 °С/хв до 180 °С, температуру 180 °С витримують протягом 5 хв. Температура блока вводу проб і детектора 270 °С.

Хроматографують близько 1.0 мкл розчину порівняння. Порядок виходу піків має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо число теоретичних тарілок, розраховане для піка β-каріофілену при температурі 110 °С становить не менше 30000; коефіцієнт розділення піків евгенолу та ацетилевгенолу становить не менше 1.5.

Хроматографують 1.0 мкл випробовуваної субстанції. Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину. Не враховують пік розчинника.

Вміст кожного із трьох компонентів, у відсотках, визначають методом внутрішньої нормалізації.

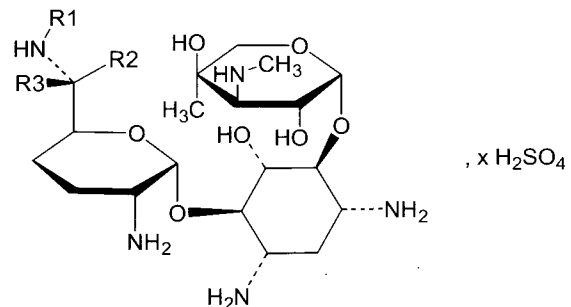
*Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- β-каріофілен: від 5.0 % до 14.0 %,
- евгенол: від 75.0 % до 88.0 %,
- ацетилевгенол: від 4.0 % до 15.0 %.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від нагрівання місці.

## GENTAMICIN SULPHATE



Гентаміцин	Мол. формула	R1	R2	R3
C1	C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
C1a	C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	H	H	H
C2	C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
C2a	C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
C2b	C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H

Суміш сульфатів антибіотиків, продукованих *Micromonospora purpurea*, основними компонентами яких є гентаміцини C1, C1a, C2, C2a та C2b.

*Вміст:* не менше 590 МО/мг, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* С, D.

*Друга ідентифікація:* А, В, D.

**А.** Близько 10 мг субстанції розчиняють в 1 мл води *P* і додають 5 мл розчину 400 г/л кислоти сірчаної *P*. Нагрівають на водяній бані протягом 100 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 25 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 240 нм до 330 нм не повинен мати жодного максимуму.

**В.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 25 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

*Розчин порівняння.* ▽ Вміст віали ▲ ФСЗ гентаміцину сульфату розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

▼ *Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р. ▲

*Рухома фаза:* нижній шар суміші рівних об'ємів розчину аміаку концентрованого Р, метанолу Р, метиленхлориду Р.

*Проби, що наносяться:* 10 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (50 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* ▽ 2/3 довжини пластинки. ▲

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* обприскують розчином нінгідрину Р1 і нагрівають при температурі 110 °С протягом 5 хв.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися три основні плями на рівні трьох основних плям на хроматограмі розчину порівняння, що відповідають їм за розміром і забарвленням.

С. Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні «Компонентний склад».

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися 5 основних піків, що мають ті самі часи утримування, що і 5 основних піків на хроматограмі розчину порівняння (а).

Д. Субстанція дає реакцію (а) на сульфати (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.8 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 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за сталон б шкали найбільш підходящого кольору.

**pH (2.2.3).** Від 3.5 до 5.5. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +107° до +121°, у перерахунку на безводну речовину.

2.5 г субстанції розчиняють у воді Р та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

▼ **Компонентний склад.** Рідинна хроматографія (2.2.29): використовують метод внутрішньої нормалізації; до розрахунку беруть тільки піки, що відповідають гентаміцинам С1, С1а, С2, С2а, С2b; для ідентифікації піків використовують хроматограму ФСЗ гентаміцину сульфату.

*Випробовуваний розчин.* 50 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* Вміст віали ФСЗ гентаміцину сульфату розчиняють у рухомій фазі та доводять тією самою рухомою фазою до одержання розчину 0.5 мг/мл.

*Розчин порівняння (b).* 5.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм,

— *нерухома фаза:* сополімер стирол-дивінілбензолу Р (8 мкм) із розміром пор 100 нм,

— *температура:* 55 °С.

*Рухома фаза:* суміш: вода, вільна від вуглецю діоксиду, Р, що містить 60 г/л натрію сульфату безводного Р, 1.75 г/л натрію октансульфонату Р, 8 мл/л тетрагідрофурану Р, 50 мл/л 0.2 М розчину калію дигідрофосфату, рН якого попередньо доводять до 3.0 кислотою фосфорною розведеною Р та дегазують.

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Пост-колонковий розчин:* розчин натрію гідроксиду, вільний від карбонату, Р, розведений 1:25, попередньо дегазований, що подається без пульсації у струмінь рухомої фази після колонки із використанням полімерної спіралі місткістю 375 мкл.

*Швидкість подавання розчину:* 0.3 мл/хв.

*Детектор:* пульсуючий амперометричний детектор або аналогічний із золотим індикаторним електродом, хлорсрібним електродом порівняння та допоміжним електродом із нержавіючої сталі, що розташований у тилі комірки; витримують потенціал + 0.05 V детектора, + 0.75 V електрода окиснення, - 0.15 V електрода відновлення із пульсацією, що визначена для даного детектора.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* у 1.2 рази більше часу утримування гентаміцину С1.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (а):

— відношення  $H_p$  до  $H_v$  має становити не менше 2.0, де  $H_p$  — висота піка гентаміцину С2а над базовою лінією,  $H_v$  — висота над базовою лінією самої нижньої точки хроматограми між піком гентаміцину С2а і піком гентаміцину С2.

*Нормування:*

— *гентаміцин С1:* від 20.0 % до 40.0 %,

— *гентаміцин С1а:* від 10.0 % до 30.0 %,

— *сума гентаміцинів С2, С2а, С2b:* від 40.0 % до 60.0 %,

— *не враховують:* піки, площа яких відповідає площі піка гентаміцину С1 на хроматограмі розчину порівняння (b).

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29), як зазначено у випробуванні «Компонентний склад».



**Нормування:** (для супровідних домішок, що елюються перед гентаміцином С1а):

- будь-яка домішка: не більше 3.0 %,
- сума домішок: не більше 10.0 %.

**Метанол** (2.4.24, система В). Не більше 1.0 %.

**Сульфати.** Від 32.0 % до 35.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

0.250 г субстанції розчиняють у 100 мл води дистильованої Р і доводять рН розчину до 11 розчином аміаку концентрованим Р. До одержаного розчину додають 10.0 мл 0.1 М розчину барію хлориду, близько 0.5 мг фталейнового пурпурового Р і титрують 0.1 М розчином натрію едтату, додаючи 50 мл 96 % спирту Р, 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 SO<sub>4</sub>.

**Вода** (2.5.12). Не більше 15.0 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 0.50 г субстанції.

**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). Менше 0.71 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).

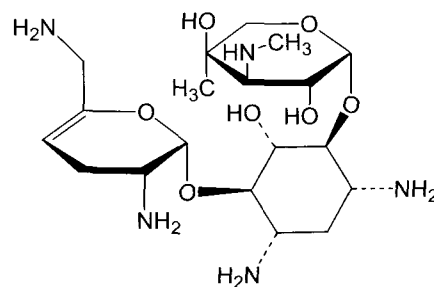
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному, повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

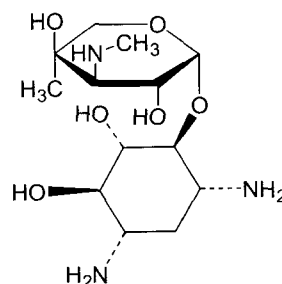
## ДОМІШКИ

**Специфіковані домішки:** А, В, С.

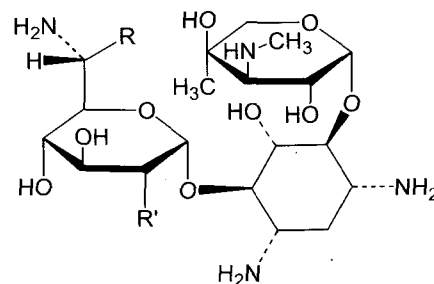
**Інші домішки, що виявляються** (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією Субстанції для фармацевтичного застосування. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): Д, Е.



А. 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламіно)-β-Л-арабінопіранозил]-6-О-(2,6-діаміно-2,3,4,6-тетрадеокси-α-Д-гліцери-гекс-4-єнопіранозил)-Л-стрептамін (сісоміцин),

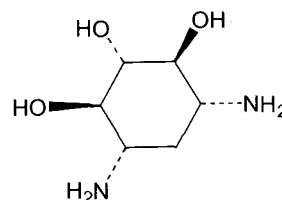


В. 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламіно)-β-Л-арабінопіранозил]-Л-стрептамін (гарамін),



С. R = CH<sub>3</sub>, R' = OH : 4-О-(6-аміно-6,7-дидеокси-Д-гліцери-α-Д-глюко-гептопіранозил)-2-деокси-6-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламіно)-β-Л-арабінопіранозил]-Д-стрептамін (гентаміцин В<sub>1</sub>),

Д. R = H, R' = NH<sub>2</sub> : 2-деокси-4-О-[3-деокси-4-С-метил-3-(метиламіно)-β-Л-арабінопіранозил]-6-О-(2,6-діаміно-2,6-дидеокси-α-Д-глюко-гексопіранозил)-Л-стрептамін,



Е. 2-деоксистрептамін.

N

■

1 МО відповідає 1 мкг гентаміцину.

■

**Депресорні речовини (2.6.11).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, вона має витримувати випробування на депресорні речовини.

## ГЕПАРИН НАТРІЮ

### Heparinum natricum

#### HEPARIN SODIUM

Гепарин натрію — препарат, що містить натрієву сіль сульфатованого глюкозаміноглікану, яка наявна у тканинах ссавців. При повному гідролізі субстанція вивільнює D-глюкозамін, кислоту D-глюкуронову, кислоту L-ідуонову, кислоту оцтову та кислоту сірчану. Субстанція має характерну здатність затримувати згортання свіжозібраної крові.

Активність гепарину натрію, призначеного для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, має бути не менше 150 МО/мг, у перерахунку на суху речовину. Активність гепарину натрію, не призначеного для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, має бути не менше 120 МО/мг, у перерахунку на суху речовину.

#### ВИРОБНИЦТВО

Субстанцію одержують із легенів великої рогатої худоби або зі слизової оболонки кишечника великої рогатої худоби, свиней або овець.

Спосіб виробництва субстанції має виключити або звести до мінімуму вміст речовин, що знижують кров'яний тиск.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має затримувати згортання рекальцифікованої із використанням цитрату плазми овець, як зазначено в розділі «Кількісне визначення».

**B.** 0.40 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Питоме оптичне обертання (2.2.7) має бути не менше +35°.

**C.** Визначення проводять методом зонального електрофорезу (2.2.31), використовуючи як носій агарозу для електрофорезу P. Для імпрегнування агарози та як електролітний розчин використовують суміш 50 мл кислоти оцтової льодяної P та 800 мл води P, рН якої доводять до 3 додаванням літію гідроксиду P і доведенням об'єму розчину водою P до 1000.0 мл.

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** БСП гепарину натрію розводять рівним об'ємом води P.

На смужку наносять окремо від 2 мкл до 3 мкл випробовуваного розчину та від 2 мкл до 3 мкл розчину порівняння.

Подають електричний струм напругою від 1 мА до 2 мА на 1 см ширини смужки при різності потенціалів 300 V протягом 10 хв. Забарвлюють смужки розчином 1 г/л толуїдинового синього P, надлишок якого видаляють промиванням.

Відношення електрофоретичної рухливості основної смуги (смуг) на електрофореграмі випробовуваного розчину до електрофоретичної рухливості смуги на електрофореграмі розчину порівняння має бути від 0.9 до 1.1.

**D.** Залишок, одержаний у випробуванні «Сульфатна зола», як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», має давати реакцію (а) на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** Кількість субстанції, еквівалентну 50000 МО, 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).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон 5 шкали найбільш підходящого кольору.

**pH (2.2.3).** Від 5.5 до 8.0. 0.1 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Білкові та нуклеотидні домішки.** 40 мг субстанції розчиняють у 10 мл води P. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 260 нм, не має перевищувати 0.20; оптична густина, виміряна за довжини хвилі 280 нм, не має перевищувати 0.15.

**Азот.** Не більше 2.5 %, у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять із 0.100 г субстанції методом

визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою (2.5.9).

**Натрій.** Від 9.5 % до 12.5 % (Na), у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 50 мг субстанції розчиняють у 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої, що містить 1.27 мг цезію хлориду Р в 1 мл і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Розчини порівняння із вмістом 25 ppm, 50 ppm і 75 ppm Na, готують відповідними розведеннями еталонного розчину натрію (200 ppm Na) Р 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої, що містить 1.27 мг цезію хлориду Р в 1 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 330.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із порожистим натрієвим катодом і полум'я підхожого складу (наприклад, 11 л повітря і 2 л ацетилену протягом 1 хв).

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0.003 % (30 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 1.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 8.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 60 °С над фосфору(V) оксидом Р і тиску не більше 670 Па протягом 3 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Від 30 % до 43 %. Визначення проводять із 0.20 г субстанції, у перерахунку на суху речовину.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.01 МО/МО гепарину, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять як зазначено у статті (2.7.5).

Визначувана активність має бути не менше 90 % і не більше 111 % від заявленої активності. Довірчий інтервал похибки визначуваної активності ( $P = 0.95$ ) має бути не менше 80 % і не більше 125 % від заявленої активності.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному, повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- кількість МО/мг;
- назву та кількість доданої субстанції.

# ГЕПАРИНИ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ

## Heparina massae molecularis minoris

### HEPARINS, LOW-MOLECULAR-MASS

Солі сульфатованих глюкозаміноглюканів із середньою (за масою) відносною молекулярною масою менше 8000, не менше 60 % загальної маси яких мають відносно молекулярну масу менше 8000. Низькомолекулярні гепарини мають різну хімічну структуру на кінцях полісахаридних ланцюгів, що відновлюють, та що не відновлюють.

Активність не менше 70 МО активності анти-фактора Ха у міліграмі, у перерахунку на суху речовину. Відношення активності анти-фактора Ха до активності анти-фактора IIa, визначене, як зазначено в розділі «Кількісне визначення», становить не менше 1.5.

## ВИРОБНИЦТВО

Низькомолекулярні гепарини одержують шляхом фракціонування або деполімерізації гепарину природного походження, що відповідає вимогам монографії *Гепарин натрію* або монографії *Гепарин кальцію*, що придатні для парентерального застосування, якщо не зазначено інше. Для кожного типу низькомолекулярного гепарину відтворюваність якості серій забезпечують доведенням, наприклад, того, що середня (за масою) відносна молекулярна маса та масова частка гепаринів із відносною молекулярною масою менше 8000 становить не менше 75 % і не більше 125 % середнього значення, наведеного у відповідній специфікації. Такі самі межі застосовують для відношення активності анти-фактора Ха до активності анти-фактора IIa.

**Нуклеотидні та білкові домішки у вихідній сировині.** 40 мг вихідної сировини перед фракціонуванням розчиняють у 10 мл води Р. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжин хвиль 260 нм і 280 нм, має бути не більше 0.20 і 0.15, відповідно.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (2.2.33).

*Підготування зразка.* 0.200 г субстанції розчиняють у суміші 0.2 мл *дейтерію оксиду Р* і 0.8 мл *води Р*.

*Зразок порівняння.* 0.200 г підшого стандартного зразка відповідного низькомолекулярного гепарину розчиняють у суміші 0.2 мл *дейтерію оксиду Р* і 0.8 мл *води Р*.

*Умови випробування:* використовують імпульсний спектрометр із Фур'є-перетворювачем, що працює за частоти 75 МГц для <sup>13</sup>С. Спектр записують при температурі 40 °С, використовуючи комірки діаметром 5 мм та *дейтерований метанол Р* як внутрішній стандарт при δ 50.0 (м.ч.) ppm.

*Результати:* одержаний спектр має відповідати спектру підшого стандартного зразка відповідного низькомолекулярного гепарину.

**В.** Відношення активності анти-фактора Ха до активності анти-фактора Па, визначене, як зазначено в розділі «Кількісне визначення», становить не менше 1.5.

**С.** Ексклюзивна хроматографія (2.2.30).

*Випробовуваний розчин.* 20 мг субстанції розчиняють у 2 мл рухомої фази.

*Розчин порівняння.* 20 мг *ФСЗ гепарину низькомолекулярного для калібрування* розчиняють у 2 мл рухомої фази.

*Колонка:*

- *розмір:* 0.30 м × 7.5 мм;
- *нерухома фаза:* підхожий пористий силікагель із розміром частинок 5 мкм, із діапазоном фракціонування для білків близько від 15000 до 100000;
- *число теоретичних тарілок:* не менше 20000 на метр.

*Рухома фаза:* розчин 28.4 г/л *натрію сульфату безводного Р*, рН якого доводять до 5.0 *кислотою сірчаною розведеною Р*.

*Швидкість рухомої фази:* 0.5 мл/хв.

*Детектор:* диференціальний рефрактометричний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 25 мкл.

*Калібрування.* Використовують диференціальний рефрактометричний детектор (RI), з'єднаний із УФ-спектрофотометричним детектором (UV). Вимірювання проводять за довжини хвилі 234 нм. UV-детектор приєднаний до виходу із колонки, RI-детектор приєднаний до виходу із UV-детектора.

Якщо необхідно, точно вимірюють час затримки між 2 детекторами, так щоб хроматограми, одержані з їх допомогою, були співставлені правильно.

Фактор нормалізації, що використовують для розрахунку відносної молекулярної маси із відношення RI/UV, обчислюють таким чином: розраховують загальну площу піків UV<sub>234</sub>-хроматограми (SUV<sub>234</sub>) і RI-хроматограми (SRI) шляхом чисельного інтегрування в досліджуваному діапазоні (тобто, виключають піки

солі та розчинника у кінці хроматограми). Відношення *r* обчислюють за формулою:

$$\frac{\sum RI}{\sum UV_{234}}$$

Фактор *f* обчислюють за формулою:

$$\frac{M_{na}}{r},$$

де:

*M<sub>na</sub>* — середня (за масою) відносна молекулярна маса *ФСЗ гепарину низькомолекулярного для калібрування*, зазначена у супровідній документації.

Після того, як UV<sub>234</sub> і RI відклики вирівняні, відносну молекулярну масу (*M*) у будь-якій точці обчислюють за формулою:

$$f \frac{RI}{UV_{234}}$$

Кінцева таблиця часів утримування та відносних молекулярних мас може бути використана для калібрування хроматографічної системи шляхом підбору підхожої математичної залежності до експериментальних даних. Рекомендується використовувати поліном 3 ступеня. *Слід зазначити, що екстраполяція одержаної калібрувальної залежності на більш високі значення молекулярної маси не є коректною.*

Хроматографують 25 мкл випробовуваного розчину протягом часу, необхідного для повного виходу піків зразка та розчинника.

Середню (за масою) відносну молекулярну масу обчислюють за формулою:

$$\frac{\sum (RI_i M_i)}{\sum RI_i},$$

де:

- RI<sub>i</sub>* — маса субстанції, що єлююється у фракції *i*;
- M<sub>i</sub>* — відносна молекулярна маса, що відповідає фракції *i*.

Будь-який низькомолекулярний гепарин, описаний в окремій статті, має відповідати вимогам ідентифікації С, зазначеним у відповідній монографії.

Якщо окрема стаття на низькомолекулярний гепарин відсутня, середня (за масою) відносна молекулярна маса має становити не більше 8000 і не менше 60 % загальної маси повинно мати відносну молекулярну масу менше 8000. Крім того, параметри молекулярної маси (середня (за масою) відносна молекулярна маса та масова частка ланцюгів, для яких встановлено межі) мають відповідати відповідним показникам препарату порівняння виробника.

**Д.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій або реакції на кальцій (у залежності від вихідної сировини) (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**pH (2.2.3).** Від 5.5 до 8.0. 0.1 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Азот (2.5.9).** Від 1.5 % до 2.5 %, у перерахунку на суху речовину.

**Кальцій (2.5.11).** Від 9.5 % до 11.5 %, у перерахунку на суху речовину, якщо субстанція одержана із гепарину, що відповідає вимогам монографії *Гепарин кальцію*. Випробування проводять із 0.200 г субстанції.

**Натрій.** Від 9.5 % до 12.5 %, у перерахунку на суху речовину, якщо субстанція одержана із гепарину, що відповідає вимогам монографії *Гепарин натрію*.

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод *I*).

*Випробовуваний розчин.* 50 мг субстанції розчиняють у 0.1 *M* розчині кислоти хлористоводневої, що містить 1.27 мг цезію хлориду *P* в 1 мл і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчини порівняння.* Розчини порівняння із вмістом 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm *Na* готують відповідними розведеннями еталонного розчину натрію (200 ppm *Na*) *P* 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої, що містить 1.27 мг цезію хлориду в 1 мл.

*Джерело випромінювання:* лампа із порожистим натрієвим катодом.

*Довжина хвилі:* 330.3 нм.

*Спосіб атомізації:* полум'я підхожого складу (наприклад, 11 л повітря і 2 л ацетилену протягом 1 хв).

**Молярне відношення сульфат-іонів до карбоксилат-іонів (2.2.38).** Не менше 1.8.

Зразки гепарину, використовувані у даному титруванні, мають бути вільними від здатних до іонізації домішок, зокрема солей.

Зважують 0.100 г субстанції із необхідними застереженнями, що пов'язані із гігроскопічністю субстанції, поміщають у близько 20 мл двічі дистильованої у скляному пристрої води *P* і охолоджують до температури 4 °С. 2.0 мл одержаного розчину вводять у передколону (розміром близько 10 см × 1 см), заповнену підхожою катіонообмінною смолою *P*. Промивають колонку двічі дистильованою у скляному пристрої водою *P*, промивні води збирають у посудину для титрування до одержання кінцевого об'єму рідини близько 10–15 мл (посудина для титрування має бути достатньо великою, щоб вміщати електроди кондуктометра, невелику мішалку у вигляді стрижня та тонку гнучку трубку, приєднану до виходу із бюретки місткістю 2 мл). Одержану рідину перемішують за допомогою магнітної мішалки.

Коли показання кондуктометра стають сталими, записують їх і одержаний розчин титрують 0.05 *M* розчином натрію гідроксиду, додаючи порції близько

50 мкл. Відмічають рівень у бюретці та показання кондуктометра через кілька секунд після кожного додавання до досягнення кінцевої точки титрування.

Для кожного вимірювання обчислюють кількість міліеквівалентів доданого натрію гідроксиду із об'єму та відомої концентрації розчину натрію гідроксиду. Будується графік залежності електропровідності (вісь *y*) від міліеквівалентів натрію гідроксиду (вісь *x*). Графік повинен мати 3 майже лінійні ділянки: початкову — із крутим нисхідним нахилом, середню — із незначним підвищенням, кінцеву — із крутим підвищенням. Через кожну ділянку графіка проводять прямі лінії, що найбільше відповідають експериментальним точкам. У точках перетину 1<sup>ої</sup> та 2<sup>ої</sup> ліній, 2<sup>ої</sup> та 3<sup>ої</sup> ліній будують перпендикуляри до осі *x* для визначення точки, що відповідає кількості міліеквівалентів натрію гідроксиду. Точка перетину 1<sup>ої</sup> та 2<sup>ої</sup> ліній показує кількість міліеквівалентів натрію гідроксиду, що витрачена на титрування сульфатних груп. Точка перетину 2<sup>ої</sup> та 3<sup>ої</sup> ліній показує кількість міліеквівалентів, що витрачена на титрування сульфатних і карбоксильних груп разом. Різниця між цими значеннями є кількість міліеквівалентів, що витрачена на титрування карбоксильних груп.

**Важкі метали (2.4.8, метод *C*).** Не більше 0.003 % (30 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 1.5 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 60 °С над фосфору(V) оксидом *P* і тиску не більше 0.67 кПа протягом 3 год.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.01 МО/МО анти-Ха активності, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів. Для виконання валідаційних критеріїв може бути необхідним додавання двовалентних катіонів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Антикоагулянтну активність низькомолекулярних гепаринів визначають *in vitro* за допомогою 2 методик кількісного визначення, за якими визначається здатність гепаринів активувати пригнічення фактора Ха (кількісне визначення анти-Ха) і тромбіну, фактора IIa (кількісне визначення анти-IIa) за участю анти-тромбіну III.

Міжнародні одиниці анти-Ха активності та анти-IIa активності відповідають активності певної кількості Міжнародного стандарту низькомолекулярного гепарину.

Як стандартний препарат використовують БСП гепарину низькомолекулярного для кількісного визначення, калібрований у Міжнародних одиницях шляхом по-

рівняння із Міжнародним стандартним зразком із використанням двох методик кількісного визначення, що наведені нижче.

### АКТИВНІСТЬ АНТИ-ФАКТОРА Ха

#### Розчини стандартного препарату та випробовувані розчини

Готують 4 окремих серії 4 розведеннями субстанції та стандартного препарату у *трис(гідроксиметил)амінометан-натрію хлорид буферному розчині рН 7.4 Р*, їх концентрація має бути від 0.025 МО до 0.2 МО активності анти-фактора Ха у мілілітрі. Вибрані розведення мають давати лінійну залежність на графіку залежності оптичної густини від  $\log$  концентрації.

#### Методика

Маркують 16 пробірок:  $T_1, T_2, T_3, T_4$  для розведень субстанції та  $S_1, S_2, S_3, S_4$  для розведень стандартного препарату у двох повторюваностях. До кожної пробірки додають 50 мкл розчину антитромбіну III P1 і 50 мкл відповідного розведення субстанції або стандартного препарату. Після кожного додавання перемішують, не допускаючи утворення бульбашок. Обробляють пробірки у такому порядку:  $S_1, S_2, S_3, S_4, T_1, T_2, T_3, T_4, T_1, T_2, T_3, T_4, S_1, S_2, S_3, S_4$ , витримують пробірки при температурі 37 °С (водяна баня або нагрівальний прилад) протягом 1 хв, додають у кожну пробірку 100 мкл розчину фактора Ха бичачого Р, інкубують протягом точно 1 хв і додають 250 мкл хромогенного субстрату P1. Реакцію припиняють через точно 4 хв, додаючи 375 мкл кислоти оцтової Р. Одержані суміші переносять у напівмікрокувети та вимірюють оптичну густину (2.2.25) за довжини хвилі 405 нм. У тих самих умовах проводять контрольний дослід із визначення амідолітичної активності на початку та наприкінці випробування, використовуючи замість розчину стандартного препарату та випробовуваного розчину *трис(гідроксиметил)амінометан-натрію хлорид буферний розчин рН 7.4 Р*; 2 одержаних значення не мають значно відрізнитися. Розраховують лінійну залежність оптичної густини від  $\log$  концентрації розчину субстанції та розчину стандартного препарату й обчислюють активність субстанції в МО активності анти-фактора Ха у мілілітрі, використовуючи звичайні статистичні методи з використанням моделі паралельних ліній.

### АКТИВНІСТЬ АНТИ-ФАКТОРА Ха

#### Розчини стандартного препарату та випробовувані розчини

Готують 4 окремих серії 4 розведеннями субстанції та стандартного препарату у *трис(гідроксиметил)амінометан-натрію хлорид буферному розчині рН 7.4 Р*, їх концентрація має бути від 0.015 МО до 0.075 МО актив-

ності анти-фактора Ха у мілілітрі. Вибрані розведення мають давати лінійну залежність на графіку залежності оптичної густини від  $\log$  концентрації.

#### Методика

Маркують 16 пробірок:  $T_1, T_2, T_3, T_4$  для розведень субстанції та  $S_1, S_2, S_3, S_4$  для розведень стандартного препарату у двох повторюваностях. До кожної пробірки додають 50 мкл розчину антитромбіну III P2 і 50 мкл підходящого розведення субстанції або стандартного препарату. Після кожного додавання перемішують, не допускаючи утворення бульбашок. Обробляють пробірки у такому порядку:  $S_1, S_2, S_3, S_4, T_1, T_2, T_3, T_4, T_1, T_2, T_3, T_4, S_1, S_2, S_3, S_4$ , витримують пробірки при температурі 37 °С (водяна баня або нагрівальний прилад) протягом 1 хв, додають у кожну пробірку 100 мкл розчину тромбіну людського Р, інкубують протягом точно 1 хв і додають 250 мкл хромогенного субстрату P2. Реакцію припиняють через точно 4 хв, додаючи 375 мкл кислоти оцтової Р. Одержані суміші переносять у напівмікрокувети та вимірюють оптичну густину (2.2.25) за довжини хвилі 405 нм. У таких самих умовах проводять контрольний дослід із визначення амідолітичної активності на початку та наприкінці випробування, використовуючи замість розчину стандартного препарату та випробовуваного розчину *трис(гідроксиметил)амінометан-натрію хлорид буферний розчин рН 7.4 Р*; 2 одержаних значення не мають значно відрізнитися. Розраховують лінійну залежність оптичної густини від  $\log$  концентрації розчину субстанції та розчину стандартного препарату й обчислюють активність субстанції в МО активності анти-фактора Ха у мілілітрі, використовуючи звичайні статистичні методи із використанням моделі паралельних ліній.

#### МАРКУВАННЯ

Зазначають:

- кількість МО активності анти-фактора Ха у міліграмі;
- кількість МО активності анти-фактора Ха у міліграмі;
- середню (за масою) відносну молекулярну масу та відсотковий вміст молекул з певним інтервалом молекулярних мас.

якщо необхідно:

- субстанція є натрієвою сіллю;
- субстанція є кальцієвою сіллю.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері із контролем першого розкриття. Якщо субстанція стерильна та вільна від бактеріальних ендотоксинів, її зберігають у стерильному й апірогенному контейнері.

## ГІБІСКУС

## Hibisci sabdariffae flos

## ROSELLE

Цілі або різані, висушені чашечки та підчаші *Hibiscus sabdariffa* L., зібрані у період плодоносіння.

**Вміст:** не менше 13.5 % кислот, у перерахунку на кислоту лимонну (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>; М.м. 192.1) і суху сировину.

## ВЛАСТИВОСТІ

Сировина кисла на смак.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Чашечка у нижній половині зрослолиста та має форму глечика, у верхній половині розділена на 5 довгих, загострених, відігнутих назад зубців. Зубці мають опуклу середню жилку що злегка видається назовні та великий товстий нектарник близько 1 мм у діаметрі. Підчаша складається із від 8 до 12 невеликих оберненояцеподібних листочків, що зрослися з основою чашечки. Чашечка та підчаша м'ясисті, сухі, легко розділяються на частини, від яскраво-червоного до насичено пурпурового кольору, дещо світліші біля основи із внутрішнього боку.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок від червоного до пурпурово-червоного кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: забарвлені у червоний колір фрагменти паренхіми, що містить численні друзи кальцію оксалату, та, зрідка, наповнені слизом порожнини, іноді поєднані з багатокутними клітинами епідерми та продишовими апаратами анізоцитного типу (2.8.3); численні фрагменти провідних пучків зі спіральними та сітчастими судинами; волокна склеренхіми із широкими порожнинами; зрідка прямокутні пористі клітини паренхіми; фрагменти одноклітинних, гладеньких, звивистих покривних волосків та, зрідка, залозисті волоски; округлі пилкові зерна із шипуватою екзиною.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** До 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл спирту (60 % об/об) Р, струшують протягом 15 хв і фільтрують.

**Розчин порівняння.** 2.5 мг хінальдинового червоного Р розчиняють у 10 мл 96 % спирту Р.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

**Рухома фаза:** кислота оцтова Р - вода Р - бутанол Р (15:30:60).

**Об'єм проби, що наноситься:** 20 мкл, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 10 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** при денному світлі.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння.

Верхня частина пластинки	
хінальдиновий червоний: оранжево-червона зона	світло-фіолетова зона фіолетово-синя зона фіолетово-синя зона фіолетово-синя зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 2 % фрагментів плодів: червоних сем'яніжок та частин п'ятигніздної коробочки із жовтаво-сірим оплоднем, тонкі стінки якого складаються із кількох шарів по-різному направлених волокон; сплюсненого, ниркоподібного насіння зі штрихованою поверхнею.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 11.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 10.0 %.

**Забарвленість.** 100 г сировини здрібнюють на грубий порошок (1400) (2.9.12) і перемішують. 10 г одержаної суміші здрібнюють на порошок (355) (2.9.12). 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) поміщають у колбу місткістю 100 мл, додають 25 мл киплячої води Р і нагрівають на водяній бані протягом 15 хв при енергійному струшуванні. Одержану гарячу суміш фільтрують у мірну колбу місткістю 50 мл; колбу місткістю 100 мл і фільтр послідовно обполіскують трьома порціями, по 5 мл кожна, теплої води Р, охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 50 мл.

5 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 50 мл. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину за довжини хвилі 520 нм, використовуючи воду Р як компенсаційну рідину. Оптична густина має становити не менше 0.350 для цільної сировини та не менше 0.250 для здрібненої сировини.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) струшують із 100 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р протягом 15 хв і фільтрують. До 50.0 мл одержаного фільтрату додають 100 мл води, вільної від вуглецю діок-

сиду, Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рН 7.0 потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 6.4 мг кислоти лимонної.

## ГІНґґО ЛИСТЯ

### Ginkgonis folium

#### GINKGO LEAF

Цілі або фрагментовані, висушені листки *Ginkgo biloba* L.

**Вміст:** не менше 0.5 % флавоноїдів, у перерахунку на флавонові глікозиди (*М.м.* 757) і суху сировину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Листки сіруватого, жовтаво-зеленого або жовтаво-коричневого кольору.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Верхня поверхня листка трохи темніша за нижню. Черешок листка від 4 см до 9 см завдовжки. Пластинка від 4 см до 10 см завширшки, віялоподібна, звичайно дволопатева, іноді цільна. Обидві поверхні листка гладенькі, жилкування дихотомічне, жилки однаково виступають на обох поверхнях пластинки, радіально розходячись від її основи. Дистальні краї пластинки надрізані неправильно та в різній мірі, нерівномірно лопатеві або виїмчасті. Бічні краї пластинки цільні та конусоподібно звужуються до основи.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок сіруватого, жовтаво-зеленого або жовтаво-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: фрагменти пластинки неправильної форми; верхня епідерма складається з видовжених клітин із нерівномірно звивистими оболонками, клітини нижньої епідерми дрібніші, із дрібно складчастою кутикулою, кожна клітина з коротким сосочком; продиhi розміром близько 60 мкм, великі, глибоко занурені з від 6 до 8 побічними клітинами, більш численні в нижній епідермі; у мезофілі спостерігається значна кількість друз кальцію оксалату різних розмірів; фрагменти судинно-волокнистих пучків черешків і жилок.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** До 2.0 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) додають 10 мл метанолу Р, на-

грівають у водяній бані при температурі 65 °С протягом 10 хв, обережно струшують, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують.

**Розчин порівняння.** 1.0 мг кислоти хлорогенової Р і 3.0 мг рутину Р розчиняють у 20 мл метанолу Р.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

**Рухома фаза:** кислота мурашина безводна Р - кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р (7.5:7.5:17.5:67.5).

**Об'єм проби, що наноситься:** 20 мкл, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 17 см від лінії старту.

**Висушування:** при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Виявлення:** гарячу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім обприскують тим самим об'ємом розчину 50 г/л макрогелю 400 Р у метанолі Р. Пластинку сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші слабкіші флуоресцюючі зони.

Верхня частина пластинки	
хлорогенова кислота: блакитна флуоресцююча зона	жовтаво-коричнева флуоресцююча зона
	зелена флуоресцююча зона
	дві жовтаво-коричневі флуоресцюючі зони
	зона інтенсивної блакитної флуоресценції, що іноді перекривається зеленувато-коричневою флуоресцюючою зоною
рутин: жовтаво-коричнева флуоресцююча зона	зелена флуоресцююча зона
	дві жовтаво-коричневі флуоресцюючі зони
	зелена флуоресцююча зона
	жовтаво-коричнева флуоресцююча зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 5 % стебел і не більше 2 % інших сторонніх домішок.



**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 11.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 11.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Флавоноїди.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 2.500 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) у 50 мл розчину 60 % (об/об) ацетону *P* нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хв, фільтрують, фільтрат збирають. Залишок сировини екстрагують повторно в тих самих умовах, використовуючи 40 мл розчину 60 % (об/об) ацетону *P*, і фільтрують. Одержані фільтрати поєднують і доводять об'єм розчину розчином 60 % (об/об) ацетону *P* до 100.0 мл. Випарюють 50.0 мл розчину до видалення ацетону і за допомогою 30 мл метанолу *P* переносять у мірну колбу місткістю 50.0 мл. До одержаного розчину додають 4.4 мл кислоти хлористоводневої *P*1, доводять водою *P* до об'єму 50.0 мл і центрифугують. 10 мл надосадової рідини помішають у флакон із коричневого скла місткістю 10 мл, закривають гумовою пробкою з алюмінієвим ковпачком, нагрівають на водяній бані протягом 25 хв і охолоджують до кімнатної температури.

**Розчин порівняння.** 0.0100 г кверцетину дигідрату *P* розчиняють у 20 мл метанолу *P*, додають 15.0 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*, 5 мл води *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до 50.0 мл.

**Колонка:**

- *нерухома фаза:* силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм),
- *розмір:* 0.125 м × 4 мм,
- *температура:* 25 °С.

**Рухома фаза:**

- *рухома фаза А:* розчин 0.3 г/л кислоти фосфорної *P*, рН якого доводять до 2.0,
- *рухома фаза В:* метанол *P*,

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 1	60	40
1 - 20	60 → 45	40 → 55
20 - 21	45 → 0	55 → 100
21 - 25	0	100

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 370 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 10 мкл.

**Відносні часи утримування:** до кверцетину (час утримування кверцетину близько 12.5 хв): кемпферолу — близько 1.4, ізорамнетину — близько 1.5.

**Придатність хроматографічної системи:**

— *коефіцієнт розділення:* не менше 1.5 для піків кемпферолу та ізорамнетину.

Не враховують піки, що на хроматограмі випробовуваного розчину елюються перед піком кверцетину та після піка ізорамнетину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на флавонові глікозиди, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$2 \times \frac{F_1 \times m_1 \times 2.514 \times p}{F_2 \times m_2},$$

де:

$F_1$  — сума площ усіх піків, що ураховуються, на хроматограмі випробовуваного розчину,

$F_2$  — площа піка кверцетину на хроматограмі розчину порівняння,

$m_1$  — маса кверцетину дигідрату *P*, взята для приготування розчину порівняння, у грамах,

$m_2$  — маса сировини, взята для приготування випробовуваного розчину, у грамах,

$p$  — вміст кверцетину безводного у кверцетині дигідраті *P*, у відсотках.

N

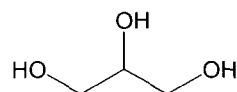
Якщо необхідно, при кількісному визначенні зазначеним вище методом можуть регламентуватися також інші показники, наприклад співвідношення певних флавоноїдів. Конкретні значення цих показників мають бути наведені в АНД.

Замість кверцетину дигідрату *P* рекомендується використовувати ФЗС ДФУ кверцетину із зазначеним вмістом із відповідним урахуванням у формулі.

## ГЛІЦЕРИН

### Glycerolum

#### GLYCEROL



$C_3H_8O_3$   
[56-81-5]

М.м. 92.1

Пропан-1,2,3-тріол.

**Вміст:** не менше 98.0 % (м/м) і не більше 101.0 % (м/м), у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічний.

**Розчинність.** Змішується з водою *P* і 96 % спиртом *P*, мало розчинний в ацетоні *P*, практично не розчинний у жирних і ефірних оліях.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо показника заломлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**B.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Підготування зразка: до 5 мл субстанції додають 1 мл води *P* і обережно перемішують.

Відповідність: еталонному спектру ДФУ гліцерину (85 %).

**C.** 1 мл субстанції змішують із 0.5 мл кислоти азотної *P* і нашаровують 0.5 мл розчину калію дихромату *P*. На межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце; блакитне забарвлення не має переходити в нижній шар протягом 10 хв.

**D.** 1 мл субстанції та 2 г калію гідросульфату *P* нагрівають у випарній чашці; з'являються випари (акролеїн), що викликають почорніння фільтрувального паперу, змоченого розчином калію тетраїодомеркурату лужним *P*.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 100.0 г субстанції доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, *P* до об'єму 200.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** 10 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 25 мл. Одержаний розчин має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 50 мл розчину *S* додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.470 до 1.475.

**Альдегіди.** ▽ Не більше 0.001 % (10 ppm). ▲ 7.5 мл розчину *S* поміщають у колбу із притертою скляною проб-

кою, додають 7.5 мл води *P* і 1.0 мл розчину парарозаніліну знебарвленого *P*. Колбу закривають пробкою, перемішують і залишають при температурі (25±1) °C протягом 1 год. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 552 нм, не має перевищувати оптичну густина еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням 7.5 мл еталонного розчину формальдегіду (5 ppm  $\text{CH}_2\text{O}$ ) *P* і 7.5 мл води *P*.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо еталон має рожеве забарвлення.

**Ефіри.** До розчину, одержаного після проведення випробування «Кислотність або лужність», ▽ додають 10.0 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду ▲. Одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують, додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну *P* і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 8.0 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Домішка A та супровідні домішки.** Газова хроматографія (2.2.28).

Випробовуваний розчин. 10.0 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

▽ Розчин порівняння (a). 10.0 г гліцерину *P1* доводять водою *P* до об'єму 20.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 1.000 г діетиленгліколю *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Розчин порівняння (c). 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчином порівняння (a) до об'єму 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять розчином порівняння (a) до об'єму 20.0 мл.

Розчин порівняння (d). 1.0 мл випробовуваного розчину змішують з 5.0 мл розчину порівняння (b) 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.

Розчин порівняння (e). 5.0 мл розчину порівняння (b) доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл. ▲

Колонка:

— розмір: 30 м × 0.53 мм;

— нерухома фаза: суміш поліціанопропілфенілсилоксану (6 %) та полідиметилсилоксану (94 %),

— газ-носії: гелій для хроматографії *P*.

▽ Поділ потоку: 1:10. ▲

Лінійна швидкість газу-носія: 38 см/с.

Температура:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0 - 16	100 → 200
	16 - 20	220
Блок вводу проб		220
Детектор		250

**Детектор:** полуменево-іонізаційний.

**Об'єм проби, що вводиться:** 0.5 мл.

**Порядок виходу піків:** домішка А, гліцерин.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (d):

— **коефіцієнт розділення:** не менше 7.0 для піків домішки А та гліцерину.

**Нормування:**

— **домішка А:** площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %),

— **будь-яка інша домішка із часом утримування менше часу утримування гліцерину:** площа піка не має перевищувати площу піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %),

— **сума всіх домішок із часом утримування більше часу утримування гліцерину:** сума площ піків не має перевищувати 5 площ піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %),

— **не враховують:** домішки, площа піка яких менше 0.05 площі піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.05 %).

**Галогенпохідні.** Не більше 0.0035 % (35 ppm). До 10 мл розчину S додають 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, 5 мл води Р і 50 мг нікель-алюмінієвого сплаву, вільного від галогенів, Р. Одержаний розчин нагрівають на водяній бані протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують. Колбу та фільтр промивають водою Р до одержання 25 мл фільтрату. До 5 мл фільтрату додають 4 мл 96 % спирту Р, 2.5 мл води Р, 0.5 мл кислоти азотної Р, 0.05 мл розчину срібла нітрату Р2, перемішують і витримують протягом 2 хв. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати еталон, приготований одночасно з випробовуваним розчином із 7.0 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р, 4 мл 96 % спирту Р, 0.5 мл води Р, 0.5 мл кислоти азотної Р і 0.05 мл розчину срібла нітрату Р2.

**Цукри.** До 10 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 3 мл вільного від карбонатів розчину натрію гідроксиду розведеного Р (приготованого, як зазначено для вільного від карбонатів 1 М розчину натрію гідроксиду (4.2.2)), перемішують і краплями додають 1 мл свіжоприготованого розчину міді(II) сульфату Р; розчин має бути прозорим і синім. Одержаний розчин продовжують нагрівати на водяній бані протягом 5 хв, розчин має залишатися синім і не має утворюватися осад.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 1 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням 1 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р, який доводять водою Р до об'єму 15 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 8 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.

**Вода (2.5.12).** Не більше 2.0 %. Визначення проводять з 1.000 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.01 %. Визначення проводять з 5.0 г субстанції після упарювання та спалювання.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

▼ 0.075 г субстанції ретельно перемішують із 45 мл води Р. До одержаного розчину додають 25.0 мл суміші 0.1 М розчин кислоти сірчаної - 0.1 М розчин натрію перйодату (1:20). Витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв, додають 5.0 мл розчину 500 г/л етиленгліколю Р і витримують у захищеному від світла місці протягом 20 хв. Одержаний розчин титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну Р.

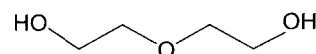
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 9.21 мг  $C_3H_8O_3$ .

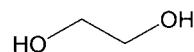
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## ДОМІШКИ



А. 2,2' – оксидіетанол (діетиленгліколь),



В. етан-1,2-діол (етиленгліколь),

С. пропіленгліколь.

N

**Речовини, що містять аміни.** 10 мл розчину S і 1 мл розчину 2.5 г/л нінгідрину Р помішають у колбу і витримують у водяній бані протягом 5 хв, потім розчин перебивають у пробірку; розчин не повинен мати фіолетового відтінку, припустиме лише жовтаве забарвлення.

## ГЛІЦЕРИН (85 %)

## Glycerolum (85 per centum)

## GLYCEROL (85 PER CENT)

Водний розчин пропан-1,2,3-тріолу.

*Вміст:* не менше 83.5 % (м/м) і не більше 88.5 % (м/м) пропан-1,2,3-тріолу (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>; М.м. 92.1).

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічний.

**Розчинність.** Змішується з водою Р і 96 % спиртом Р, мало розчинний в ацетоні Р, практично не розчинний у жирних і ефірних оліях.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, В.

*Друга ідентифікація:* А, С, D.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо показника заломлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* еталонному спектру ДФУ гліцерину (85 %).

**С.** 1 мл субстанції змішують із 0.5 мл кислоти азотної Р і нашаровують 0.5 мл розчину калію дихромату Р. На межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце; блакитне забарвлення не має переходити в нижній шар протягом 10 хв.

**D.** 1 мл субстанції та 2 г калію гідросульфату Р нагрівають у випарній чашці; з'являються випари (акролеїн), що викликають почорніння фільтрувального паперу, змоченого розчином калію тетраїодомеркурату лужним Р.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 117.6 г субстанції доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, Р до об'єму 200.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** 10 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 25 мл. Одержаний розчин має бути безбарвним.

**Кислотність або лужність.** До 50 мл розчину S додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну Р; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.449 до 1.455.

**Альдегіди.** ▼ Не більше 0.001 % (10 ppm). ▲ 7.5 мл розчину S помішають у колбу із притертою скляною пробкою, додають 7.5 мл води Р і 1.0 мл розчину парарозаніліну знебарвленого Р. Колбу закривають пробкою, перемішують і залишають при температурі (25±1) °С протягом 1 год. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 552 нм, не має перевищувати оптичну густина еталона, приготованого паралельно з випробовуваним розчином із використанням 7.5 мл еталонного розчину формальдегіду (5 ppm СН<sub>2</sub>O) Р і 7.5 мл води Р.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо еталон має рожеве забарвлення.

**Ефіри.** До розчину, одержаного після проведення випробування «Кислотність або лужність», ▼ додають 10.0 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду. ▲ Одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують, додають 0.5 мл розчину фенолфталеїну Р і титрують 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не менше 8.0 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої.

**Домішка А та супровідні домішки.** Газова хроматографія (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

▼ *Розчин порівняння (а).* 11.8 г гліцерину (85 %) Р1 доводять водою Р до об'єму 20.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 1.000 г діетиленгліколю Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (c).* 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчином порівняння (а) до об'єму 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять розчином порівняння (а) до об'єму 20.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* 1.0 мл випробовуваного розчину змішують із 5.0 мл розчину порівняння (b) і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (e).* 5.0 мл розчину порівняння (b) доводять водою Р до об'єму 100.0 мл. ▲

*Колонка:*

— *розмір:* 30 м × 0.53 мм;

— *нерухома фаза:* суміш поліціанопропілфенілсилоксану (6 %) та полідиметилсилоксану (94 %);

— *газ-носії:* гелій для хроматографії Р.

▼ Поділ потоку: 1:10.▲

Лінійна швидкість газу-носія: 38 см/с.

Температура:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0 - 16	100 → 200
	16 - 20	220
Блок вводу проб		220
Детектор		250

Детектор: полуменево-іонізаційний.

Об'єм проби, що вводиться: 0.5 мкл.

Порядок виходу піків: домішка А, гліцерин.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (d):

— коефіцієнт розділення: не менше 7.0 для піків домішки А та гліцерину.

Нормування:

— домішка А: площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %),

— будь-яка інша домішка із часом утримування менше часу утримування гліцерину: площа піка не має перевищувати площу піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %),

— сума всіх домішок із часом утримування більше часу утримування гліцерину: сума площ піків не має перевищувати 5 площ піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %),

— не враховують: домішки, площа піка яких менше 0.05 площі піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (е) (0.05 %).

**Галогенпохідні.** Не більше 0.003 % (30 ppm). До 10 мл розчину S додають 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, 5 мл води Р і 50 мг нікель-алюмінієвого сплаву, вільного від галогенів, Р. Одержаний розчин нагрівають на водяній бані протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують. Колбу та фільтр промивають водою Р до одержання 25 мл фільтрату. До 5 мл фільтрату додають 4 мл 96 % спирту Р, 2.5 мл води Р, 0.5 мл кислоти азотної Р, 0.05 мл розчину срібла нітрату Р<sub>2</sub>, перемішують і витримують протягом 2 хв. Опалесценція одержаного розчину не має перевищувати еталон, приготований одночасно з випробовуваним розчином із 7.0 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р, 4 мл 96 % спирту Р, 0.5 мл води Р, 0.5 мл кислоти азотної Р і 0.05 мл розчину срібла нітрату Р<sub>2</sub>.

**Цукри.** До 10 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної Р і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 3 мл вільного від карбонатів розчину натрію гідроксиду розведеного Р (приготованого, як зазначено для вільного від карбонатів 1 М розчину натрію гідроксиду (4.2.2)), перемішують і краплями додають 1 мл свіжоприготованого роз-

чину міді(II) сульфату Р; розчин має бути прозорим і синім. Одержаний розчин продовжують нагрівати на водяній бані протягом 5 хв; розчин має залишитися синім і не має утворюватися осад.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.001 % (10 ppm).

1 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди. Еталон готують із використанням 1 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) Р, який доводять водою Р до об'єму 15 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm).

8 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.

**Вода (2.5.12).** Від 12.0 % до 16.0 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.01 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції після упарювання та спалювання.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

▼ 0.075 г ▲ субстанції ретельно перемішують із 45 мл води Р, до одержаного розчину додають 25.0 мл суміші 0.1 М розчин кислоти сірчаної - 0.1 М розчин натрію перйодату (1:20). Витримують у захищеному від світла місці протягом 15 хв, додають 5.0 мл розчину 500 г/л етиленгліколю Р і витримують у захищеному від світла місці протягом 20 хв. Одержаний розчин титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну Р.

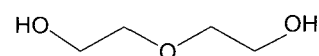
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 9.21 мг C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.

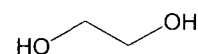
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## ДОМІШКИ



А. 2,2' — оксидітанол (діетиленгліколь),



В. етан-1,2-діол (етиленгліколь),

С. пропіленгліколь.

## ГЛОДУ ПЛОДИ

*Crataegi fructus*

## HAWTHORN BERRIES

Висушені несправжні плоди *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) або *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (синонім: *Crataegus oxyacantha* L.), або їх гібридів, або суміш цих несправжніх плодів. Сировина містить не менше 1.0 % проціанідинів, у перерахунку на ціанідину хлорид ( $C_{15}H_{11}ClO_6$ ; *М.м.* 322.7) і суху сировину.

## ВЛАСТИВОСТІ

Несправжні плоди солодкі та слизуваті на смак.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Несправжній плід *Crataegus monogyna* має форму від яйцеподібної до кулястої, звичайно від 6 мм до 10 мм завдовжки та від 4 мм до 8 мм завширшки, від червонувато-коричневого до темно-червоного кольору. Поверхня ямчаста, рідше сітчаста. Верхівка плоду увінчана залишками п'яти згорнутих чашолистків, оточених невеликою зануреною облямівкою із дрібним рельєфним краєм. У центрі облямівки виявляються залишки стовпчика з пучками жорстких, безбарвних волосків біля основи. На нижньому кінці плоду наявні короткі залишки плодоніжки або, частіше, невеликий блідий круглий рубець на місці прикріплення плодоніжки. Квітколоже м'ясисте, оточує жовтаво-коричневий, яйцеподібний плід із твердою, товстою стінкою, що містить одну довгасту, блідо-коричневу, гладеньку та блискучу насінину.

Несправжній плід *Crataegus laevigata* до 13 мм завдовжки, із короткими волосками на верхівці. Він містить від двох до трьох твердих вентрально сплюснених кісточок-плодів. Часто у центрі облямівки несправжнього плоду виявляються залишки двох стовпчиків.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок сірувато-червоного кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: довгі, одноклітинні, часто зігнуті, звужені до верхівки, із гладенькими, дуже потовщеними та здерев'янілими оболонками покривні волоски внутрішнього боку облямівки; фрагменти зовнішнього шару паренхіматозного квітколожа з речовиною червоного кольору, деякі клітини внутрішніх шарів містять дрібні друзи кальцію оксалату; іноді фрагменти груп склерейд і провідних тяжів з оточуючими їх рядами клітин, що містять призми кальцію оксалату; фрагменти перикарпію, що складаються з великих товстостінних склерейд із численними порами, деякі з них розгалужені; нечисленні фрагменти

насінної шкірки мають шар епідерми, що складається із шестикутних слизуватих клітин, під якими розташований жовтаво-коричневий пігментний шар із численними видовженими призмами кальцію оксалату; тонкостінна паренхіма ендосперму та сім'ядолей з алейроновими зернами та кульками жирної олії.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

*Випробовуваний розчин.* До 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл метанолу Р, нагрівають у водяній бані при температурі 65 °С протягом 5 хв при енергійному струшуванні, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують. Одержаний фільтрат доводять метанолом Р до об'єму 10 мл.

*Розчин порівняння.* 2 мг кислоти хлорогенової Р, 2 мг кислоти кавової Р, 5 мг гіперозиду Р і 5 мг рутину Р розчиняють у 20 мл метанолу Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять 30 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна Р - вода Р - метилетилкетон Р - етилацетат Р (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Гарячу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння у нижній частині мають виявлятися (у порядку зростання  $R_f$ ): жовтаво-коричнева флуоресціююча зона, відповідна рутину, блакитна флуоресціююча зона, відповідна кислоті хлорогеновій і жовтаво-коричнева флуоресціююча зона, відповідна гіперозиду; у верхній третині має виявлятися світло-синя флуоресціююча зона, відповідна кислоті кавовій.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися три зони (кислоти хлорогенової, гіперозиду та кислоти кавової) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією, і три зони слабкої червонуватої флуоресценції, одна з яких відповідає рутину на хроматограмі розчину порівняння, дві інші зони розташовані вище зони, що відповідає гіперозиду. Вище і нижче зони, відповідній кислоті кавовій, може виявлятися декілька світло-синіх зон.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 2 %. Не більше 5 % зіпсованих несправжніх плодів. Сировина не має містити плодів інших видів *Crataegus* (*C. nigra* Waldst. et Kit., *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd. і *C. azarolus* L.), що мають більше трьох кісточок.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 5.0 %.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 2.50 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 30 мл спирту (70 % об/об) *P*, нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують. Залишок промивають 10.0 мл спирту (70 % об/об) *P*, до фільтрату додають 15.0 мл кислоти хлористоводневої *P1* і 10.0 мл води *P*, нагрівають зі зворотним холодильником протягом 80 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний залишок промивають спиртом (70 % об/об) *P* до знебарвлення фільтрату та доводять об'єм фільтрату спиртом (70 % об/об) *P* до 250.0 мл. 50.0 мл одержаного розчину поміщають у круглодонну колбу, випарюють до об'єму близько 3 мл і переносять у ділильну лійку. Круглодонну колбу обполіскують послідовно 10 мл і 5 мл води *P*, яку потім переносять у ділильну лійку. Об'єднаний розчин струшують із трьома порціями, по 15 мл кожна, бутанолу *P*, органічні шари об'єднують і доводять бутанолом *P* до об'єму 100.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 545 нм.

Вміст проціанідинів, у перерахунку на ціанідину хлорид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 500}{75 \times m},$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 545 нм,

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання ціанідину хлориду, що дорівнює 75.

N

Допускається використання висушених несправжніх плодів *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) або *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (синонім: *Crataegus oxyacantha* L.), *C. sanguinea* Pall., *C. korolkowii* L. Henry; *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch; *C. dahurica* Koehne ex Schneid.; *C. alemanniensis* Cin.; *C. pentagyna* Waldst et Kit., *C. orientobaltica* Cin.; *C. curvisepala* Lindm.; *C. × curonica* Cin.; *C. × dunensis* Cin. або їх гібридів, або суміші цих несправжніх плодів. Сировина містить не менше 0.05 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>; *M.m.* 464.4) і суху сировину.

Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Плоди яблукоподібні, від кулястої до еліпсоїдної форми, тверді, зморшкуваті, від 6 мм до 14 мм завдовж-

ки, від 5 мм до 11 мм завширшки, від жовто-оранжевого та бурувато-червоного до темно-бурого або чорного кольору, іноді з білуватим нальотом, із кільцевою облямівкою, утвореною засохлими чашолистками. М'якоть плода містить від 1 до 5 кісточок неправильної трикутної, овальної або стиснутої з ковків форми, з ямчасто-зморшкуватою та борозенчастою поверхнею спинки.

*Характерні ознаки плодів окремих видів глоду наведено в Таблиці.*

**B.** Сировину подрібнюють на порошок(355) (2.9.12). Порошок сірувато-червоного кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *P*. У порошок виявляються: фрагменти епідерми плода із чотири-шестикутних клітин із рівномірно потовщеними оболонками та жовто-бурим вмістом; поодинокі одноклітинні, дещо звивисті, загострені на верхівці, товстостінні покривні волоски; численні покривні волоски кільцевої облямівки плода одноклітинні, зі здуттями, притуплені на верхівці та розширені біля основи, із буруватим вмістом; округлі або овальні клітини з оранжево-червоними або бурувато-жовтими хромoplastами (каротиноїди), дрібними друзами та призмами кальцію оксалату; фрагменти провідних пучків із шарами кам'янистих клітин, зрідка з обкладкою із кристалами кальцію оксалату; трапляються поодинокі склереїди.

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 1 % недозрілих плодів (бурувато-зелених); не більше 10 % дроблених плодів, плодів із механічним пошкодженням зовнішньої оболонки, окремих кісточок, гілочок, плодоножок, у тому числі відділених при аналізі; не більше 1.5 % сторонніх часток, у тому числі не більше 0.5 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 14.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Вихідний розчин.* 4.0 г здрібненої на порошок сировини(355) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну *P*, 20 мл ацетону *P1* і 2 мл кислоти хлористоводневої *P1*. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Додають тампон із вати до залишку у круглодонну колбу й екстрагують трьома порціями, по 20 мл кожна, ацетону *P*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв і охолоджують до кімнатної температури. Кожний витяг фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Після охолодження об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу та доводять об'єм розчину ацетоном *P* до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у

Характеристика плодів окремих видів глоду

Вид глоду	Форма плода	Колір плода	Чашолистки	Розмір плода, мм		Колір м'якоті плода	Кількість кісточок	Форма кісточок	Розмір кісточок, мм	
				довжина	ширина				довжина	ширина
<i>C. sanguinea</i> Pall.	майже куляста або коротко-еліпсоїдна	темно-червоний (бурувато-червоний)	довгасто-трикутні, цільні або із 1-2 зубцями з кожного боку	від 7 до 10	від 7 до 9	жовтавий	(2) 3-4 (5)	неправильна трикутна, із боків ямчата	від 5 до 6	від 3 до 4
<i>C. laevigata</i> (Poir.) D.C.	майже куляста, рідше коротко-еліпсоїдна	бурувато-червоний, бурий або чорний	широкотрикутні, відігнуті	від 5 до 9	від 4 до 9	жовтавий	2(3)	неправильна, зі спинного боку опукла, ребриста, з червонного – плоска, борозенчаста	від 5 до 7	від 4 до 6
<i>C. korolkowii</i> L. Henry	майже куляста, дещо приплюснута з полюсів	бурштиново-оранжевий (бурувато-оранжевий)	трикутно-ланцетні, відігнуті	від 10 до 11	від 7 до 9	жовтаво-бурштиновий	5	тригранна, на червонному боці кілювата, із опуклою гладенькою або злегка борозенчастою спинкою, із боків – неглибоко ямчата	від 5 до 6	від 2 до 3
<i>C. chlorocarpa</i> Lenne et C. Koch	майже куляста або коротко-еліпсоїдна	оранжевий (бурувато-оранжевий)	довгасто-трикутні, цільні або із 1-2 зубцями з кожного боку	від 7 до 10	від 7 до 9	жовтавий	(2) 3-4 (5)	неправильна трикутна, із боків ямчата	від 5 до 6	від 3 до 4
<i>C. dahurica</i> Koehne ex Schneid.	коротко-еліпсоїдна або майже куляста	бурувато-червоний або оранжево-бурий	ланцетні, вузькі	від 5 до 8	від 5 до 8	жовтавий	3-4	тригранна, із боків дуже стиснута, із червонного боку виїмчата	від 4 до 6	від 2 до 3
<i>C. monogyna</i> Jacq.	коротко-еліпсоїдна або округла	темно-червоний (бурувато-червоний)	трикутні, відігнуті	від 5 до 6	від 4 до 6	жовтавий	1	округла	від 3 до 5	від 3 до 4
<i>C. alemanniensis</i> Cin.	коротко-еліпсоїдна, до основи дещо звужена	темно-червоний	ланцето-трикутні, відігнуті	від 6 до 8	від 5 до 7	жовтавий	1	еліпсоїдна, на спинці ледь помітно ямчата, із червонного боку майже плоска, із боків кісточки із глибокими борозенками	від 6 до 7	від 4 до 5
<i>C. pentagyna</i> Waldst et Kit.	майже куляста або коротко-еліпсоїдна	чорний або пурпурово-чорний із сизим нальотом	широкотрикутні з коротким гострим кінцем, прямостоячі	від 7 до 9	від 6 до 7	червонувато-бурий	5 (3-4)	тригранна, зі спинного боку злегка борозенчаста, із боків гладенька, із червонного боку кілювата	від 6 до 7	від 3 до 4
<i>C. orientobaltica</i> Cin.	коротко-еліпсоїдна, до основи дещо звужена	темно-червоний	ланцето-трикутні, відігнуті	від 7 до 9	від 5 до 7	жовтавий	1	еліпсоїдна, на спинці ледь помітно ямчата, із червонного боку майже плоска, із боків кісточки з глибокими борозенками	від 6 до 7	від 4 до 5
<i>C. curvisepala</i> Lindm.	довгасто-еліпсоїдна або циліндрична	темно-червоний, нерідко з зеленими цятками	вузькі, довгасто-ланцетні, відтягнуті у довгий гострий кінець, відігнуті	від 9 до 13	від 6 до 10	жовтаво-оранжевий	1	еліпсоїдна, із боків ямчата, із кожного боку з однією борозенкою	від 7 до 8	від 4 до 5



Вид глоду	Форма плода	Колір плода	Чашолистки	Розмір плода, мм		Колір м'якоті плода	Кількість кісточок	Форма кісточок	Розмір кісточок, мм	
				довжина	ширина				довжина	ширина
<i>C. × curonica</i> Сін.	еліпсоїдна або широкоеліпсоїдна	темно-червоний	вузькотрикутні, відігнуті	від 8 до 11	від 6 до 9	жовтавий	1-2	у двокісточкових плодів кісточка еліпсоїдна, зі спинки опукла неясно-подовжньо-борозенчаста, на черевному боці плоска, ближче до краю з однією доволі глибокою борозенкою; у однокісточкових - кісточка еліпсоїдна, дещо приплюснута з боків, ближче до краю з кожного боку з однією доволі глибокою борозенкою	від 5 до 9	від 4.5 до 6
<i>C. × dunensis</i> Сін.	довгастоеліпсоїдна, видовжена або еліпсоїдна, у нижній частині дещо звужена	темно-червоний	ланцетні, загострені, горизонтально простягнені або піднято-відстовбурчені, інколи відігнуті	від 8 до 11	від 6 до 7	жовтавий	1	еліпсоїдна, на спинці неясно-подовжньо-борозенчаста, із боків дещо приплюснута, із кожного боку (ближче до основи) з однією борозенкою, на черевному боці майже гладенька	від 7 до 9	від 4 до 5

ділительну лійку, додають 20 мл *води Р* і струшують суміш із 15 мл *етилацетату Р*, а потім із трьома порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату Р*. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділительній лійці, промивають двома порціями, по 50 мл кожна, *води Р*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу та доводять об'єм розчину *етилацетатом Р* до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин.** До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р* і доводять розчином 5% (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

**Компенсаційний розчин.** 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5% (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

*m* — маса наважки випробуваної сировини, у грамах.

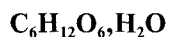
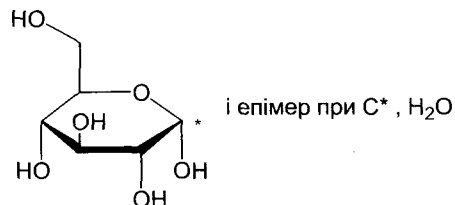
Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

За наявністю необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.

## ГЛЮКОЗА МОНОГІДРАТ

### Glucosum monohydricum

#### GLUCOSE MONOHYDRATE



М.м. 198.2

Глюкоза моногідрат являє собою моногідрат (+)-D-глюкопіранозу.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору із солодким смаком.

**Розчинність.** Легко розчинна у воді *P*, помірно розчинна у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо оптичного обертання, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *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 (а).* 10 мг ФСЗ глюкози розчиняють у суміші вода *P* - метанол *P* (2:3) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

*Розчин порівняння (б).* 10 мг ФСЗ фруктози, 10 мг ФСЗ глюкози, 10 мг ФСЗ лактози і 10 мг 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 (а) і 2 мкл (1 мкг фруктози, 1 мкг глюкози, 1 мкг лактози, 1 мкг сахарози) розчину порівняння (б) і ретельно сушать. Пластинку поміщують у камеру із сумішшю розчинників вода *P* - метанол *P* - кислота оцтова безводна *P* - етиленхлорид *P* (10:15:25:50). Точно відміряють 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 та рівномірно обприскують розчином 0.5 г тимола *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.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, додають 3 мл розчину мідно-тартратного *P* і нагрівають; утворюється червоний осад.

## 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).** 10.0 г субстанції розчиняють у 15 мл води *P*. Одержаний розчин має бути прозорим і без запаху.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**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 має з'явитися при додаванні не більше 0.15 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +52.5° до +53.3°, 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, розчинний крохмаль, декстрини.** 1.0 г субстанції розчиняють при кип'ятінні у 30 мл спирту (90 % об/об) *P* і охолоджують; на має спостерігатися видимих змін розчину.

**Сульфіти.** Не більше 0.0015 % (15 ppm SO<sub>2</sub>). 5.0 г субстанції розчиняють у 40 мл води *P*, додають 2.0 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину водою *P* до 50.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 1 мл розчину 310 г/л кислоти хлористоводневої *P*, 2.0 мл розчину фуксину знебарвленого *P1* і 2.0 мл розчину 0.5 % (об/об) формальдегіду *P*. Одержаний розчин витримують протягом 30 хв і вимірюють оптичну густину (2.2.25) у максимумі за довжини хвилі 583 нм.

Еталон готують таким чином: 76 мг натрію метабісульфіту *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл. До 3.0 мл одержаного розчину додають 4.0 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину відразу додають 1 мл розчину 310 г/л кислоти хлористоводневої *P*, 2.0 мл розчину фуксину знебарвленого *P1* і 2.0 мл розчину 0.5 % (об/об) формальдегіду *P*. Розчин витримують протягом 30 хв і вимірюють оптичну густину у максимумі за довжини хвилі 583 нм.

Як компенсаційний розчин для обох вимірів використовують розчин, приготований аналогічно із використанням 10.0 мл води *P*.

Оптична густина випробовуваного розчину не має перевищувати оптичну густину еталона.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.0125 % (125 ppm). 4 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 15 мл. Одержан-

ний 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.

**Арсен** (2.4.2, метод А). Не більше 0.0001 % (1 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

**Барій**. До 10 мл розчину S додають 1 мл кислоти сірчаної розведеної P. Опалесценція одержаного розчину відразу після приготування та через 1 год не має перевищувати опалесценцію суміші 1 мл води дистильованої P і 10 мл розчину S.

**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.

**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). Від 7.0 % до 9.5 %. Визначення проводять із 0.50 г субстанції.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. 5.0 г субстанції розчиняють у 5 мл води P, додають 2 мл кислоти сірчаної P, випарюють насухо на водяній бані та прожарюють до постійної маси. Якщо необхідно, повторюють нагрівання з кислотою сірчаною P.

**Пірогени** (2.6.8). Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування великих об'ємів без подальшої процедури видалення пірогенів, компетентний уповноважений орган може вимагати відповідності субстанції випробуванню на пірогени. Уводять на 1 кг маси кролика 10 мл розчину, що містить 55 мг субстанції в 1 мл води для ін'єкцій P.

## Д

## ДЕРЕВІЙ

## Millefolii herba

## YARROW

Цілі або різані, висушені квітучі верхівки *Achillea millefolium* L.

## Вміст:

- ефірна олія: не менше 2 мл/кг, у перерахунку на суху сировину;
- проазулені, у перерахунку на хамазулен ( $C_{14}H_{16}$ ; М.м. 184.3): не менше 0.02 %, у перерахунку на суху сировину.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Листки зеленого або сірувато-зеленого кольору, слабо опушені на верхній поверхні та сильно опушені на нижній поверхні, двічі- та тричіперисторозсічені на лінійні сегменти, із тонко загостреною білуватою верхівкою. Кошики зібрані у щиток на верхівці стебла. Кожний кошик від 3 мм до 5 мм у діаметрі, складається із ложа, звичайно із 4 або 5 несправжньоязичкових крайових квіток і від 3 до 20 трубчастих серединних квіток. Обгортка складається із розташованих 3 рядами черепичастих, ланцетоподібних, опушених зелених приквітків із коричнюватим або білуватим плівчастим краєм. Ложе кошика дещо опукле та у пазухах лусок має несправжньоязичкову крайову квітку із трилопатеюв білуватим або червонуватим відгином і трубчасті серединні квітки із радіальним, п'ятилопатеюв, жовтавим або світло-коричнюватим віночком. Стебла опушені, зелені, частково коричневі або фіолетові, подовжньо борозенчасті, завтовшки до 3 мм, зі світлою серцевиною.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого або сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: фрагменти стебел, листків і приквітків із рідкими залозистими волосками, що мають коротку ніжку та дворядну голівку із від 3 до 5 клітин, оточених пухиреподібною кутикулою, і однорядні покривні волоски, що складаються з від 4 до 6 дрібних, більш або менш ізодіаметричних біля основи клітин і товстостінних, часто дещо звивистих, кінцевих клітин від 400 мкм до більше 1000 мкм

завдовжки; фрагменти відгинів віночка із сосочкоподібними клітинами епідерми; дрібноклітинна паренхіма віночків трубчастих квіток, що містить друзи кальцію оксалату; групи здерев'янілих і пористих клітин приквітків; кулясті пилкові зерна близько 30 мкм у діаметрі із 3 проростковими порами та шипуватою екзиною; групи склеренхімних волокон і дрібні судини стебел зі спіральним або кільчастим потовщенням.

**С.** До 2.0 г здрібноної на порошок сировини (710) (2.9.12) додають 25 мл етилацетату Р, струшують протягом 5 хв, фільтрують і випарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок розчиняють у 0.5 мл толуолу Р (розчин А). До 0.1 мл розчину А додають 2.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду Р8, нагрівають на водяній бані протягом 2 хв, охолоджують і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 5 мл петролейного ефіру Р та енергійно струшують; водний шар має синє або зеленувато-синє забарвлення.

**Д.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* Використовують розчин А, приготований для ідентифікації С.

*Розчин порівняння.* 10 мг цинеолу Р і 10 мг гвайазулену Р розчиняють у 20 мл толуолу Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* етилацетат Р - толуол Р (5:95).

*Проби, що наносяться:* 20 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 10 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* пластинку обприскують розчином анісового альдегіду Р і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 до 10 хв.

*Результати:* на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у верхній частині — червона зона (гвайазулен), у середній частині — синя або сірувато-синя зона (цинеол). На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: фіолетова зона - дещо вище зони гвайазулену на хроматограмі розчину порівняння; нижче цієї зони — червонувато-фіолетова зона; нижче — одна або дві нечітко розділені зони від сірувато-фіолетового до сіруватого кольору (що через кілька годин змінюють колір до зеленувато-сірого); червонувато-фіолетова зона — дещо вище зони цинеолу на хроматограмі розчину порівняння. Можуть виявлятися інші слабкі зони.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 5 % стебел діаметром більше 3 мм; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 0.500 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 10.0 %.

**Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті (2.8.1).** Не більше 2.5 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Ефірна олія.** Визначення проводять як зазначено у статті (2.8.12). Використовують 20.0 г різаної сировини, круглодонну колбу місткістю 1000 мл і 500 мл суміші вода *P* - етиленгліколь *P* (1:9) як дистиляційний розчин. У градуйовану трубку додають 0.2 мл *ксилолу P*. Перегонку проводять зі швидкістю від 2 мл/хв до 3 мл/хв протягом 2 год.

Припиняють охолодження наприкінці перегонки та продовжують перегонку, доки сині леткі компоненти сягнуть нижнього кінця конденсуючої системи. Відразу продовжують охолодження, щоб запобігти нагріванню конденсуючої системи. Перегонку припиняють через 5 хв. Замінюють круглодонну колбу місткістю 1000 мл на круглодонну колбу місткістю 250 мл, що містить 0.4 мл *ксилолу P* і 50 мл *води P*, та проводять перегонку протягом 15 хв. Через 10 хв визначають загальний об'єм. Для визначення контрольного об'єму використовують 0.2 мл *ксилолу P* у градуйованій трубці та проводять перегонку суміші 0.4 мл *ксилолу P* і 50 мл *води P* протягом 15 хв.

**Проазулені.** Запобігаючи перенесенню навіть якнайменшої кількості води, переносять синю ефіроолійно-ксилольну суміш, одержану у випробуванні на визначення кількісного вмісту ефірної олії, у мірну колбу місткістю 50 мл за допомогою невеликих порцій *ксилолу P*, обполіскуючи градуйовану трубку *ксилолом P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину за довжини хвилі 608 нм, використовуючи *ксилон P* як компенсаційний розчин.

Вміст проазуленів, у перерахунку на хамазулен, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 2.1}{m}$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 608 нм,

*m* — маса наважки сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання хамазулену, що дорівнює 23.8.

## ДЕРЕВІЮ ТРАВА

Ідентифікацію допускається проводити із такими змінами.

**С.** Водний шар має від синього до зеленуватого забарвлення.

**Д.** Випробовуваний розчин. До 0.1 мл розчину А, приготованого, як зазначено в ідентифікації С, додають 0.4 мл *толуолу P* і перемішують.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися інші зони.

Верхня частина пластинки	
гвайазулен: червона зона	фіолетова зона червонувато-фіолетова зона
цинеол: синя (сірувато-синя) зона	зона від сірувато-фіолетового до зеленувато-сірого кольору червонувато-фіолетова зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

При визначенні вмісту ефірної олії допускається використання аналогічних приладів із ціною поділки 0.02 мл.

При використанні сировини для виробництва готових лікарських засобів, в яких регламентовано вміст поліфенолів, допускається замість визначення вмісту проазуленів проводити визначення у сировині вмісту суми поліфенолів за наведеною нижче методикою.

**Вміст:** не менше 2 % суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; М.м. 126.1) і суху сировину.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

## Сума поліфенолів.

**Випробовуваний розчин.** 500.0 мг здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають 150 мл *води P*, нагрівають протягом 30 хв на водяній бані, охолоджують під проточною водою та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскують *водою P*, промивні води переносять у мірну колбу та доводять об'єм розчину *водою P* до 250.0 мл. Дають осадити та рідину фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм, відкидаючи перші 50 мл фільтрату.

5.0 мл одержаного фільтрату доводять *водою P* до об'єму 25.0 мл. Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл *фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву P* і 10.0 мл

води *P* доводять розчином натрію карбонату *P* до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густина (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

**Розчин порівняння.** Безпосередньо перед випробуванням 50.0 мг пірогалолу *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву *P* і 10.0 мл води *P* доводять розчином натрію карбонату *P* до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густина (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

Вміст суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{62.5 \times A_1 \times m_2}{A_0 \times m_1},$$

де:

$m_1$  — маса наважки випробовуваної сировини, у міліграмах,

$m_2$  — маса наважки пірогалолу, у міліграмах,

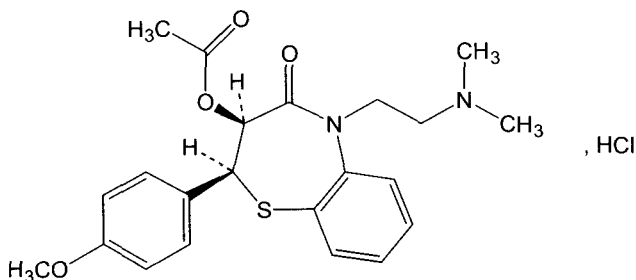
$A_1$  — оптична густина випробовуваного розчину,

$A_0$  — оптична густина розчину порівняння.

## ДИЛТІАЗЕМУ ГІДРОХЛОРИД

### Diltiazemi hydrochloridum

#### DILTIAZEM HYDROCHLORIDE



$C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$   
[33286-22-5]

М.м. 451.0

Дилтіазему гідрохлорид містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % (2*S*,3*S*)-5-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетату гідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, метанолі *P* і метиленхлориді *P*, мало розчинний в етанолі *P*.

(Плавиться при температурі близько 213 °С із розкладанням.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.

**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ дилтіазему гідрохлориду.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.10 г субстанції розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 0.10 г ФСЗ дилтіазему гідрохлориду розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (100 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова *P* - вода *P* - метиленхлорид *P* - етанол *P* (1:3:10:12). 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.

**С.** 50 мг субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 1 мл розчину амонію рейнекату *P*; утворюється рожевий осад.

**D.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* 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.

## Дилтіазему гідрохлорид

**pH (2.2.3).** Від 4.3 до 5.3. 2.0 мл розчину S доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, P до об'єму 10.0 мл.

**Питоме оптичне обергання (2.2.7).** Від +115° до +120°, у перерахунку на суху речовину. 5.0 мл розчину S доводять водою P до об'єму 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 200.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 50.0 мг ФСЗ дилтіазему гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 200.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 3 мг ФСЗ дилтіазему домішки А розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10 мл. До 1 мл одержаного розчину додають 1.2 мл розчину порівняння (а) та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 0.3 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 0.10 м × 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії P із розміром частинок 3 мкм;
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- рухома фаза: етанол P — ацетонітрил P — розчин, що містить в 1 л 6.8 г калію дигідрофосфату P та 0.1 мл N,N-диметилноктиламіну P, рН якого доводять до 4.5 кислотою фосфорною розведеною P, (5:25:70);
- детектування за довжини хвилі 240 нм.

Хроматографують по 20 мкл кожного розчину.

Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) становила не менше 10 % шкали ресетруючого пристрою. Час хроматографування має бути у 5 разів більше часу утримування основного піка.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b):

- коефіцієнт розділення для піків домішки А дилтіазему та дилтіазему становить не менше 4.0;
- коефіцієнт симетрії для основного піка становить не більше 2.0. Якщо необхідно, регулюють вміст N,N-диметилноктиламіну в рухомій фазі.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.3 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.025 площі піка на хроматограмі розчину порівняння (с).

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді P і до-

водять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 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 висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

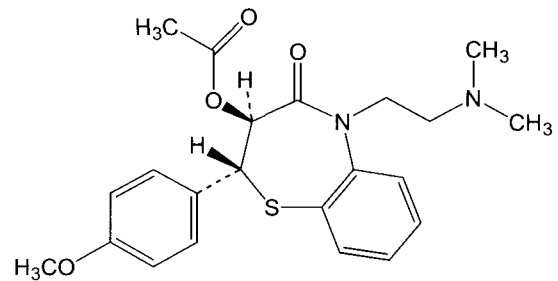
0.400 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл кислоти мурашиної безводної P та 60 мл оцтового ангідриду P і титрують 0.1 M розчином кислоти хлорної, потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 M розчину кислоти хлорної відповідає 45.1 мг  $C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$ .

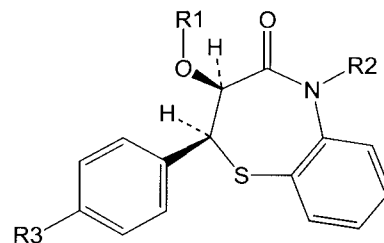
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ



**А.** (2R,3S)-5-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетат,



**В.** R1 = CO-CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub>: (2S,3S)-2-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетат,

**С.** R1 = CO-CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = OH: (2S,3S)-5-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетат,

**D.** R1 = CO-CH<sub>3</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, R3 = OCH<sub>3</sub>: (2*S*,3*S*)-2-(4-метоксифеніл)-5-[2-(метиламіно)етил]-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетат,

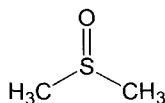
**E.** R1 = R2 = H, R3 = OCH<sub>3</sub>: (2*S*,3*S*)-3-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5*H*)-он,

**F.** R1 = H, R2 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = OCH<sub>3</sub>: (2*S*,3*S*)-5-[2-(диметиламіно)етил]-3-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)-2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5*H*)-он.

## ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

### Dimethyl sulfoxidum

#### DIMETHYL SULFOXIDE



C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS  
[67-68-5]

М.м. 78.1

Диметилсульфоксид являє собою сульфінілбісметан.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна рідина або безбарвні кристали. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Змішується з водою *P* і 96 % спиртом *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* С.

*Друга ідентифікація:* А, В, Д.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо відносної густини, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо показника заломлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**С.** Інфрчервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ диметилсульфоксиду.

**Д.** 50 мг нікелю хлориду *P* розчиняють у 5 мл субстанції; з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Одержаний

розчин нагрівають у водяній бані до температури 50 °С; забарвлення розчину має змінитися від зеленого до блакитнувато-зеленого. Одержаний розчин охолоджують; забарвлення має змінитися на зеленувато-жовте.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність.** 50.0 г субстанції розчиняють у 100 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P1*; рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 5.0 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Відносна густина** (2.2.5). Від 1.100 до 1.104.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.478 до 1.479.

**Температура тверднення** (2.2.18). Не менше 18.3 °С.

**Оптична густина** (2.2.25). Крізь субстанцію пропускають струмінь азоту *P* протягом 15 хв. Оптична густина субстанції, вимірювана за довжини хвилі 275 нм, має бути не більше 0.30, оптична густина субстанції вимірювана за довжин хвиль 285 нм і 295 нм, має бути не більше 0.20. Як компенсаційний розчин використовують воду *P*. Ультрафіолетовий спектр поглинання субстанції в області від 270 нм до 350 нм не повинен мати максимуму.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи дибензил *P* як внутрішній стандарт.

*Розчин внутрішнього стандарту.* 0.125 г дибензилу *P* розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

*Випробовуваний розчин (а).* 5.0 г субстанції розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Випробовуваний розчин (б).* 5.0 г субстанції розчиняють в ацетоні *P*, додають 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину ацетоном *P* до 10.0 мл.

*Розчин порівняння.* 50.0 мг субстанції і 50 мг диметилсульфону *P* розчиняють в ацетоні *P*, додають 10.0 мл розчину внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину ацетоном *P* до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка скляна розміром 1.5 м × 4 мм, заповнена діатомітом для газової хроматографії *P* із розміром частинок від 125 мкм до 180 мкм, із нанесеним 10 % (м/м) поліетиленглікольадипінатом *P*;
- газ-носіє азот для хроматографії *P*;
- швидкість газу-носія 30 мл/хв;
- температура колонки 165 °С;
- температура блока вводу проб і детектора 190 °С.



Хроматографують 1 мкл розчину порівняння. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висоти 3 піків, крім висоти піка розчинника, становили не менше 70 % шкали реєструючого пристрою. Порядок виходу піків має бути таким: диметилсульфоксид, диметилсульфон, дибензил.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення для піків диметилсульфоксиду та диметилсульфону становить не менше 3.

Хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину (а), на хроматограмі не має бути піка із часом утримування внутрішнього стандарту.

Хроматографують 1 мкл випробовуваного розчину (b) і 1 мкл розчину порівняння. Час хроматографування має бути в 4 рази більше часу утримування диметилсульфоксиду, що становить близько 5 хв.

Із хроматограми розчину порівняння розраховують відношення (*R*) площі піка диметилсульфоксиду до площі піка внутрішнього стандарту.

Із хроматограми випробовуваного розчину (b) розраховують відношення суми площ усіх піків, крім основного, піка внутрішнього стандарту та піка розчинника, до площі піка внутрішнього стандарту; відношення має бути не більше *R* (0.1 %).

**Вода** (2.5.12). Не більше 0.2 %. Визначення проводять із 10.0 г субстанції.

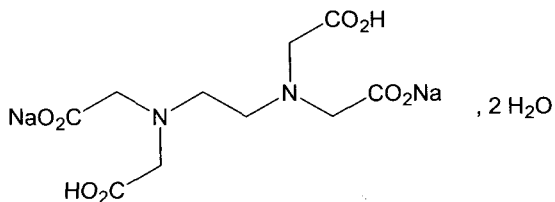
#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному скляному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ДИНАТРІЮ ЕДЕТАТ

Dinatrii edetas

### DISODIUM EDETATE



$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$

М.м. 372.2

Динатрію дигідро (етилендинітрил)тетраацетат дигідрат.

**Вміст:** не менше 98.5 % і не більше 101.0 %.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого ▽ або майже білого кольору ▲.

**Розчинність.** Розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

▼ **Перша ідентифікація:** А, В, D.

Друга ідентифікація: В, С, D. ▲

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Підготування зразка:** субстанцію досліджують у дисках.

**Відповідність:** спектру ФСЗ динатрію едетату.

**В.** 2 г субстанції розчиняють у 25 мл води *P*, додають 6 мл розчину свинцю нітрату *P*, струшують і додають 3 мл розчину калію йодиду *P*; не має утворюватися жовтий осад. Одержаний розчин підлягає 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*, підлягає розчином аміаку розведеним *P2* за червоним лакмусовим папером *P* і додають 3 мл розчину амонію оксалату *P*; не має утворюватися осад.

**D.** 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.

▼ **Домішка А.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

Визначення проводять у захищеному від світла місці.

**Суміш розчинників.** 10.0 г заліза(III) сульфату пентагідрату *P* розчиняють у 20 мл 0.5 *M* розчину кислоти сірчаної і додають 780 мл води *P*. pH одержаного розчину

доводять до 2.0 *l* *M* розчином натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл.

**Випробовуваний розчин.** 0.100 г субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25.0 мл.

**Розчин порівняння.** 40.0 мг кислоти нітрилтриоцтової *P* розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 0.1 мл випробовуваного розчину і доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до 100.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.10 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: сферичне вугілля графітізоване для хроматографії *P1* (5 мкм) із питомою площею поверхні 120 м<sup>2</sup>/г і розміром пор 25 нм.

**Рухома фаза:** 50.0 мг заліза(III) сульфату пентагідрату *P* розчиняють у 50 мл 0.5 *M* розчину кислоти сірчаної і додають 750 мл води *P*. рН одержаного розчину доводять до 1.5 0.5 *M* розчином кислоти сірчаної або 1 *M* розчином натрію гідроксиду і додають 20 мл етиленгліколю *P*. Одержаний розчин доводять водою *P* до об'єму 1000 мл.

**Швидкість рухомої фази:** 1 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 273 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл; розчини фільтрують і відразу хроматографують.

**Час хроматографування:** у 4 рази більше часу утримування комплексу заліза домішки *A*.

**Часи утримування:** комплексу заліза домішки *A* — близько 5 хв; комплексу заліза кислоти едетової — близько 10 хв.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння:

— коефіцієнт розділення: не менше 7 для піків комплексу заліза домішки *A* та комплексу заліза кислоти едетової;

— відношення сигнал/шум: не менше 50 для піка домішки *A*.

**Нормування:**

— домішка *A*: площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (0.1 %).▲

**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 випробовуваного розчину та до еталону перед додаванням кислоти тіогліколевої *P* додають 0.25 г кальцію хлориду *P*.

**Важкі метали (2.4.8, ▼метод *F*▲).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробу-

вання на важкі метали. Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm *Pb*) *P*.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 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*.

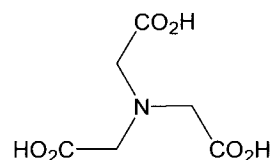
1 мл 0.1 *M* розчину свинцю нітрату відповідає 37.22 мг  $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: *A*.



*A*. нітрилтриоцтова кислота.▲

*N*

## ДИНАТРІЄВА СІЛЬ ЕТИЛЕНДІАМІНТЕТРАОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

*Dinatrii aethylen-diamintetraacetat*

## ТРИЛОН Б

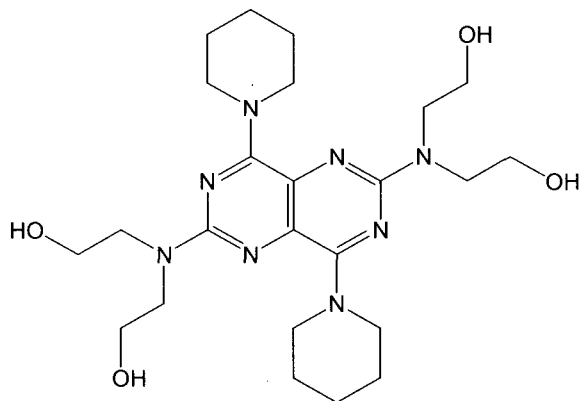
**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.01 % (100 ppm). До 10 мл розчину *S* додають 3 мл кислоти азотної розведеної *P* і фільтрують. Об'єм фільтрату доводять водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.06 % (600 ppm). 5 мл розчину *S* доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

## ДИПІРИДАМОЛ

## Dipyridamolum

## DIPYRIDAMOLE



$C_{24}H_{40}N_8O_4$   
[58-32-2]

М.м. 504.6

Дипіридамо́л містить не менше 98.5 % і не більше 101.5 % 2,2',2'',2'''-[[4,8-ди(піперидин-1-іл)піримідо[5,4-*d*]піримідин-2,6-дііл]динітрило]тетраетанолу, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок яскраво-жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в ацетоні *P*, розчинний в етанолі *P*.

(Розчиняється в розведених мінеральних кислотах.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **C**.

Друга ідентифікація: **A, B, D**.

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 162 °С до 168 °С.

**B.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші 0.1 *M* розчин кислоти хлористоводневої - метанол *P* (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю 0.1 *M* розчин кислоти хлористоводневої - метанол *P* (1:9) до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 350 нм повинен мати два максимуми: за довжин хвиль 232 нм і 284 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 284 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 232 нм має бути від 1.25 до 1.45.

**C.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати спектру ФСЗ дипіридамо́лу.

**D.** Близько 5 мг субстанції розчиняють у суміші 0.1 мл кислоти азотної *P* і 2 мл кислоти сірчаної *P*; з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 10.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10.0 мг ФСЗ дилтіазему гідрохлориду розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять випробовуваним розчином (а) до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.25 м × 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: 0.504 г калію дигідрофосфату *P* розчиняють у 370 мл води *P*, доводять рН розчину до 3.0 кислотою фосфорною *P* і додають 80 мл ацетонітрилу *P* та 550 мл метанолу *P*;
- швидкість рухомої фази 1.3 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 290 нм;
- температура колонки 30 °С.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину, 20 мкл розчину порівняння (а), 20 мкл розчину порівняння (б). Час хроматографування випробовуваного розчину має бути у 9 разів більше часу утримання дипіридамо́лу.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) коефіцієнт розділення піків дилтіазему та дипіридамо́лу становить не менше 2.0.

На хроматограмі випробовуваного розчинну площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 2 площі піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.02 % (200 ppm). До 0.250 г субстанції додають 10 мл води *P*, енергійно струшують

і фільтрують. Фільтр промивають 5 мл *води Р*. Фільтрат і промивні води об'єднують і доводять *водою Р* до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

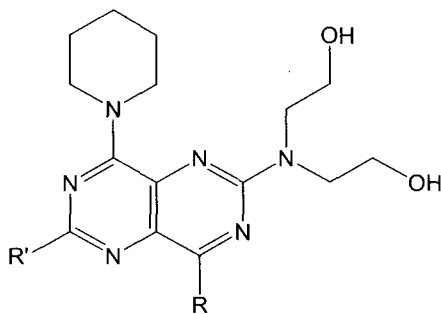
0.400 г субстанції розчиняють у 70 мл *метанолу Р* і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 50.46 мг  $C_{24}H_{40}N_8O_4$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

#### ДОМІШКИ



**A.**  $R = R' = NC_5H_{10}$ : 2,2'-[[4,6,8-три(піперидин-1-іл)піримідо[5,4-*d*]піримідин-2-іл]нітрило]діетанол,

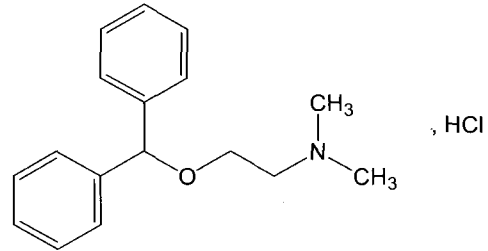
**B.**  $R = R' = N(CH_2-CH_2OH)_2$ : 2,2',2''2'''2''''2'''''-[[8-(піперидин-1-іл)піримідо[5,4-*d*]піримідин-2,4,6-триіл]тринітрило]гексаетанол,

**C.**  $R = NC_5H_{10}$ ,  $R' = Cl$ : 2,2'-[[2-хлор-4,8-ди(піперидин-1-іл)піримідо[5,4-*d*]піримідин-6-іл]нітрило]діетанол.

## ДИФЕНГІДРАМІНУ ГІДРОХЛОРИД

### Diphenhydramini hydrochloridum

#### DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{22}ClNO$   
[147-24-0]

М.м. 291.8

2-(Дифенілметокси)-*N,N*-диметилетанамін гідрохлорид.

**Вміст:** не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, 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: С, D.**

▲ **Друга ідентифікація: А, В, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 168 °С до 172 °С.

**B.** 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 довжини хвиль 253 нм, 258 нм і 264 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 258 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 253 нм має бути від 1.1 до 1.3. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 258 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 264 нм має бути від 1.2 до 1.4.

**C.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Підготування зразка:** субстанцію досліджують у дисках.

**Відповідність:** спектру ФСЗ дифенгідраміну гідрохлориду.

■

**D.** Субстанція дає реакції 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 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>.

▼ **Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину *S* додають 0.15 мл розчину метилового червоного *P* і 0.25 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої *P*; з'являється рожеве забарвлення, що переходить у жовте при додаванні не більше 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 70 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 20.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 5 мг ФЗС дифенгідраміну домішки *A* та 5 мг дифенілметанолу *P* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 10.0 мл. До 2.0 мл одержаного розчину додають 1.5 мл випробовуваного розчину та доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октилсилільний, деактивований відносно основ, для хроматографії *P* (5 мкм).

**Рухома фаза:** ацетонітрил *P* - розчин 5.4 г/л калію дигідрофосфату *P*, рН якого доведено до 3.0 кислотою фосфорною *P*, (35:65).

**Швидкість рухомої фази:** 1.2 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 10 мкл.

**Час хроматографування:** у 7 разів більше часу утримування дифенгідраміну.

**Відносні часи утримування** до дифенгідраміну (час утримування дифенгідраміну близько 6 хв): домішки *A* — близько 0.9; домішки *B* — близько 1.5; домішки *C* — близько 1.8; домішки *D* — близько 2.6; домішки *E* — близько 5.1.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b):

— коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків дифенгідраміну та домішки *A*.

**Нормування:**

— поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту площі піка домішки *D* множать на 0.7,

— домішка *A*: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),

— будь-яка інша домішка: площа піка не має перевищувати 0.6 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %),

— сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %),

— не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 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 та титрують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). До розрахунку беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

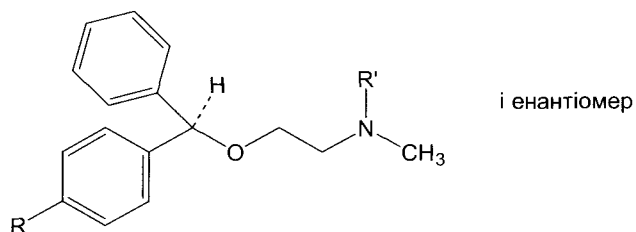
1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 29.18 мг C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

▼ **ДОМІШКИ**

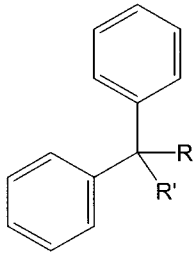
**Специфіковані домішки: A, B, C, D, E.**



**A.** R = R' = H : 2-(дифенілметокси)-*N*-метилетанамін,

**B.** R = R' = CH<sub>3</sub> : 2-[(*RS*)-(4-метилфеніл)фенілметокси]-*N,N*-диметилетанамін,

С.  $R = Br$ ,  $R' = CH_3$ : 2-[(*RS*)-(4-бромфеніл)фенілметокси]-*N,N*-диметилетанамін,



Д.  $R = OH$ ,  $R' = H$ : дифенілметанол (бензгідрол),

Е.  $R + R' = O$ : дифенілметанон (бензофенон).▲

N

**ДИМЕДРОЛ***Dimedrolum*

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді Р 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) Р.

## Е

## ЕВКАЛІПТА ЛИСТЯ

*Eucalypti folium***EUCALYPTUS LEAF**

Цілі або різані, листки старих пагонів *Eucalyptus globulus* Labill. Цільна сировина містить не менше 20 мл/кг ефірної олії, у перерахунку на безводну сировину, різана сировина містить не менше 15 мл/кг ефірної олії, у перерахунку на безводну сировину.

## ВЛАСТИВОСТИ

Сировина має ароматний запах цинеолу.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Листки переважно сірувато-зелені, відносно товсті, видовжені, еліптичні або дещо серпоподібні, звичайно до 25 см завдовжки, до 5 см завширшки. Черешок скручений, дуже складчастий, від 2 см до 3 см, іноді 5 см завдовжки. Шкірясті, жорсткі пластинки цільні, голі, із жовтаво-зеленою середньою жилкою. Бічні жилки з'єднуються біля краю пластинки у неперервну лінію. Край пластинки цільний і дещо потовщений. На обох поверхнях виявляються дрібні, безладно розташовані, бородавчасті темно-коричневі плями. У прохідному світлі можуть бути видимі дрібні ефіроолійні вмістища.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок сірувато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: фрагменти голих листових пластинок із дрібних товстостінних клітин епідерми з товстою кутикулою, численними продишовими апаратами аномоцитного типу (2.8.3) більше 80 мкм у діаметрі, зрідка групи коричневих клітин корка, 300 мкм у діаметрі, коричнювато-чорні в центрі; фрагменти ізобілатерального мезофілу із двома або трьома шарами полісадної паренхіми з кожного боку, у центрі декілька шарів губчастого мезофілу із видовжених клітин, розташованих так само як і полісадні клітини, містять призми та друзи кальцію оксалату; фрагменти мезофілу з великими схизогенними ефіроолійні вмістищами.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), ТШХ пластинки із шаром силікагелю *Р*.

*Випробовуваний розчин.* 0.5 г свіжоздрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) струшують із 5 мл *толуолу Р* протягом від 2 хв до 3 хв і фільтрують над близько 2 г *натрію сульфату безводного Р*.

*Розчин порівняння.* 50 мкл *цинеолу Р* розчиняють у *толуолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *етилацетат Р - толуол Р* (10:90). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують *розчином анісового альдегіду Р* і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмі розчину порівняння у середній частині має виявлятися зона, відповідна цинеолу. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна зона на рівні зони цинеолу на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням. Також має виявлятися інтенсивна фіолетова зона (вуглеводні) близько фронту розчинника. Можуть виявлятися також інші, менш інтенсивні зони.

## ВИПРОБУВАННЯ НАК ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 3 % почорнілих і побурілих листків, не більше 5 % стебел і не більше 2 % інших сторонніх домішок. Сировина не має містити серцеподібних і овальних сидячих листків молодих пагонів із численними вмістищами на обох поверхнях листової пластинки, що видимі як плями у прохідному світлі. Визначення проводять із 30 г сировини.

**Вода** (2.2.13). Не більше 100 мл/кг. Визначення проводять із 20.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12).

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 6.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять визначення (2.8.12), використовуючи 10.0 г свіжорізаної сировини, круглодонну колбу місткістю

500 мл, 200 мл *води Р*, 100 мл *глицерину Р* як дистильовану рідину та 0.5 мл *ксилолу Р* у градуйованій трубці. Перегонку проводять зі швидкістю від 2 мл/хв до 3 мл/хв протягом 2 год.

## ЕВКАЛІПТОВА ОЛІЯ

### *Eucalypti aetheroleum*

#### **EUCALYPTUS OIL**

Ефірна олія, одержана зі свіжого листа або свіжих верхівок пагонів різних видів *Eucalyptus* із високим вмістом 1,8-цинеолу методом перегонки з водяною парою та ректифікацією. Переважно використовують такі види: *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker і *Eucalyptus smithii* R.T. Baker.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина з ефіроолійним і камфорним запахом та камфорним смаком.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: В.*

*Друга ідентифікація: А.*

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*.

*Випробовуваний розчин.* 0.1 г субстанції розчиняють у *толуолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 50 мкл *цинеолу Р* розчиняють у *толуолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *етилацетат Р - толуол Р* (10:90). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують *розчином анісового альдегіду Р* і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5–10 хв.

На хроматограмі розчину порівняння у середній частині має виявлятися зона, відповідна *цинеолу*. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна зона на рівні зони *цинеолу* на хроматограмі

розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням. Можуть виявлятися інші слабо забарвлені зони.

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль. Часи утримування 5 основних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із часами утримування 5 основних піків на хроматограмі розчину порівняння.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.906 до 0.927.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.458 до 1.470.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від 0° до +10°.

**Розчинність у спирті** (2.8.10). Субстанція розчинна у 5 об'ємах *спирту* (70 % об/об) *Р*.

**Альдегіди.** 10 мл субстанції поміщають у пробірку діаметром 25 мм і заввишки 150 мм із притертою скляною пробкою, додають 5 мл *толуолу Р* і 4 мл *розчину гідроксиламіну спиртового Р*, енергійно струшують і відразу титрують 0.5 М *розчином калію гідроксиду у спирті* (60 % об/об) до переходу забарвлення від червоного до жовтого. Продовжують титрувати при струшуванні; кінцева точка титрування досягається, коли чисте жовте забарвлення зберігається у нижньому шарі після енергійного струшування протягом 2 хв та розділення шарів. Титрування проводять протягом близько 15 хв. Повторюють титрування, використовуючи інші 10 мл субстанції та відтитровану рідину від першого визначення, в яку додано 0.5 мл 0.5 М *розчину калію гідроксиду у спирті* (60 % об/об) як розчин порівняння для визначення кінцевої точки титрування. У другому титруванні має бути витрачено не більше 2.0 мл 0.5 М *розчину калію гідроксиду у спирті* (60 % об/об).

**Хроматографічний профіль.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* Випробовувана субстанція.

*Розчин порівняння.* 80 мкл  $\alpha$ -*нінену Р*, 10 мкл  $\beta$ -*нінену Р*, 10 мкл *сабінену Р*, 10 мкл  $\alpha$ -*феландрену Р*, 10 мкл *лімонену Р*, 0.8 мл *цинеолу Р* і 10 мг *камфори Р* розчиняють у 10 мл *ацетону Р*.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі із полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова, розміром 60 м × 0.25 мм, покрита шаром *макроголу 20000 Р*,
- газ-носіє *гелій для хроматографії Р*,
- лінійна швидкість газу-носія 1.5 мл/хв,
- поділ потоку 1:100.

Витримують температуру колонки 60 °С протягом 5 хв, потім підвищують температуру зі швидкістю 5 °С/хв



до 200 °С, температуру 200 °С витримують протягом 5 хв. Температура блока вводу проб і детектора 220 °С.

Хроматографують близько 0.5 мкл розчину порівняння. При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо число теоретичних тарілок, розраховане для піка лімонену при температурі 110 °С, становить не менше 30000; коефіцієнт розділення піків лімонену та цинеолу становить не менше 1.5.

Хроматографують 0.5 мкл випробовуваного розчину. Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках, методом внутрішньої нормалізації.

*Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- $\alpha$ -пінен: від слідових кількостей до 9.0 %,
- $\beta$ -пінен: менше 1.5 %,
- сабінен: менше 0.3 %,
- $\alpha$ -феландрен: менше 1.5 %,
- лімонен: від слідових кількостей до 12.0 %,
- 1,8-цинеол: не менше 70.0 %,
- камфора: менше 0.1 %.

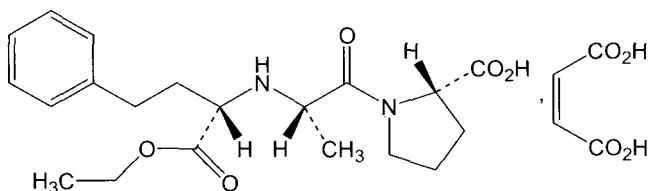
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

## ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ

### Enalaprili maleas

#### ENALAPRIL MALEATE



$C_{24}H_{32}N_2O_9$   
[76095-16-4]

М.м. 492.5

Еналаприлу малеат містить не менше 98.5 % і не більше 101.5 % (2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбоної кислоти (Z)-бутендіоату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, легко розчинний у метанолі *P*, практично не розчинний у метиленхлориді *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів.)

(Плавиться при температурі близько 144 °С.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ еналаприлу малеату.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.25 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *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.

**pH (2.2.3).** Від 2.4 до 2.9. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-48^\circ$  до  $-51^\circ$ , у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Буферний розчин А.** 2.8 г натрію дигідрофосфату моногідрату *P* розчиняють у 950 мл води *P*, доводять pH до 2.5 кислотою фосфорною *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл.

**Буферний розчин В.** 2.8 г натрію дигідрофосфату моногідрату *P* розчиняють у 950 мл води *P*, доводять pH до 6.8 розчином натрію гідроксиду концентрованим *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл.

**Суміш для розчинення.** Змішують 50 мл ацетонітрилу *P1* і 950 мл буферного розчину А.

**Випробовуваний розчин.** 30.0 мг субстанції розчиняють у суміші для розчинення та доводять об'єм розчину тією самою сумішшю до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю для розчинення до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 3.0 мг ФСЗ еналаприлу для перевірки придатності хроматографічної системи розчиняють у суміші для розчинення та доводять об'єм розчину тією самою сумішшю до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.15 м × 4.1 мм, заповнена сополімером стирол-дивінілбензолу Р із розміром частинок 5 мкм;
- швидкість рухомої фази 1.4 мл/хв;
- рухома фаза А: суміш 50 мл ацетонітрилу Р1 і 950 мл буферного розчину В;
- рухома фаза В: суміш 340 мл буферного розчину В і 660 мл ацетонітрилу Р1.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60
25 - 26	40 → 95	60 → 5
26 - 30	95	5

- детектування за довжини хвилі 215 нм;
- температура колонки 70 °С.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння (b). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримування піків мають бути: еналаприлу — близько 11 хв, домішки А — близько 12 хв. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відношення  $H_p/H_v$  становить не менше 10 ( $H_p$  — висота піка домішки А над базовою лінією;  $H_v$  — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між даним піком і піком еналаприлу).

Хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину і 50 мкл розчину порівняння (а).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %); площа будь-якого піка, крім основного та піка домішки А, не має перевищувати 0.3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %); сума площ усіх цих піків не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %). Не враховують піки, площа яких складає менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а), та пік, що відповідає кислоті малеїновій.

**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) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 3 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 30 мл і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20) до другого стрибка потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 16.42 мг  $C_{24}H_{32}N_2O_9$ .

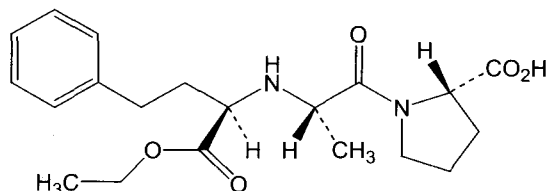
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

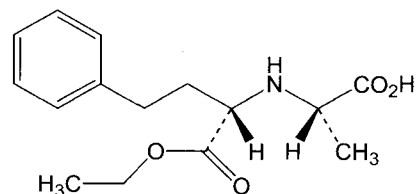
## ДОМІШКИ

**Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е, Н.**

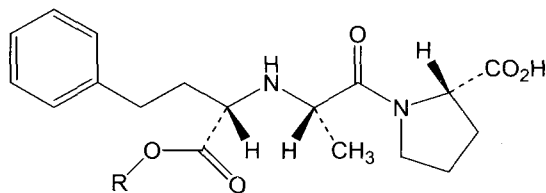
*Інші домішки, що виявляються* (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. *Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*): F, G, I.



**А.** (2S)-1-[(2S)-2-[(1R)-1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,



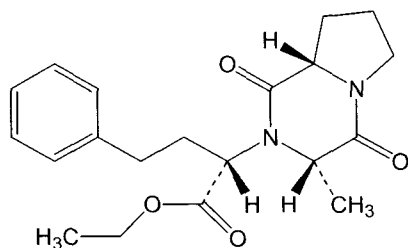
**В.** (2S)-2-[(1S)-1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,



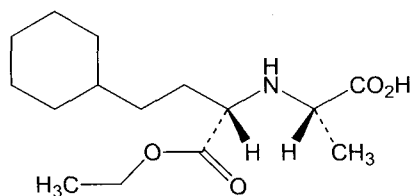
**С.** R = H : (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,

Е. R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-3-феніл-1-[(2-фенілетокси)карбоніл]пропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,

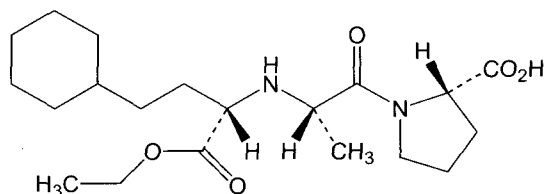
Ф. R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(бутоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,



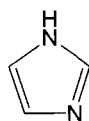
Д. етил (2S)-2-[(3S,8aS)-3-метил-1,4-діоксо-октагід-ропіроло[1,2-a]піразин-2-іл]-4-фенілбутаноат,



Г. (2S)-2-[(1S)-3-циклогексил-1-(етоксикарбоніл)пропіл]аміно]пропанова кислота,



Н. (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-3-циклогексил-1-(етоксикарбоніл)пропіл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота,

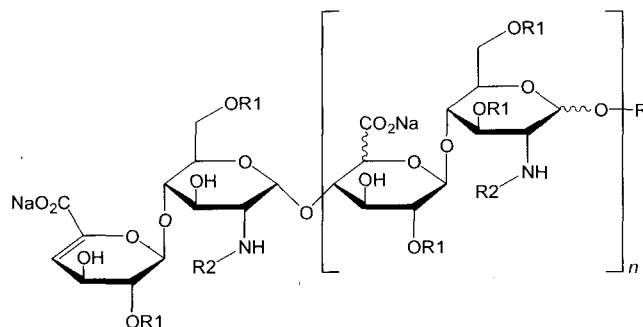


І. 1H-імідазол.

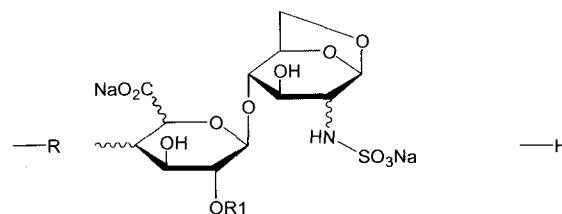
## ЕНОКСАПАРИН НАТРИЮ

### Enoxaparinum naticum

#### ENOXAPARIN SODIUM



Структура на кінці ланцюга, що відновлює	
1,6-ангідро	не 1,6-ангідро
n	n
від 0 до 20	від 1 до 21



R1=H або SO<sub>3</sub>Na      R2=SO<sub>3</sub>Na або CO-CH<sub>3</sub>

Еноксапарин натрію являє собою натрієву сіль гепарину низькомолекулярного, що одержують шляхом лужної деполімеризації бензилефірних похідних гепарину зі слизової оболонки кишечника свиней. Еноксапарин містить комплекс олігосахаридів, що досі достатньо не визначений. За сучасними даними, більшість його компонентів мають 4-енопіранозуронат на кінці ланцюга, що не відновлює. Від 15 % до 25 % компонентів мають 1,6-ангідро структуру на кінці ланцюга, що відновлює.

Еноксапарин натрію має витримувати вимоги монографії «Гепарини низькомолекулярні» зі змінами та доповненнями, наведеними нижче.

Середня (за масою) відносна молекулярна маса від 3800 до 5000, із характеристичним значенням молекулярної маси близько 4500.

Ступінь сульфатації становить близько 2 дисахаридних одиниць.

Активність не менше 90 МО і не більше 125 МО активності анти-фактора Ха у міліграмі, у перерахунку на суху речовину. Активність анти-фактора Іа не менше 20.0 МО/мг і не більше 35.0 МО/мг, у перерахунку на суху речовину. Відношення активності анти-фактора Ха до активності анти-фактора Іа становить від 3.3 до 5.3.

#### ВИРОБНИЦТВО

Еноксапарин одержують шляхом лужної деполімеризації бензилефірних похідних гепарину зі слизової обо-

лонки кишечника свиней в умовах, що забезпечують відповідність продукту вимогам щодо будови, як зазначено у ввідній частині монографії.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

Проводять ідентифікацію А, як зазначено в монографії *Гепарини низькомолекулярні*, використовуючи **ФСЗ еноксапарину натрію**.

Проводять ідентифікацію С, як зазначено в монографії *Гепарини низькомолекулярні*. Субстанція має відповідати наведеним нижче вимогам.

Середня (за масою) відносна молекулярна маса має становити від 3800 до 5000. Масова частка ланцюгів із молекулярною масою нижче 2000 має складати від 12.0 % до 20.0 %. Масова частка ланцюгів із молекулярною масою від 2000 до 8000 має складати від 68.0 % до 82.0 %.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл *води Р*. 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 6 шкали найбільш підхожого кольору.

**pH (2.2.3).** Від 6.2 до 7.7. 1.0 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від вуглецю діоксиду, *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** 50.0 мг субстанції розчиняють у 100 мл *0.01 М розчину кислоти хлористоводневої*. Оптична густина одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 231 нм, має бути від 14.0 до 20.0, у перерахунку на суху речовину.

**Бензиловий спирт.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчин внутрішнього стандарту.* Розчин 1 г/л *3,4-диметилфенолу Р* у *метанолі Р*.

*Випробовуваний розчин.* Близько 0.500 г субстанції розчиняють у 5.0 мл *1М розчину натрію гідроксиду* та витримують протягом 1 год. До одержаного розчину додають 1.0 мл *кислоти оцтової льодяної Р* і 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту та доводять об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

*Розчин порівняння.* Готують розчин 0.25 г/л *безилового спирту Р* у *воді Р*. 0.50 мл одержаного розчину змішують із 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту та доводять об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

*Передколонка:*

— *розмір:* 0.02 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* *силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р* (5 мкм).

*Колонка:*

— *розмір:* 0.15 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* *силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р* (5 мкм).

*Рухома фаза:* *метанол Р - ацетонітрил Р - вода Р* (5:15:80).

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 256 нм.

Із хроматограми розчину порівняння, обчислюють відношення (*R*<sub>1</sub>) висоти піка спирту бензилового до висоти піка внутрішнього стандарту. Із хроматограми випробовуваного розчину обчислюють відношення (*R*<sub>2</sub>) висоти піка спирту бензилового до висоти піка внутрішнього стандарту.

Вміст спирту бензилового, у відсотках (*м/м*), обчислюють за формулою:

$$\frac{0.0125 \times R_2}{m \times R_1}$$

де:

*m* — маса наважки субстанції, у грамах.

*Нормування:*

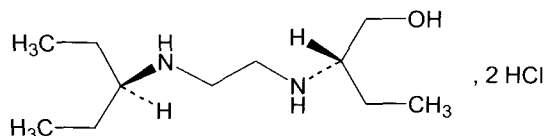
— *спирт бензиловий:* не більше 0.1 % (*м/м*).

**Натрій (2.2.23, метод I).** Від 11.3 % до 13.5 %, у перерахунку на суху речовину.

**ЕТАМБУТОЛУ ГІДРОХЛОРИД**

**Ethambutoli hydrochloridum**

**ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE**



**C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**  
[1070-11-7]

**М.м. 277.2**

Етамбутолу гідрохлорид містить не менше 97.0 % і не більше 101.0 % 2,2'-(етилендііміно)біс[(2S)-бутан-1-ол] дигідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, розчинний у 96 % спирті *P*.

(Плавиться при температурі близько 202 °С.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** А, D.

**Друга ідентифікація:** В, С, D.

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ етамбутолу гідрохлориду.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній при випробуванні «2-Амінобутанол», має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (b), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**С.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P* і додають 0.2 мл розчину міді сульфату *P*. До одержаного розчину додають 0.5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*; з'являється синє забарвлення.

**D.** Субстанція дає реакцію (a) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**pH** (2.2.3). Від 3.7 до 4.0. 0.2 г субстанції розчиняють у 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*.

**2-Амінобутанол.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *G P*.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.50 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 50 мг 2-амінобутанолу *P* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. 1 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 50 мг ФСЗ етамбутолу гідрохлориду розчиняють 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 (1 мкг) розчину порівняння (a), 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований *P* - вода *P* - метанол *P* (10:15:75) Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, нагрівають при температурі 110 °С протягом 10 хв, охолоджують і обприскують роз-

чином нінгідрину *P1*. Пластинку нагрівають при температурі 110 °С протягом 5 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a) пляма, відповідна 2-амінобутанолу, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %).

**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 0.5 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 3 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

До 70 мл розчину аміаку розведеного *P2* додають 4.0 мл розчину міді сульфату *P*, перемішують, додають 5.0 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і доводять водою *P* до об'єму 100 мл. 0.100 г субстанції розчиняють у 20 мл одержаного розчину та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. Аналогічно готують розчин порівняння із використанням 0.100 г ФСЗ етамбутолу гідрохлориду.

Кут оптичного обертання (2.2.7) одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 436 нм.

Вміст  $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$  розраховують, виходячи зі значень кута оптичного обертання та концентрації розчинів.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

N

Замість наведеної вище методики випробування «Кількісне визначення» можна застосовувати описану нижче методику.

При цьому субстанція має додатково витримувати випробування «Питоме оптичне обертання», наведене нижче.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +6.0° до +6.7°, у перерахунку на суху речовину. 2.50 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

При використанні наведеної нижче методики випробування «Кількісне визначення» субстанція має задовольняти таким вимогам.

Етамбутолу гідрохлорид містить не менше 98.0 % і не більше 100.5 % 2,2'-(етилендііміно)біс[(2*S*)-бутан-1-ол] дигідрохлориду, у перерахунку на суху речовину.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

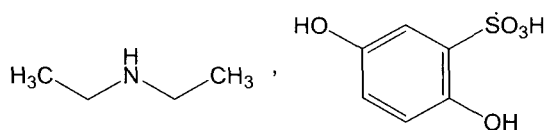
0,10 г субстанції розчиняють у суміші 50 мл кислоти оцтової безводної *P* та 8 мл розчину ртуті (II) ацетату *P* і титрують 0,1 *M* розчином кислоти хлорної до синезеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0,1 мл розчину кристалічного фіолетового *P*.

0,1 мл 0,1 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 13,86 мг  $C_{10}H_{17}NO_5S$ .

## ЕТАМЗИЛАТ

## Etamsylatum

## ETAMSYLATE



$C_{10}H_{17}NO_5S$   
[2624-44-4]

М.м. 263,3

Етамзилат містить не менше 99,0 % і не більше 101,0 % *N*-етилетанаміну 2,5-дигідроксибензолсульфонату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у метанолі *P*, розчинний в етанолі *P*, практично не розчинний у метиленхлориді *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **В.**

Друга ідентифікація: **А, С, Д.**

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 127 °С до 134 °С.

**В.** Інфрчервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ етамзилату.

**С.** 0,100 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 200,0 мл. 5,0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100,0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання

(2.2.25), одержаний відразу після приготування розчину, в області від 210 нм до 350 нм повинен мати два максимуми: за довжин хвиль 221 нм і 301 нм. Питомий показник поглинання в максимумі за довжини хвилі 301 нм має бути від 145 до 151.

**Д.** У пробірку поміщають 2 мл свіжоприготованого розчину *S*, приготованого як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», та 0,5 г натрію гідроксиду *P*. Суміш нагрівають і в парах, що з'являються, витримують вологий червоний лакмусовий папір *P*; папір забарвлюється у синій колір.

## 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).** Свіжоприготований розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод I).** Свіжоприготований розчин *S* має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 4,5 до 5,6. Вимірюють pH розчину *S*.

**Гідрохінон.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підхожий силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин.** 2,0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 10 мг гідрохінону *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (2000 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (2 мкг) розчину порівняння та сушать у струмені холодного повітря. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників метиленхлорид *P* - метилацетат *P* - етилацетат *P* (20:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені гарячого повітря і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна гідрохінону, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (0,1 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод С).** Не більше 0,0015 % (15 ppm). 1,0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 1,5 мл еталонного розчину свинцю (10 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).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі при температурі 60 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

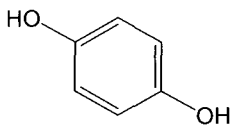
0.200 г субстанції розчиняють у суміші 10 мл *води Р* і 40 мл *кислоти сірчаної розведеної Р* і титрують 0.1 М розчином *церію сульфату* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину *церію сульфату* відповідає 13.16 мг  $C_{10}H_{17}NO_5S$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

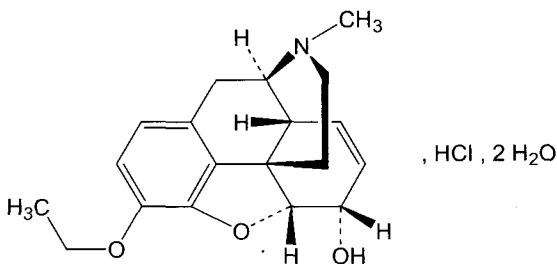


А. бензол-1,4-діол (гідрокінон).

## ЕТИЛМОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД

Ethylmorphini hydrochloridum

### ETHYLMORPHINE HYDROCHLORIDE



$C_{19}H_{24}ClNO_3 \cdot 2H_2O$

М.м. 385.9

7,8-Дидегідро-4,5 $\alpha$ -епокси-3-етокси-17-метилморфінан-6 $\alpha$ -ол гідрохлорид дигідрат.

**Вміст:** не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у *воді Р* і 96 % *спирті Р*, практично не розчинний у *циклогексані Р*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, D.

*Друга ідентифікація:* В, С, D.

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* еталонному спектру ДФУ етилморфіну гідрохлориду.

В. 0.5 г субстанції поміщають у пробірку, розчиняють у 6 мл *води Р* і додають 15 мл 0.1 М розчину *натрію гідроксиду*. Стінку пробірки потирають скляною паличкою; утворюється білий кристалічний осад, який збирають, промивають і розчиняють у 20 мл *води Р*, нагрітої до температури 80 °С. Одержаний розчин фільтрують і охолоджують на льодяній бані; утворюються кристали, температура плавлення (2.2.14) яких після висушування у вакуумі протягом 12 год має бути від 85 °С до 89 °С.

С. До близько 10 мг субстанції додають 1 мл *кислоти сірчаної Р*, 0.05 мл розчину *заліза(III) хлориду Р2* і нагрівають на водяній бані; з'являється блакитне забарвлення, яке переходить у червоне при додаванні 0.05 мл *кислоти азотної Р*.

Д. Розчин S, приготований, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.500 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.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.05 мл розчину *метилового червоного Р* і 0.2 мл 0.02 М розчину *кислоти хлористоводневої*; з'являється червоне забарвлення, яке переходить у жовте при додаванні 0.4 мл 0.02 М розчину *натрію гідроксиду*.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від -102° до -105°, у перерахунку на безводну речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 12.5 мг *кодеїну Р* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 5.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 0.5 мл розчину порівняння (б) доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (д).* До 1.0 мл випробовуваного розчину додають 1.0 мл розчину порівняння (б) і доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

*Колонка:*

- *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм;
- *нерухома фаза:* силікагель октилсилільний для хроматографії Р (5 мкм);
- *температура:* 30 °С.

*Рухома фаза:* 1.25 г *натрію гептансульфонату Р* додають до суміші 12.5 мл *кислоти оцтової льодяної Р* та 5 мл розчину 20 % (об/об) *триетиламіну Р* у суміші рівних об'ємів *метанолу Р* та *води Р*. Одержаний розчин доводять *водою Р* до об'єму 1000 мл. До 550 мл одержаного розчину додають 450 мл *метанолу Р*.

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 230 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 10 мкл.

*Час хроматографування:* у 4 рази більше часу утримування етилморфіну.

*Відносні часи утримування до етилморфіну (час утримування етилморфіну близько 6.2 хв):* домішки В — близько 0.7; домішки С — близько 0.8; домішки Д — близько 1.3; домішки А — близько 2.5.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (д):

- *коефіцієнт розділення:* не менше 5 для піків етилморфіну та домішки С.

*Нормування:*

- *поправковий коефіцієнт:* для розрахунку вмісту множать площу піка домішки Д на 0.4,
- *домішки А, В, D:* площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %),
- *домішка С:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %),
- *будь-яка інша домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),

— *сума домішок, крім домішки С:* сума площ піків не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),

— *не враховують:* піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %). ▲

**Вода (2.5.12).** Від 8.0 % до 10.0 %. Визначення проводять із 0.250 г субстанції.

**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 5 мл 0.01 М розчину *кислоти хлористоводневої* та 30 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.

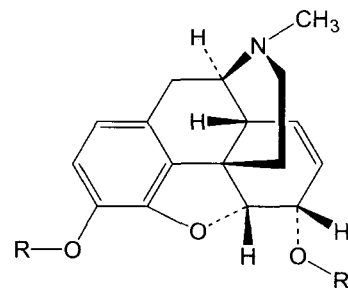
1 мл 0.1 М розчину *натрію гідроксиду* відповідає 34.99 мг  $C_{19}H_{24}ClNO_3$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

▼ **ДОМІШКИ**

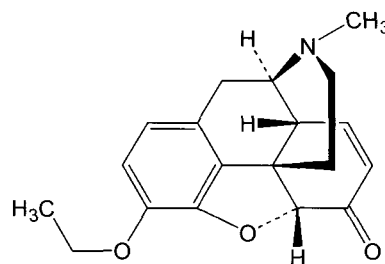
*Специфіковані домішки: А, В, С, D.*



**A.** R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 7,8-дидегідро-4,5α-епокси-3,6α-діетокси-17-метилморфінан,

**B.** R = R' = H : морфін,

**C.** R = CH<sub>3</sub>, R' = H : кодеїн,



**D.** 7,8-дидегідро-4,5α-епокси-3-етокси-17-метилморфінан-6-он (етилморфінон). ▲



## 3

## ЗВІРОБІЙ

## Hyperici herba

## ST. JOHN'S WORT

Цілі або різані, висушені квітучі верхівки *Hypericum perforatum* L., зібрані у період цвітіння. Сировина містить не менше 0.08 % суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин ( $C_{30}H_{16}O_8$ ; М.м. 504.4) і суху сировину.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розгалужені, голі стебла мають 2 більш або менш виражених подовжніх ребра. Листки супротивні, сидячі, без прилистків, довгасто-овальні, від 15 мм до 30 мм завдовжки; по краях листка наявні залозки, що мають вигляд чорних крапок, по всій поверхні листків розсіяні численні дрібні видільні залозки, що чітко просвічуються у прохідному світлі. Квітки правильні, на верхівках стебел зібрані у щиткоподібні волоті. Вони мають 5 зелених загострених чашолистків із чорними секреторними залозками по краях; 5 оранжево-жовтих пелюсток також із чорними секреторними залозками по краях; 3 пучки тичинок, кожний з яких складається із численних оранжево-жовтих тичинок, і 3 плодолистки, що увінчані червоними стовпчиками.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленувато-жовтого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: фрагменти багатокутних клітин епідерми із потовщеними, намистоподібними оболонками та продиховими апаратами парацитного або аномоцитного типів (2.8.3); фрагменти листка та чашолистка із великими ефіроолійними залозами та клітинами із червоним пігментом; тонкостінні видовжені клітини епідерми пелюсток із прямими або звивистими антиклінальними оболонками; трахеїди та трахеїдоподібні судини із пористими оболонками та групи товстостінних волокон; фрагменти прямокутної, здерев'янілої та пористої паренхіми; фіброзний шар пиляка та видовжені тонкостінні клітини тичинкової нитки зі складчастою кутикулою; поодинокі або згруповані численні пилкові зерна із 3 порами та гладенькою екзиною та друзи кальцію оксалату.

**С.** Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

*Випробовуваний розчин.* 0.5 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) перемішують із 10 мл метанолу Р у водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв і фільтрують.

*Розчин порівняння.* 5 мг рутину Р і 5 мг гіперозиду Р розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластини смугами по 10 мм наносять 10 мкл випробовуваного розчину та 5 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна Р - вода Р - етилацетат Р (6:9:90). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв, обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, потім — розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р. Пластинку витримують протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній третині — зона рутину, вище неї — зона гіперозиду, обидві жовто-оранжевої флуоресценції. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: у нижній третині — зони рутину та гіперозиду червонувато-оранжевої флуоресценції, у нижній частині верхньої третини — зона псевдогіперіцину, вище неї — зона гіперіцину, обидві червоної флуоресценції. Можуть виявлятися також інші зони жовтої або синьої флуоресценції.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 3 % стебел діаметром більше 5 мм, не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 7.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Випробовуваний розчин.* 0.800 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у круглодонну кол-

бу місткістю 100 мл, додають 60 мл суміші вода Р - тетрагідрофуран Р (20:80), перемішують за допомогою магнітної мішалки та кип'ятять у водяній бані при температурі 70 °С зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Одержану суміш центрифугують при 700 g протягом 2 хв і надосадову рідину переносять у колбу місткістю 250 мл. Залишок за допомогою 60 мл суміші вода Р - тетрагідрофуран Р (20:80) кількісно переносять у ту саму круглодонну колбу місткістю 100 мл, знову нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хв, центрифугують при 700 g протягом 2 хв, надосадову рідину об'єднують з екстрактом у колбі місткістю 250 мл і випарюють насухо. До одержаного залишку додають 15 мл метанолу Р і за допомогою ультразвуку переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Колбу місткістю 250 мл обполіскують метанолом Р, промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл, доводять тим самим розчинником до об'єму 25.0 мл і знову центрифугують. 10 мл надосадової рідини фільтрують крізь шприцевий фільтр (0.2 мкм), відкидаючи перші 2 мл фільтрату. 5.0 мл одержаного фільтрату поміщають у мірну колбу і доводять метанолом Р до об'єму 25.0 мл.

*Компенсаційний розчин. Метанол Р.*

Вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 590 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 125}{m \times 870}$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 590 нм,

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперіцину, що дорівнює 870.

*N*

## ЗВІРОБОЮ ТРАВА

Допускається використання цілих або різанах висушених квітучих верхівок *Hypericum perforatum* L., або *Hypericum maculatum* Crantz (*H. quadrangulum* auct. non L.), або суміші цих видів. Сировина містить не менше 1.2 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>; М.м. 464.4) і суху сировину.

*Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.*

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Верхні частини стебел із листками, квітками, пуп'янками та недоспілими плодами. Стебла порож-

нисті, циліндричні, до 30 см завдовжки, із двома (*H. perforatum*) або чотирма (*H. maculatum*) подовжніми ребрами, від зеленувато-жовтого до сірувато-зеленого, іноді рожевувато-фіолетового кольору. Листки супротивні, сидячі, довгасті або довгасто-овальні, цільнокраї, голі, до 3.5 см завдовжки, до 1.4 см завширшки, від сірувато-зеленого до темно-зеленого кольору. У *H. perforatum* листки із численними вмістищами у вигляді світлих крапок, що просвічуються. Квітки численні, близько від 1 см до 1.5 см у діаметрі, зібрані у щиткоподібні волоті. Чашечка зрослолиста, глибоко п'ятироздільна, чашолистки ланцетні, тонко загострені (*H. perforatum*) або довгасто-овальні із пригупленою верхівкою (*H. maculatum*). Віночок роздільнопелюстковий, у 2-3 рази довший за чашечку, п'ять пелюсток яскраво-жовтого або жовтого кольору із чорними крапками, що добре помітні під лупою. Тичинки численні, зрослися біля основи нитками у три пучки. Плід — тригнізда багатонасінна коробочка, зеленувато-коричневого кольору.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленувато-жовтого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: клітини епідерми зі звивистими, намистоподібно потовщеними оболонками; продихові апарати аномоцитного типу (2.8.3); вмістища овальної форми із червонувато-фіолетовим пігментом; безбарвні вмістища, що просвічуються, (*H. perforatum*), наявні зрідка або відсутні (*H. maculatum*).

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 50 % стебел, у тому числі відділених при аналізі; не більше 2 % сторонніх часток, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 13.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (500) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Вихідний розчин.* 0.30 г здрібноної на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону Р і 2 мл кислоти хлористоводневої Р1, кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Тампон із вати додають до залишку у круглодонну колбу та екстрагують 2 порціями, по 20 мл кожна, ацетону Р, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотнім холодильником протягом 10 хв, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують кожний витяг крізь тампон із вати у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном Р до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води Р і струшують суміш із 15 мл етилацетату Р, а потім із 3

порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату Р*. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділительній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, *води Р*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу та доводять об'єм розчину *етилацетатом Р* до 50.0 мл.

*Випробовуваний розчин*. До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р* і доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

*Компенсаційний розчин*. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{t},$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

*t* — маса наважки випробуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

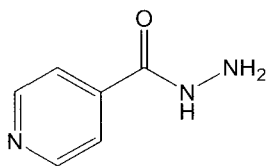
*За наявністю необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.*

## I

## ІЗОНІАЗИД

## Isoniazidum

## ISONIAZID



$C_6H_7N_3O$   
[54-85-3]

М.м. 137.1

Ізоніазид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % піридин-4-карбогідрозиду, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B**.  
Друга ідентифікація: **A, C**.

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 170 °С до 174 °С.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру *ФСЗ* ізоніазиду.

**C.** 0.1 г субстанції розчиняють у 2 мл води *P*. До одержаного розчину додають 10 мл теплового розчину 10 г/л ваніліну *P*. Одержану суміш відстоюють, потираючи стінку пробірки скляною паличкою; утворюється жовтий осад. Одержаний осад перекристалізують із 5 мл спирту (70 % об/об) *P*. Температура плавлення (2.2.14) висушених при температурі від 100 °С до 105 °С кристалів має бути від 226 °С до 231 °С.

## 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).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 6.0 до 8.0. Вимірюють pH розчину *S*.

**Гідразин і супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель *GF*<sub>254</sub> *P*.

**Випробовуваний розчин.** 1.0 г субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів ацетону *P* і води *P* і доводять об'єм розчину тією самою сумішню розчинників до 10.0 мл.

**Розчин порівняння.** 50.0 мг гідразину сульфату *P* розчиняють у 50 мл води *P* і доводять об'єм розчину ацетоном *P* до 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 0.2 мл випробовуваного розчину і доводять об'єм розчину сумішню рівних об'ємів ацетону *P* і води *P* до 100.0 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (0.25 мкг гідразину сульфату і 1 мкл ізоніазиду) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішню розчинників вода *P* - ацетон *P* - метанол *P* - етилацетат *P* (10:20:20:50). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.2 %).

Пластинку обприскують розчином диметиламінобензальдегіду *P1* і переглядають при денному світлі. На хроматограмі розчину порівняння виявляється додаткова пляма, відповідна гідразину.

На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна гідразину, не має бути інтенсивнішою за пляму гідразину на хроматограмі розчину порівняння (0.05 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод C).** Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випро-

бування 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 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

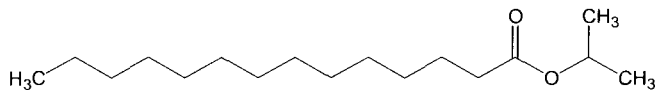
0.250 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 20.0 мл одержаного розчину додають 100 мл *води P*, 20 мл *кислоти хлористоводневої P*, 0.2 г *калію бромиду P* і титрують краплями, при постійному перемішуванні 0.0167 *M розчином калію бромату P* до зникнення червоного забарвлення, використовуючи як індикатор 0.05 мл *розчину метилового червоного P*.

1 мл 0.0167 *M розчину калію бромату P* відповідає 3.429 мг  $C_6H_7N_3O$ .

## ІЗОПРОПІЛМІРИСТАТ

### Isopropylis myristas

#### ISOPROPYL MYRISTATE



$C_{17}H_{34}O_2$

М.м. 270.5

1-Метилетил тетрадеканоат разом зі змінною кількістю інших ізопропілових ефірів жирних кислот.

*Вміст:* не менше 90.0 %  $C_{17}H_{34}O_2$ .

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна, масляниста рідина.

**Розчинність.** Не змішується з водою *P*, змішується з 96 % спиртом *P*, метиленхлоридом *P*, жирними оліями та вазеліновим маслом *P*.

(Відносна густина становить близько 0.853.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В.

*Друга ідентифікація:* А, С.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо числа омилення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні «Кількісне визначення».

*Нормування:* час утримування основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

**С.** 2 мл розчину 1 г/л субстанції в 96 % спирті *P* нашаровують на свіжоприготований розчин, що містить 20 мг *диметиламінобензальдегіду P* у 2 мл *кислоти сірчаної P*; через 2 хв на межі поділу двох рідин з'являється жовтаво-червоне забарвлення, що поступово переходить у червоне.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод І).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_7$ .

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.434 до 1.437.

**В'язкість (2.2.9).** Від 5 мПа·с до 6 мПа·с.

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 1.0.

**Йодне число (2.5.4).** Не більше 1.0.

**Число омилення (2.5.6).** Від 202 до 212.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Газова хроматографія (2.2.28).

*Розчин внутрішнього стандарту.* 50.0 мг *трикозану P* розчиняють у *гептані P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 250.0 мл.

*Випробовуваний розчин.* 20.0 мг субстанції розчиняють у розчині внутрішнього стандарту та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння.* 20.0 мг *ФСЗ ізопропілтетрадеканоату* розчиняють у розчині внутрішнього стандарту та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

## Колонка:

- матеріал: кварц,
- розмір: 50 м × 0.2 мм,
- нерухома фаза: полі(ціанопропіл)силоксан Р (товщина шару 0.2 мкм).

Газ-носії: гелій для хроматографії Р.

Лінійна швидкість газу-носія: 1 мл/хв.

Поділ потоку: 1:40.

## Температура:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0 - 6	125 → 185
	6 - 16	185
Блок вводу проб		250
Детектор		250

Детектор: полуменеве-іонізаційний.

Об'єм проби, що вводиться: 2 мкл.

Вміст C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> обчислюють у відсотках.

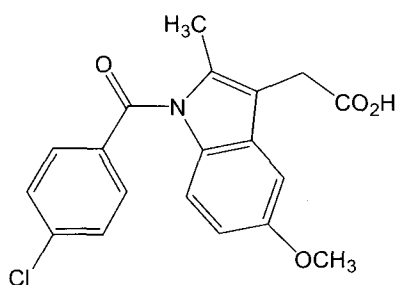
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ІНДОМЕТАЦИН

## Indometacinum

## INDOMETACIN

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>  
[53-86-1]

М.м. 357.8

Індометацин містить не менше 98.5 % і не більше 100.5 % [1-(4-хлорбензоіл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]оцтової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді Р, помірно розчинний у 96 % спирті Р.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: А, В, D, Е.

А. Температура плавлення (2.2.14). Від 158 °С до 162 °С.

В. 25 мг субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол Р (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішню розчинників до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять сумішню 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол Р (1:9) до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 300 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 318 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 170 до 190.

С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ індометацину. Для випробування субстанцію не перекристалізують.

D. 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % спирту Р, якщо необхідно, злегка нагріваючи. До 0.1 мл одержаного розчину додають 2 мл свіжоприготованої суміші розчин 250 г/л гідроксиламіну гідрохлориду Р - розчин натрію гідроксиду розведений Р (1:3), 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і 1 мл розчину заліза(III) хлориду Р2 і перемішують; з'являється фіолетово-рожеве забарвлення.

Е. До 0.5 мл розчину субстанції у 96 % спирті Р, одержаного у випробуванні D, додають 0.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду Р2. Осад, що утворився, розчиняють при перемішуванні та нагрівають на водяній бані; з'являється синювато-зелене забарвлення. Продовжують нагрівати ще протягом 5 хв і охолоджують у льодяній бані протягом 2 хв; утворюється осад, забарвлення змінюється на світло-сірувато-зелене. Додають 3 мл 96 % спирту Р; розчин стає прозорим і з'являється фіолетово-рожеве забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель HF<sub>254</sub> Р. Суміш для нанесення тонкого шару готують із використанням розчину 46.8 г/л натрію дигідрофосфату 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 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 *петролейний ефір Р - ефір Р* (30:70). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Важкі метали** (2.4.8, метод С). Не більше 0.002 % (20 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 4 мл *еталонного розчину свинцю* (10 ppm Рb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 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 75 мл *ацетону Р* і пропускають струмінь *азоту Р*, вільного від вуглецю діок-

сиду, протягом 15 хв, підтримуючи постійним струм азоту. Титрують 0.1 М розчином *натрію гідроксиду*, використовуючи як індикатор 0.1 мл розчину *фенолфталеїну Р*.

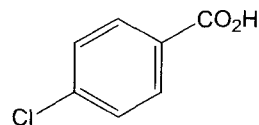
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 М розчину *натрію гідроксиду* відповідає 35.78 мг  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

#### ДОМІШКИ



А. 4-хлорбензойна кислота.

## К

## КАЛЬЦІЮ ГЛІЦЕРОФОСФАТ

## Calcii glycerophosphas

## CALCIUM GLYCEROPHOSPHATE

C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CaO<sub>6</sub>P

М.м. 210.1

Кальцію гліцерофосфат є сумішшю у змінному співвідношенні кальцію (*RS*)-2,3-дигідроксипропілфосфату та кальцію 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етилфосфату, яка може бути гідратована. Кальцію гліцерофосфат містить не менше 18.6 % і не більше 19.4 % Ca, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 1 г субстанції змішують з 1 г калію гідросульфату *P* у пробірці, спорядженій скляною трубкою, й обережно нагрівають, направляючи білу пару на фільтрувальний папір, змочений свіжоприготованим розчином 10 г/л натрію нітропрусида *P*. Фільтрувальний папір має забарвитися у синій колір при взаємодії з *ніперидином P*.

**B.** 0.1 г субстанції спалюють у тиглі, додають 5 мл кислоти азотної *P*, нагрівають на водяній бані протягом 1 хв і фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на фосфати (2.3.1).

**C.** Субстанція дає реакцію (b) на кальцій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.5 г субстанції розчиняють при кімнатній температурі у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 150 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* за ступенем каламутності не має перевищувати еталон III.

**Кислотність або лужність.** До 100 мл розчину *S* додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 1.5 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої або 0.5 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Кислота лимонна.** 5.0 г субстанції струшують із 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 0.15 мл кислоти сірчаної *P* і знову фільтрують. До одержаного фільтрату додають 5 мл розчину ртуті сульфату *P*, нагрівають до кипіння, додають 0.5 мл розчину 3.2 г/л калію перманганату *P* і знову нагрівають до кипіння; не має утворюватися осад.

**Гліцерин і спирторозчинні речовини.** 1.000 г субстанції струшують із 25 мл 96 % спирту *P* протягом 1 хв і фільтрують. Фільтрат упарюють насухо на водяній бані. Одержаний залишок сушать при температурі 70 °C протягом 1 год. Маса залишку має бути не більше 5 мг (0.5 %).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.05 % (500 ppm). 0.1 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл кислоти оцтової *P* та 8 мл води *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Фосфати (2.4.11).** Не більше 0.04 % (400 ppm). 2.5 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на фосфати.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять, використовуючи розчин *S*.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0003 % (3 ppm). 0.33 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.005 % (50 ppm). 0.20 г субстанції мають витримувати випробування на залізо.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.002 % (20 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у 10 мл буферного розчину рН 3.5 *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 (2 ppm *Pb*) *P*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 150 °C протягом 4 год.



**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

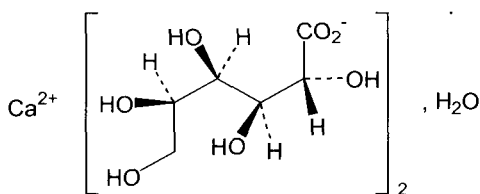
0.200 г субстанції розчиняють у воді Р. Визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едтату відповідає 4.008 мг Са.

**КАЛЬЦІУ ГЛЮКОНАТ  
ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**

**Calcii gluconas ad iniectione**

**CALCIUM GLUCONATE FOR INJECTION**



**C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>CaO<sub>14</sub>·H<sub>2</sub>O**

**М.м. 448.4**

Кальцію глюконат для ін'єкцій містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % кальцію D-глюконату моногідрату.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний або гранульований порошок білого ▽ або майже білого ▲ кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у киплячій воді Р.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ▽ ТШХ пластинки із шаром силікагелю G Р ▲.

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у 1 мл води Р, якщо необхідно, нагріваючи у водяній бані при температурі 60 °С.

**Розчин порівняння.** 20 мг ФСЗ кальцію глюконату розчиняють у 1 мл води Р, якщо необхідно, нагріваючи у водяній бані при температурі 60 °С.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (100 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщують

у камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку концентрований Р - етилацетат Р - вода Р - 96 % спирт Р* (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають з камери, сушать при температурі 100 °С протягом 20 хв. Потім пластинку охолоджують і обприскують розчином 50 г/л *калію дихромату Р* у розчині 40 % (м/м) *кислоти сірчаної Р*. Хроматограму переглядають через 5 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

**В.** Близько 20 мг субстанції дають реакцію (b) на кальцій (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Розчин S.** До 10.0 г субстанції додають 90 мл киплячої води дистильованої Р, кип'ятять при перемішуванні протягом не більше 10 с до повного розчинення і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод ІІ). Забарвлення розчину S при температурі 60 °С має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>7</sub>.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин S після охолодження до температури 20 °С за ступенем каламутності не має перевищувати еталон ІІ.

**pH** (2.3). Від 6.4 до 8.3. 1.0 г субстанції при нагріванні на водяній бані, розчиняють у 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р.

**Органічні домішки та кислота борна.** 0.5 г субстанції поміщують у фарфорову чашку, попередньо промиту кислотою сірчаною Р, і поміщують у льодяну баню. Додають 2 мл охолодженої кислоти сірчаної Р і перемішують; не має з'явитися жовте або коричневе забарвлення. До одержаного розчину додають 1 мл розчину хромотропу ІІ В Р; з'являється фіолетове забарвлення, що не переходить у темно-синє. Забарвлення одержаної суміші має бути не інтенсивнішим забарвлення суміші 1 мл розчину хромотропу ІІ В Р і 2 мл охолодженої кислоти сірчаної Р.

**Оксалати.** Не більше 0.01 % (100 ppm). Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді для хроматографії Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин порівняння.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді для хроматографії Р, додають 0.5 мл розчину 0.152 г/л натрію оксалату Р у воді для хроматографії Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з кондуктометричним детектором за таких умов:

- захисна колонка розміром 30 мм × 4 мм, заповнена підходящою сильною аніонобмінною смолою з розміром частинок від 30 мкм до 50 мкм;
- дві колонки, кожна розміром 0.25 м × 4 мм, заповнені підходящою сильною аніонобмінною смолою з розміром частинок від 30 мкм до 50 мкм;
- мікромембранна аніон-заглушуюча колонка, з'єднана послідовно із захисною і аналітичними колонками; аніон-заглушуюча колонка обладнана пристроєм, що дозволяє пропускати розчин для регенерації заглушуючої колонки в напрямку, протилежному напрямку руху рухомої фази зі швидкістю 4 мл/хв;
- рухома фаза: 0.212 г натрію карбонату безводного *P* і 63 мг натрію гідрокарбонату *P* розчиняють у воді для хроматографії *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл;
- швидкість рухомої фази 2 мл/хв;
- розчин для регенерації заглушуючої колонки: розчин 1.23 г/л кислоти сірчаної *P* у воді для хроматографії *P*.

Хроматографують 50 мкл розчину порівняння, одержуючи не менше п'яти хроматограм. Хроматографічна система вважається придатною, якщо відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка оксалату на хроматограмі розчину порівняння, становить не більше 2.0 %.

Поперемінно хроматографують 50 мкл випробовуваного розчину і 50 мкл розчину порівняння, одержуючи не менше трьох хроматограм.

Вміст оксалату, у ppm, обчислюють за формулою:

$$\frac{S_T \times 50}{S_R - S_T},$$

де:

$S_T$  — площа піка оксалату на хроматограмі випробовуваного розчину;

$S_R$  — площа піка оксалату на хроматограмі розчину порівняння.

**Сахароза та цукри, що відновлюють.** 0.5 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл кислоти хлористоводневої *P* і 10 мл води *P*. Кип'ятять протягом 5 хв, охолоджують, додають 10 мл розчину натрію карбонату *P* і витримують протягом 10 хв. Потім доводять об'єм розчину водою *P* до 25 мл і фільтрують. До 5 мл фільтрату додають 2 мл розчину мідно-тартратного *P* і кип'ятять протягом 1 хв, одержаний розчин витримують протягом 2 хв; не має утворюватися червоний осад.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.005 % (50 ppm). До 10 мл попередньо профільтрованого розчину *S* додають 5 мл води *P*. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Фосфати (2.4.11).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 1 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на фосфати.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.005 % (50 ppm). Попередньо профільтрований розчин *S* має витримувати випробування на сульфати. Еталон готують із використанням 7.5 мл еталонного розчину сульфату (10 ppm  $SO_4$ ) *P* і 7.5 мл води дистильованої *P*.

**Залізо.** Не більше 0.00050 % (5.0 ppm Fe). Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 2.0 г субстанції помішають у колбу із політетрафторетилену місткістю 100 мл, додають 5 мл кислоти азотної *P*, кип'ятять, упарюючи майже насухо. Додають 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого *P* і знову упарюють майже насухо. Обробку водню пероксидом повторюють до одержання прозорого розчину. Одержаний розчин за допомогою 2 мл кислоти азотної *P* переносять у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою розведеною *P* до 25.0 мл. Компенсаційний розчин готують аналогічно до випробовуваного розчину, використовуючи 0.65 г кальцію хлориду *P*1 замість субстанції.

**Розчини порівняння.** Готують розведенням еталонного розчину заліза (20 ppm Fe) *P* кислотою хлористоводневою розведеною *P*.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 248.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим залізним катодом і повітряно-ацетиленове полум'я. Урахування неселективного поглинання проводять за допомогою дейтерієвої лампи.

**Магній і лужні метали.** До 0.50 г субстанції додають суміш 1.0 мл кислоти оцтової розведеної *P* і 10.0 мл води *P* і відразу кип'ятять при перемішуванні до повного розчинення. До киплячого розчину додають 5.0 мл розчину амонію оксалату *P* і витримують протягом 6 год. Потім фільтрують крізь скляний фільтр (1.6) (2.1.2) у фарфоровий тигель, обережно упарюють насухо і прожарюють. Маса залишку не має перевищувати 2 мг (0.4 %).

**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*.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 167 МО/г.

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^2$  мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) у грамі. Визначення проводять методом висівання на чашки. Субстанція має витримувати випробування на *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus* (2.6.13).

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.350 г субстанції розчиняють у 20 мл гарячої води *P*, охолоджують і доводять об'єм розчину водою *P* до 300 мл. Визначення кальцію проводять методом комплексометричного титрування (2.5.11), використовуючи 50 мг індикаторної суміші кислоти кальконкарбонної *P*.

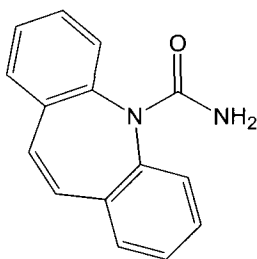
1 мл 0.1 *M* розчину натрію едтату відповідає 44.84 мг  $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ .

■

КАРБАМАЗЕПІН

Carbamazepinum

CARBAMAZEPINE



$C_{15}H_{12}N_2O$   
[298-46-4]

М.м. 236.3

5*H*-Дибензо[*b,f*]азепін-5-карбоксамід.

*Вміст*: не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, легко розчинний у метиленхлориді *P*, помірно розчинний в ацетоні *P* і 96 % спирті *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9); допускається кристалічна форма, відповідна кристалічній формі ФСЗ карбамазепіну.)

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 189 °С до 193 °С.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність*: спектру ФСЗ карбамазепіну

*Підготування зразка*: субстанцію досліджують без попередньої обробки у дисках.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність або лужність.** До 1.0 г субстанції додають 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, струшують протягом 15 хв і фільтрують. До 10 мл одержаного фільтрату додають 0.05 мл розчину фенолфталеїну *P1* та 0.5 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; з'являється червоне забарвлення, яке знебарвлюється при додаванні 1.0 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої. Червоне забарвлення має з'явитися при додаванні 0.15 мл розчину метилового червоного *P*.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин (а).* 60.0 мг субстанції розчиняють у метанолі *P2*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл і витримують в ультразвуковій бані. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 20.0 мл.

*Випробовуваний розчин (б).* 10.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P2* і води *P* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 7.5 мг ФСЗ карбамазепіну, 7.5 мг ФСЗ карбамазепіну домішки А та 7.5 мг імінодибензилу *P* (домішка Е) розчиняють у метанолі *P2* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P2* і води *P* до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 60.0 мг ФСЗ карбамазепіну розчиняють у метанолі *P2*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл і витримують в ультразвуковій бані. 5.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу *P2* і води *P* до об'єму 50.0 мл.

*Колонка*:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель нітрильний для хроматографії *P1* (10 мкм).

*Рухома фаза*: тетрагідрофуран *P* - метанол *P2* - вода *P* (3:12:85). До 1000 мл одержаного розчину додають 0.2 мл кислоти мурашиної безводної *P* і 0.5 мл триетиламіну *P*.

*Швидкість рухомої фази*: 2.0 мл/хв.

*Детектування*: спектрофотометрично за довжини хвилі 230 нм.

*Об'єм проби, що вводиться*: 20 мкл; вводять випробовуваний розчин (а) і розчин порівняння (а).

*Час хроматографування*: у 6 разів більше часу утримування карбамазепіну.

*Відносні часи утримування* до карбамазепіну (час утримування карбамазепіну близько 10 хв): домішки А — близько 0.9; домішки Е — близько 5.1.

**Придатність хроматографічної системи:**

— коефіцієнт розділення: не менше 1.7 для піків карбамазепіну та домішки А на хроматограмі розчину порівняння (а).

**Нормування:**

— домішки А, Е: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),

— неспецифіковані домішки: площа піка не має перевищувати площу піка карбамазепіну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.10 %),

— сума домішок: площа піків усіх домішок не має перевищувати 5 площ піка карбамазепіну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),

— не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.5 площі піка карбамазепіну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.014 % (140 ppm). 0.715 г субстанції суспендують у 20 мл води Р, кип'ятять протягом 10 хв, охолоджують, доводять водою Р до об'єму 20 мл і фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0.8 мкм. 10 мл одержаного фільтрату доводять водою Р до об'єму 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки» із такими змінами.

**Проби, що вводяться:** випробовуваний розчин (b) і розчин порівняння (b).

**Придатність хроматографічної системи:**

— збіжність сигналу: розчин порівняння (b).

Вміст обчислюють у відсотках (м/м), у перерахунку на суху речовину.

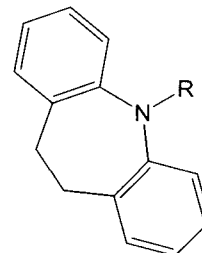
### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

### ДОМІШКИ

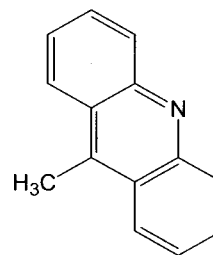
**Специфіковані домішки: А, Е.**

**Інші домішки, що виявляються** (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуваннями монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших / неспецифікованих домішок і / або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. *Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*): **В, С, D, F.**

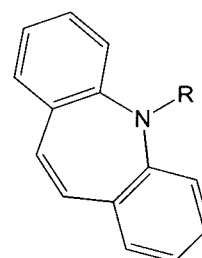


**А.** R = CO-NH<sub>2</sub>: 10,11-дигідро-5H-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоксамід (10,11-дигідрокарбамазепін),

**Е.** R = H: 10,11-дигідро-5H-добензо[*b,f*]азепін (імінодобензил),



**В.** 9-метиلاكрідин,



**С.** R = CO-NH-CO-NH<sub>2</sub>: (5H-добензо[*b,f*]азепін-5-ілкарбоніл)сечовина (*N*-карбамоїлкарбамазепін),

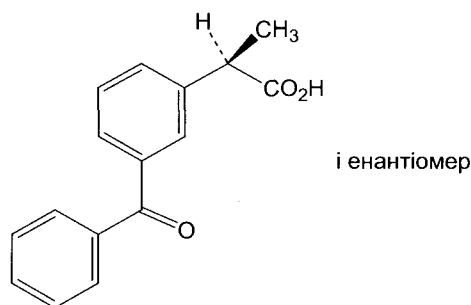
**D.** R = H: 5H-добензо[*b,f*]азепін (іміностілбен),

**F.** R = CO-Cl: 5H-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоніл хлорид (5-хлоркарбоніліміностілбен).

## КЕТОПРОФЕН

## Ketoprofenum

## КЕТОПРОФЕН



$C_{16}H_{14}O_3$   
[22071-15-4]

М.м. 254.3

Кетопрофен містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % (2*RS*)-2-(3-бензоїлфеніл)пропанової кислоти, 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*, 96 % спирті *P* і метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: С.

Друга ідентифікація: А, В, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 94 °С до 97 °С.

**В.** 50.0 мг субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 50.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 230 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 255 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 615 до 680.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ кетопрофену.

**D.** 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 в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (а). 10 мг ФСЗ кетопрофену розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (b). 10 мг ФСЗ індометацину розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До 1 мл одержаного розчину додають 1 мл розчину порівняння (а).

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (10 мкг) розчину порівняння (а) і 10 мкл (10 мкг індометацину та 10 мкг кетопрофену) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова льодяна *P* - метиленхлорид *P* - ацетон *P* (1:49:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й 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 (b) виявляються дві чітко розділені плями.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод І).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон Y<sub>6</sub>.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29). Розчини готують безпосередньо перед використанням.

Випробовуваний розчин. 20.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20.0 мл.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (b). 5.0 мг ФСЗ кетопрофену домішки А розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

Розчин порівняння (c). 5.0 мг ФСЗ кетопрофену домішки С розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

Розчин порівняння (d). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. До

1.0 мл одержаного розчину додають 1.0 мл розчину порівняння (b).

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.15 м × 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р* із розміром часток 5 мкм, питомою площею поверхні 350 м<sup>2</sup>/г і розміром пор 10 нм;
- рухома фаза: свіжоприготований *фосфатний буферний розчин рН 3.5 Р*— *ацетонітрил Р*-*вода Р* (2:43:55);
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 233 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (d). Порядок виходу піків має бути таким: кетопрофен, домішка А. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висоти двох основних піків становили не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення для піків кетопрофену та домішки А становить не менше 7.0.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину, 20 мкл розчину порівняння (a), 20 мкл розчину порівняння (b) і 20 мкл розчину порівняння (c). Час хроматографування випробовуваного розчину має бути в 7 разів більше часу утримування кетопрофену. Відносні часи утримування піків до піка кетопрофену, час утримування якого близько 7 хв, мають бути: домішки С — близько 0.34, домішки Н — близько 0.39, домішки G — близько 0.46, домішки Е — близько 0.69, домішки В — близько 0.73, домішки D — близько 1.35, домішки І — близько 1.43, домішки А — близько 1.50, домішки J — близько 1.86, домішки F — близько 1.95, домішки К — близько 2.27, домішки L — близько 2.49.

На хроматограмі випробовуваного розчину площі піків домішки А та домішки С не мають перевищувати площу основних піків на хроматограмах розчину порівняння (b) і розчину порівняння (c), відповідно (0.2 %); площа будь-якого піка, крім основного, піків домішки А та домішки С, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %); сума площ усіх піків, крім основного і піків зазначених домішок, не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.4 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.02 %).

**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 Рb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 60 °С і тиску не більше 670 Па.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

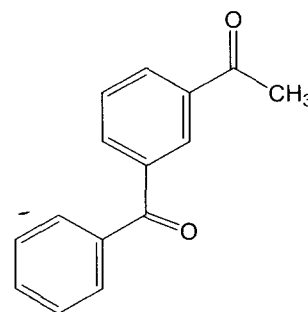
0.200 г субстанції розчиняють у 25 мл 96 % спирту Р, додають 25 мл води Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 25.43 мг С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>3</sub>.

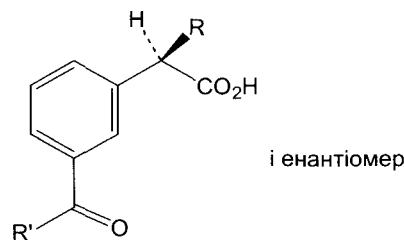
## ДОМІШКИ

*Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е, F.*

*Інші домішки, що виявляються* (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. *Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*): G, H, I, J, K, L.



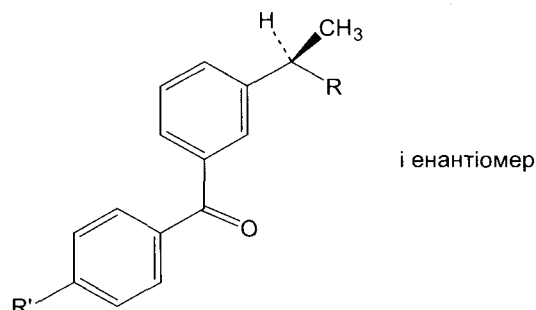
A. 1-(3-бензоїлфеніл)етанон,



і енантіомер

B. R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: (3-бензоїлфеніл)оцтова кислота,

C. R = CH<sub>3</sub>, R' = OH: 3-[(1RS)-1-карбоксіетил]бензойна кислота,

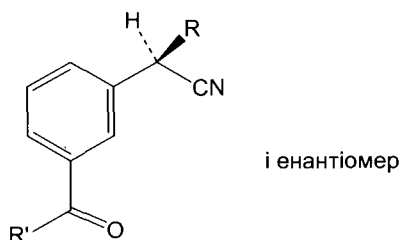


і енантіомер

D. R = CO<sub>2</sub>H, R' = CH<sub>3</sub>: (2RS)-2-[3-(4-метилбензоїл)феніл]пропанова кислота,

E. R = CO-NH<sub>2</sub>, R' = H: (2RS)-2-(3-бензоїлфеніл)пропанамід,

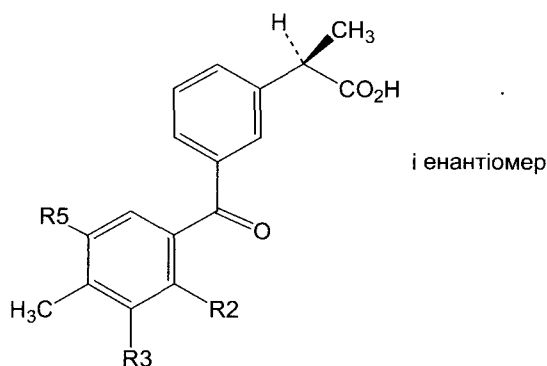
**F.** R = CN, R' = H : (2RS)-2-(3-бензоїлфеніл)пропан-нітрил,



**G.** R = CH<sub>3</sub>, R' = OH : 3-[(1RS)-1-ціаноетил]бензойна кислота;

**H.** R = H, R' = OH: 3-(ціанометил)бензойна кислота;

**I.** R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : (3-бензоїлфеніл)етаннітрил;



**J.** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H : (2RS)-2-[3-(2,4-диметил-бензоїл)феніл]пропанова кислота;

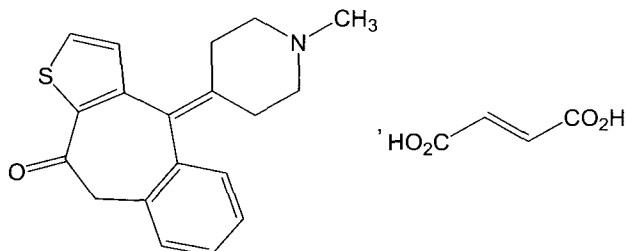
**К.** R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H + R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub> : суміш (2RS)-2-[3-(2,3,4-триметилбензоїл)феніл] пропанової кислоти та (2RS)-2-[3-(3,4,5-триметилбензоїл)феніл] пропанової кислоти;

**L.** R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H : (2RS)-2-[3-(2,4,5-триметилбензоїл)феніл]пропанова кислота.

## КЕТОТИФЕНУ ГІДРОФУМАРАТ

Ketotifeni hydrogenofumaras

### KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE



**C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S**  
[34580-14-8]

**М.м. 425.5**

4-(1-Метилпіперидин-4-іліден)-4,9-дигідро-10H-бензо[4,5]циклопента[1,2-b]тіофен-10-он гідроген (E)-бутендіоат.

**Вміст:** не менше 98.5 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Дрібний кристалічний порошок від білого до коричнювато-жовтого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді P, мало розчинний у метанолі P, дуже мало розчинний в ацетонітрилі P.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** еталонному спектру ДФУ кетотифену гідрофумарату.

**B.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** 40 мг субстанції розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 11 мг ФСЗ кислоти фумарової розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Тонкий шар:** целюлоза для хроматографії F<sub>254</sub> P.

**Рухома фаза:** вода P - кислота мурашина безводна P - діізопропіловий ефір P (3:7:90).

**Проби, що наносяться:** 5 мкл (20 мкл) випробовуваного розчину, 5 мкл (5.5 мкг) розчину порівняння.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 17 см від лінії старту.

Висушування: у струмені теплого повітря.

Виявлення: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Пластинку злегка обприскують розчином 5 г/л калію перманганату Р у розчині 1.4 % (об/об) кислоти сірчаної Р. Переглядають при денному світлі на просвіт.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися пляма, відповідна кислоті фумаровій, на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням та інтенсивністю.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.2 г субстанції розчиняють у метанолі 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>4</sub>, BY<sub>4</sub> або B<sub>4</sub>.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 30.0 мг субстанції розчиняють у суміші рівних об'ємів метанолу Р і води Р і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу Р і води Р до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу Р і води Р до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 3.0 мг ФСЗ кетотифену домішки G розчиняють у 10 мл метанолу Р і доводять об'єм розчину водою Р до 20.0 мл. Розчин готують у захищеному від світла місці.

**Розчин порівняння (с).** До 1.5 мл розчину порівняння (б) додають 1.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину сумішшю рівних об'ємів метанолу Р і води Р до 10.0 мл. Розчин готують у захищеному від світла місці.

**Розчин порівняння (д).** 0.5 мл розчину порівняння (б) доводять сумішшю рівних об'ємів метанолу Р і води Р до об'єму 50.0 мл. Розчин готують у захищеному від світла місці.

**Колонка:**

- розмір: 0.15 м × 4.0 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (3 мкм),
- температура: 40 °С.

**Рухома фаза:**

- рухома фаза А: суміш: 175 мкл триетиламіну Р і 500 мл води Р,

— рухома фаза В: суміш: 175 мкл триетиламіну Р і 500 мл метанолу Р.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 – 12	40	60
12 – 20	40 → 10	60 → 90
20 – 25	10	90
25 – 26	10 → 40	90 → 60
26 – 31	40	60

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 297 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл; вводять випробовуваний розчин, розчини порівняння (а), (с) і (д).

**Відносні часи утримання** до кетотифену: домішки D — близько 0.31; домішки С — близько 0.61; домішки G — близько 0.86; домішки E — близько 1.18; домішки F — близько 1.36; домішки B — близько 1.72; домішки A — близько 2.15.

**Придатність хроматографічної системи:**

- коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків кетотифену та домішки G на хроматограмі розчину порівняння (с),
- відношення сигнал/шум: не менше 70 для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (д).

**Нормування:**

- поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту множать площу піка домішки G на поправковий коефіцієнт 1.36,
- домішка G: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %),
- будь-яка домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %),
- сума домішок: сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),
- не враховують: піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 4 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

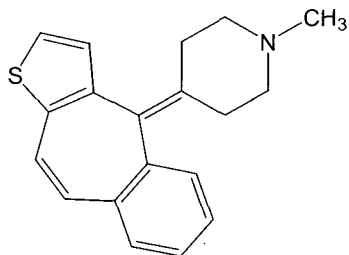
## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.350 г субстанції розчиняють у суміші 30 мл кислоти оцтової безводної Р і 30 мл оцтового ангідриду Р і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

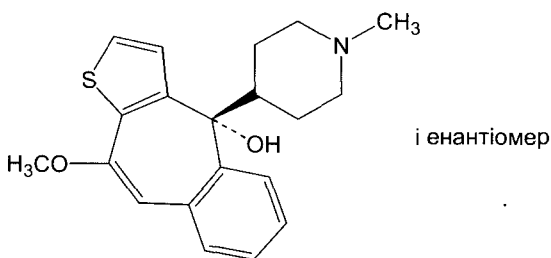


1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 42.55 мг  $C_{23}H_{23}NO_5S$ .

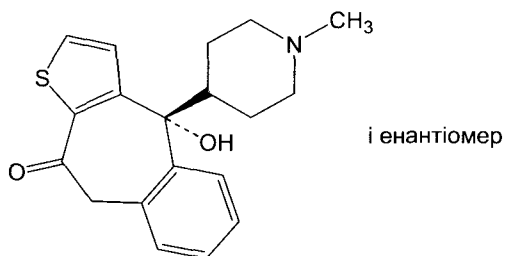
**ДОМІШКИ**



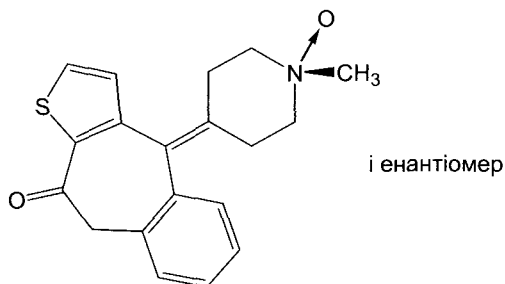
**A.** 4-(4*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-4-ілден)-1-метилпіперидин,



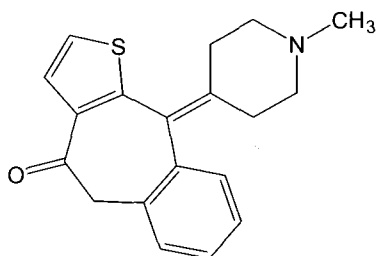
**B.** (4*RS*)-10-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-4*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-4-ол,



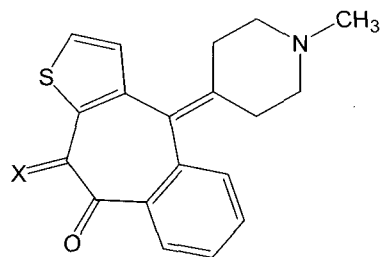
**C.** (4*RS*)-4-гідрокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,9-дигідро-10*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-10-он,



**D.** 4-[(*aRaS*)-1-метилпіперидин-4-ілден]-4,9-дигідро-10*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-10-он *N*-оксид (кетотифен *N*-оксид),



**E.** 10-(1-метилпіперидин-4-ілден)-5,10-дигідро-4*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-4-он,



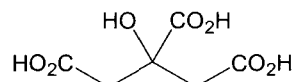
**F.** X = H<sub>2</sub>: 4-(1-метилпіперидин-4-ілден)-4,10-дигідро-9*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-9-он,

**G.** X = O: 4-(1-метилпіперидин-4-ілден)-4*H*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-9,10-діон.

**КИСЛОТА ЛИМОННА БЕЗВОДНА**

Acidum citricum anhydricum

**CITRIC ACID, ANHYDROUS**



$C_6H_8O_7$   
[77-92-9]

**М.м. 192.1**

Кислота лимонна безводна містить не менше 99.5 % і не більше 100.5 % 2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбонної кислоти, у перерахунку на безводну речовину.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Кристалічний порошок білого ▽ або майже білого▲ кольору або безбарвні кристали або гранули.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у воді *P*, легко розчинна у 96 % спирті *P*.

(Плавиться при температурі близько 153 °С із розкладанням.)

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація:* **B, E.**  
*Друга ідентифікація:* **A, C, D, E.**

**A.** 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*. Одержаний розчин повинен мати сильноокислу реакцію (2.2.4).

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, висушеної при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год,

має відповідати спектру *ФСЗ кислоти лимонної безводної*, висушеної за тих самих умов.

**С.** Близько 5 мг субстанції додають до суміші 1 мл *оцтового ангідриду Р* і 3 мл *піридину Р*; з'являється червоне забарвлення.

**Д.** 0.5 г субстанції розчиняють у 5 мл *води Р*, нейтралізують *1 М розчином натрію гідроксиду* (близько 7 мл), додають 10 мл *розчину кальцію хлориду Р* і нагрівають до кипіння; утворюється білий осад.

**Е.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2.0 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, як зазначено у випробуванні «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_7$ ,  $BY_7$  або  $GY_7$ .

**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  $(90 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 60 хв і відразу швидко охолоджують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення суміші 1 мл червоного  $\blacktriangledown$  вихідного  $\blacktriangle$  розчину і 9 мл жовтого  $\blacktriangledown$  вихідного  $\blacktriangle$  розчину (2.2.2, метод I).

**Кислота щавлева.**  $\blacktriangledown$  Не більше 0.036 % (360 ppm)  $\blacktriangle$ , у перерахунку на кислоту щавлеву 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, 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 випробуванням розчином із використанням 4 мл розчину 0.1 г/л *кислоти щавлевої 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 витриму-

вати 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).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 2.000 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).**  $\blacktriangledown$  Менше  $\blacktriangle$  0.5 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури 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  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ .

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

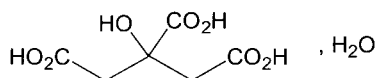
**N**

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 1.0 г субстанції має витримувати випробування на арсен.

# КИСЛОТА ЛИМОННА МОНОГІДРАТ

*Acidum citricum monohydricum*

## CITRIC ACID MONOHYDRATE



$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$   
[5949-29-1]

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 ▽ або майже 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, висушеної 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.

**D.** 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 щодо вмісту води, зазначеним у 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.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Забарвлення розчину, приготованого, як зазначено у випробуванні «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_7$ ,  $BY_7$  або  $GY_7$ .

**Речовини, що легко обвуглюються.** 1.0 г субстанції помішають у чисту пробірку, додають 10 мл кислоти сірчаної *P*. Одержану суміш відразу нагрівають у водяній бані при температурі  $(90 \pm 1)$  °С протягом 60 хв і відразу швидко охолоджують. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення суміші 1 мл червоного ▽ вихідного ▲ розчину і 9 мл жовтого ▽ вихідного ▲ 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 *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 фенолгідрозину гідрохлориду *P*, і нагрівають до кипіння. Одержаний розчин швидко охолоджують, переносять у мірний циліндр, 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 шавлевої *P*.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.015 % (150 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* 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 *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*.

**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 *P* до розчинення і доводять об'єм розчину водою дистильованою *P* до 50 мл. 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). 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 подальшої процедури 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  $C_6H_8O_7$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

### МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

— 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 ОЛЕЇНОВА

### Acidum oleicum

#### OLEIC ACID

[112-80-1]

(*Z*)-Октадец-9-єнова кислота ( $C_{18}H_{34}O_2$ ; *М.м.* 282.5) разом зі змінною кількістю насичених та інших ненасичених жирних кислот. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

*Вміст:* від 65.0 % до 88.0 %  $C_{18}H_{34}O_2$ .

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора масляниста рідина жовтавого або коричнюватого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у *воді Р*, змішується з 96 % спиртом *Р* і метиленхлоридом *Р*.

(Відносна густина становить близько 0.892.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо кислотного числа, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо йодного числа, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**С.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

*Кислота маргарінова:* не більше 0.2 % для кислоти олеїнової рослинного походження, не більше 4.0 % для кислоти олеїнової тваринного походження.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод І).** Забарвлення субстанції має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_1$  або  $BY_1$ .

**Кислотне число (2.5.1).** Від 195 до 204. Визначення проводять із 0.5 г субстанції.

**Йодне число (2.5.4).** Від 89 до 105.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 10.0.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод С).

*Випробовуваний розчин.* Готують без попереднього гідролізу.

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- кислота міристинова: не більше 5.0 %,
- кислота пальмітинова: не більше 16.0 %,
- кислота пальмітолеїнова: не більше 8.0 %,
- кислота стеаринова: не більше 6.0 %,
- кислота олеїнова: від 65.0 % до 88.0 %,
- кислота ліолева: не більше 18.0 %,
- кислота ліоленова: не більше 4.0 %,
- жирні кислоти із довжиною ланцюга більше  $C_{18}$ : не більше 4.0 %.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 2.00 г субстанції.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

### МАРКУВАННЯ

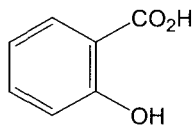
Зазначають:

— походження кислоти олеїнової (тваринне або рослинне).

## КИСЛОТА САЛІЦИЛОВА

## Acidum salicylicum

## SALICYLIC ACID



$C_7H_6O_3$   
[69-72-7]

М.м. 138.1

Кислота саліцилова містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % 2-гідроксибензолкарбонової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або білі або безбарвні голчасті кристали.

**Розчинність.** Мало розчинна у воді *P*, легко розчинна у 96 % спирті *P*, помірно розчинна в метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 158 °С до 161 °С.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру *ФСЗ* кислоти саліцилової.

**C.** Близько 30 мг субстанції розчиняють у 5 мл 0.05 *M* розчину натрію гідроксиду, якщо необхідно, нейтралізують, і доводять водою *P* до об'єму 20 мл. 1 мл одержаного розчину дає реакцію (а) на саліцилати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у 50 мл киплячої води дистильованої *P*, охолоджують і фільтрують.

**Прозорість розчину** (2.2.1). 1 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % спирту *P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин, приготований для випробування «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 0.50 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 10 мг фенолу *P* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 5 мг *ФСЗ* кислоти саліцилової домішки *B* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (c).* 50 мг кислоти 4-гідроксибензойної *P* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (e).* Суміш, що містить по 1.0 мл розчинів порівняння (а), (b) і (c), доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (f).* Суміш, що містить по 0.1 мл розчинів порівняння (а), (b) і (c), 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 × 4.6 мм, заповнена не деактивованим силікагелем октадецилсилільним для хроматографії *P* із розміром частинок 5 мкм;

— рухома фаза: кислота оцтова льодяна *P*-метанол *P*-вода *P* (1:40:60)

— швидкість рухомої фази 0.5 мл/хв;

— детектування за довжини хвилі 270 нм.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (d) та 10 мкл розчину порівняння (e).

При хроматографуванні за зазначених умов відносні часи утримування піків до піка фенолу, мають бути: кислоти 4-гідроксибензойної — близько 0.70, кислоти 4-гідроксізофталевої — близько 0.90. Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (f) була не менше 70 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (e) третій пік відповідає піку фенолу на хроматограмі розчину порівняння (d) і коефіцієнт розділення піків кислоти 4-гідроксізофталевої та фенолу становить не менше 1.0. Якщо розділення не одержано, регулюють вміст кислоти оцтової у рухомій фазі.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння (f).

На хроматограмі випробовуваного розчину площі піків кислоти 4-гідроксибензойної, кислоти 4-гідроксізофталевої та фенолу не мають перевищувати площі відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.1 % кислоти 4-гідроксибензойної; 0.05 % кислоти 4-гідроксізофталевої та 0.02 % фенолу).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного та піків кислоти 4-гідроксибензойної, кислоти 4-гідроксіізопталевої та фенолу, не має перевищувати площу піка кислоти 4-гідроксіізопталевої на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.05 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 2 площі піка кислоти 4-гідроксибензойної на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.2 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.01 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (f).

**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.

**Сульфати**. Не більше 0.02 % (200 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у 5 мл диметилфармаміду P, додають 4 мл води P, ретельно перемішують і додають 0.2 мл кислоти хлористоводневої розведеної P та 0.5 мл розчину 25 % (м/м) барію хлориду P. Через 15 хв опалесценція одержаного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона, приготованого таким чином: до 2 мл еталонного розчину сульфату (100 ppm  $SO_4$ ) P додають 0.2 мл кислоти хлористоводневої розведеної P, 0.5 мл розчину 25 % (м/м) барію хлориду P, 3 мл води P і 5 мл диметилформаміду P.

**Важкі метали** (2.4.8, метод B). Не більше 0.002 % (20 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у 15 мл 96 % спирту P і додають 5 мл води P. 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 (5:15).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать в ексікаторі.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.120 г субстанції розчиняють у 30 мл 96 % спирту P, додають 20 мл води P і титрують 0.1 M розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.1 мл розчину фенолового червоного P.

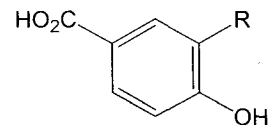
1 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 13.81 мг  $C_{16}H_{16}O_3$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: А, В, С.

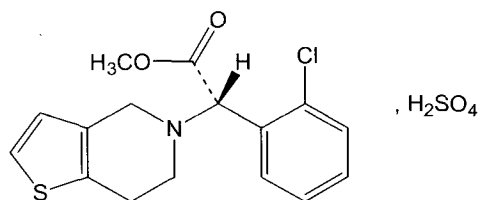


- А. R = H : 4-гідроксибензойна кислота,  
 В. R =  $CO_2H$  : 4-гідроксіізопталева кислота,  
 С. фенол.

## КЛОПІДОГРЕЛЮ ГІДРОСУЛЬФАТ<sup>N</sup>

### Clopidogreli hydrosulfas

#### CLOPIDOGREL HYDROSULFATE



$C_{16}H_{16}ClNO_2S, H_2SO_4$

М.м. 419.90

Метил (+)-(S)- $\alpha$ -(o-хлорфеніл)-6,7-дигідротієно [3,2-c]піридин-5(4H)-ацетат, сульфат (1:1).

**Вміст:** не менше 97.0 % і не більше 101.5 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P і метанолі P.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату.

В. Переглядають хроматограму, одержану в розділі «Кількісне визначення».

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має співпадати із часом утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

С. Субстанція дає реакцію (а) на сульфати (2.3.1).

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29), в умовах, описаних у розділі «Кількісне визначення».

*Випробовуваний розчин.* 100.0 мг субстанції розчиняють у 5 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину рухомою фазою до 200.0 мл і перемішують.

*Розчин порівняння (а).* Наважки ФСЗДФУ клопідогрелю гідросульфату, ФСЗДФУ клопідогрелю домішки А, ФСЗДФУ клопідогрелю домішки В, ФСЗДФУ клопідогрелю домішки С розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину метанолом Р до одержання розчину із концентраціями 20 мкг/мл, 40 мкг/мл, 120 мкг/мл, 200 мкг/мл, відповідно. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл і перемішують, одержуючи таким чином розчин із концентраціями близько 0.5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 3 мкг/мл, 5 мкг/мл, відповідно.

Хроматографують розчин порівняння (б), приготований, як зазначено в розділі «Кількісне визначення», і розчин порівняння (а).

*Відносні часи утримування* до клопідогрелю (час утримування клопідогрелю близько 5.3 хв), визначені із хроматограми розчину порівняння (б): двох енантіомерів домішки В — близько 0.8 і 1.2; визначені із хроматограми розчину порівняння (а): домішки А — близько 0.5; домішки С — близько 2.0.

*Придатність хроматографічної системи:*

— коефіцієнт розділення: не менше 2.5 для піків клопідогрелю та першого енантіомера домішки В на хроматограмі розчину порівняння (б).

Хроматографують декілька разів ( $n_0$ ) розчин порівняння (а).

Визначають відносне стандартне відхилення для площі піка кожної домішки ( $RSD$ ). Величина  $n_0$  є достатньою, якщо одержане значення  $RSD$ , не перевищує  $RSD_{max}$ , наведене нижче.

$n_0$	2	3	4
$RSD_{max} \%$	2.5	6.7	9.6

Якщо одержана величина  $RSD$ , не перевищує  $RSD_{max}$ , поперемінно хроматографують однакову кількість  $n \geq n_0$  разів розчин порівняння (а) та випробовуваний розчин.

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (а).

Вміст домішки А та домішки С у субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times C_A \times S}{C_T \times S_0}$$

де:

$C_A$  — вміст домішки А або домішки С у розчині порівняння (а), у міліграмах на мілілітр,

$C_T$  — вміст клопідогрелю гідросульфату у випробовуваному розчині, у міліграмах на мілілітр,

$S$  — площа піка домішки А або домішки С на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_0$  — площа піка домішки А або домішки С на хроматограмі розчину порівняння (а).

Вміст першого енантіомера домішки В у субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times 0.5 \times C_B \times S}{C_T \times S_0}$$

де:

$C_B$  — вміст домішки В у розчині порівняння (а), у міліграмах на мілілітр,

0.5 — поправковий коефіцієнт для вмісту першого енантіомера у домішці В,

$C_T$  — вміст клопідогрелю гідросульфату у випробовуваному розчині, у міліграмах на мілілітр,

$S$  — площа піка першого енантіомера домішки В на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_0$  — площа піка першого енантіомера домішки В на хроматограмі розчину порівняння (а).

Вміст будь-якої іншої домішки у субстанції, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times C \times S}{C_T \times S_0}$$

де:

$C$  — вміст клопідогрелю гідросульфату в розчині порівняння (а), у міліграмах на мілілітр,

$C_T$  — вміст клопідогрелю гідросульфату у випробовуваному розчині, у міліграмах на мілілітр,

$S$  — площа піка будь-якої іншої домішки на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_0$  — площа піка будь-якої іншої домішки на хроматограмі розчину порівняння (а).

*Нормування:*

Вміст усіх супровідних домішок обчислюють у перерахунку на гідросульфат, виходячи із заявленого вмісту гідросульфату у ФСЗ відповідної домішки.

— домішка А: не більше 0.2 %,

— перший енантіомер домішки В: не більше 0.3 %,

— домішка С: не більше 1.0 %,

— будь-яка інша домішка: не більше 0.1 %,

— сума домішок: не більше 1.5 %.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Випробовуваний розчин.** 100.0 мг субстанції розчиняють у метанолі *P*, доводять об'єм розчину метанолом *P* до 100.0 мл і перемішують. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл і перемішують.

**Розчин порівняння (а).** Наважку ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до одержання розчину із вмістом клопідогрелю гідросульфату 1.0 мг/мл. Одержаний розчин розводять рухомою фазою до одержання розчину із вмістом клопідогрелю гідросульфату близько 0.1 мг/мл.

Вміст усіх супровідних домішок обчислюють у перерахунку на гідросульфат, виходячи із заявленого вмісту гідросульфату у ФСЗ відповідної домішки.

**Розчин порівняння (b).** Наважки ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату, ФСЗ ДФУ клопідогрелю домішки В розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до одержання розчину із концентраціями 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, відповідно. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл і перемішують.

**Колонка:**

— розмір: 0.15 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: овомукоїд, білок, що здатний розпізнавати оптичні ізомери, хімічно прищеплений до частинок силікагелю близько 5 мкм діаметром і розміром пор близько 120 Å.

**Рухома фаза:** суміш фосфатний буферний розчин — ацетонітрил *P* (75:25) фільтрують і дегазують. Фосфатний буферний розчин готують таким чином: 1.36 г калію дигідрофосфату *P* розчиняють у 500 мл води *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл. Якщо необхідно, регулюють склад рухомої фази.

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 10 мкл.

Хроматографують розчини порівняння (b) і (a).

**Відносні часи утримування** до клопідогрелю (час утримування клопідогрелю близько 5.3 хв), визначені із хроматограми розчину порівняння (b): двох енантіомерів домішки В — близько 0.8 і 1.2, відповідно.

**Придатність хроматографічної системи:**

— коефіцієнт розділення: не менше 2.5 для піків клопідогрелю та першого енантіомера домішки В на хроматограмі розчину порівняння (b).

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (a).

Вміст  $C_6H_6ClNO_2S \cdot H_2SO_4$  у субстанції, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times C \times S}{S_0},$$

де:

*C* — вміст клопідогрелю гідросульфату у ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату у розчині порівняння (a), у міліграмах на мілілітр,

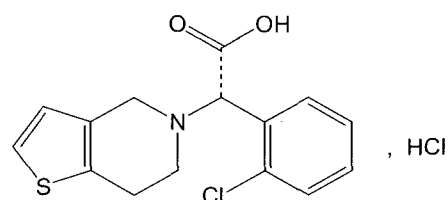
*S* — площа піка клопідогрелю гідросульфату на хроматограмі випробовуваного розчину,

*S*<sub>0</sub> — площа піка клопідогрелю гідросульфату на хроматограмі розчину порівняння (a).

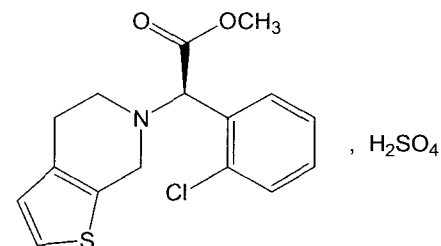
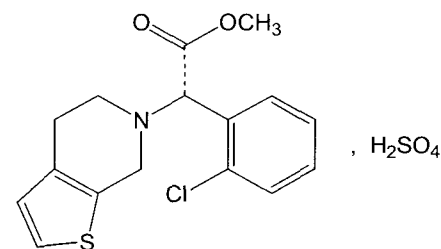
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

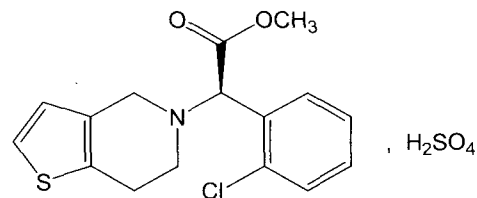
## ДОМІШКИ



**A.** (+)-(S)-(o-Хлорфеніл)-6,7-дигідротієно [3,2-с] піридин-5(4H)-оцтова кислота,



**B.** метил (±)-(o-хлорфеніл)-4,5-дигідротієно[2,3-с] піридин-6(7H)-ацетат, гідросульфат,



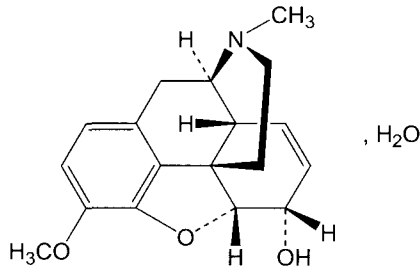
**C.** метил (-)-(R)-(o-хлорфеніл)-6,7-дигідротієно [3,2-с]піридин-5(4H)-ацетат, гідросульфат.



## КОДЕЇН

## Codeinum

## CODEINE

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

М.м. 317.4

▼ 7,8-Дидегідро-4,5α-епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6α-ол.▲

Вміст: не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого ▼ або майже білого кольору ▲ або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Розчинний у киплячій воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *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 та 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.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Підготування зразка: висушену субстанцію досліджують у дисках із калію бромідом *P*.

Відповідність: 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 на-

гривають на водяній бані; з'являється блакитне забарвлення. До одержаного розчину додають 0.05 мл кислоти азотної *P*; розчин забарвлюється в червоний 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 10.0 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 –142° до –146°, у перерахунку на суху речовину. 0.50 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 0.100 г субстанції та 0.100 г натрію октансульфонату *P* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). 5.0 мг ФСЗ кодеїну домішки *A* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 5.0 мл.

Розчин порівняння (б). 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл.

Розчин порівняння (с). 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 (д). До 0.25 мл випробовуваного розчину додають 2.5 мл розчину порівняння (а).

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октилсилільний ендкепований для хроматографії *P* (5 мкм);

Рухома фаза: 1.08 г натрію октансульфонату *P* розчиняють у суміші 20 мл кислоти оцтової льодяної *P* і 250 мл ацетонітрилу *P* і доводять об'єм одержаного розчину водою *P* до 1000 мл.

Швидкість рухомої фази: 2 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 245 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл.

Час хроматографування: у 10 разів більше часу утримання кодеїну.

Відносні часи утримування до кодеїну (час утримування кодеїну близько 6 хв): домішки В — близько 0.6; домішки Е — близько 0.7; домішки А — близько 2.0; домішки С — близько 2.3; домішки D — близько 3.6.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (d):

— коефіцієнт розділення: не менше 3 для піків кодеїну та домішки А.

Нормування:

— поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту площу піка домішки С множать на 0.25,

— домішка А: площа піка не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %),

— домішки В, С, D, Е: площа піка кожної домішки не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.2 %),

— будь-яка інша домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.1 %),

— сума усіх домішок, крім домішки А: сума площ усіх піків не має перевищувати 10 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (1.0 %),

— не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.05 %).▲

■

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 4.0 % до 6.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 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 10 мл кислоти оцтової безводної Р, додають 20 мл діоксану Р і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної, використовуючи як індикатор 0.05 мл розчину кристалічного фіолетового Р.

1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 29.94 мг  $C_{18}H_{21}NO_3$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

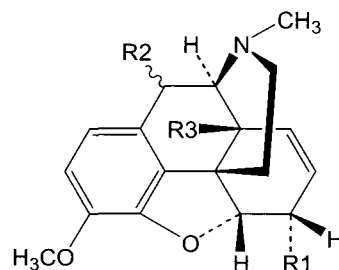
У захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е.

Інші домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією Субстанції для фармацевтичного застосування. Тому немає необхідності їх ідентифікувати,

щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): F, G.

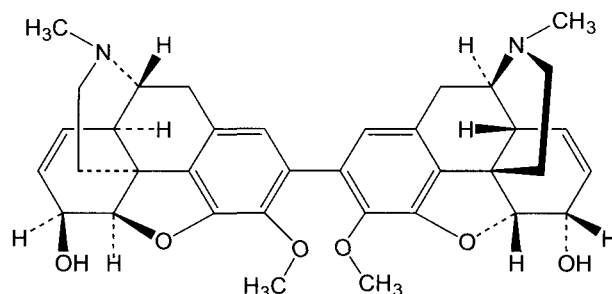


**A.** R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H: 7,8-дидегідро-4,5α-епокси-3,6α-диметокси-17-метилморфінан (метилкодеїн),

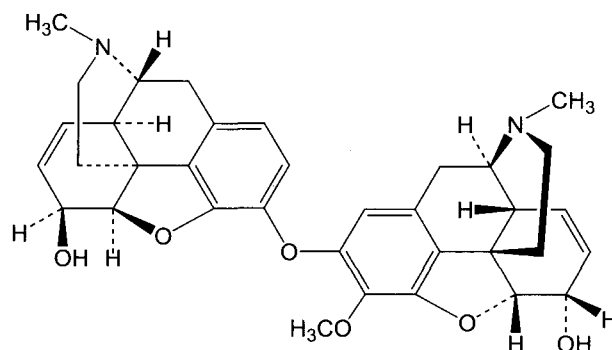
**E.** R1 = R2 = OH, R3 = H: 7,8-дидегідро-4,5α-епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6α,10-діол,

**F.** R1 = R3 = OH, R2 = H: 7,8-дидегідро-4,5α-епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6α,14-діол,

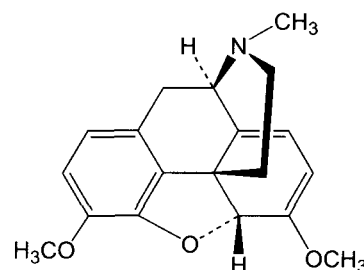
**B.** морфін,



**C.** 7,7',8,8'-тетрадегідро-4,5α:4',5'α-діепокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-біморфінаніл-6α,6'α-діол (кодеїну димер),



**D.** 7,8-дидегідро-2-[(7,8-дидегідро-4,5α-епокси-6α-гідрокси-17-метилморфінан-3-іл)окси]-4,5α-епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6α-ол (3-О-(кодеїн-2-іл)морфін),



**G.** 6,7,8,14-тетрадегідро-4,5α-епокси-3,6-диметокси-17-метилморфінан (тебаїн).▲

## КОКОСОВА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

## Cocois oleum raffinatum

## COCONUTOIL, REFINED

[8001-31-8]

Жирна олія, одержана із висушеної твердої частини ендосперму *Cocos nucifera* L. і потім рафінована.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Масляниста маса білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у воді *P*, легко розчинна у метиленхлориді *P* і петролейному ефірі *P* (температура кипіння: від 65 °С до 70 °С), дуже мало розчинна у 96 % спирті *P*.

(Показник заломлення: близько 1.449. Визначення проводять при температурі 40 °С.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо температури плавлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Температура плавлення (2.2.14).** Від 23 °С до 26 °С.

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 0.5. Визначення проводять із 20.0 г субстанції.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 5.0.

**Неомилувані речовини (2.5.7).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки в жирних оліях (2.4.19).** Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки в жирних оліях.

**Жирнокислотний склад (2.4.22, метод В).** Перед випробуванням кокосову олію, обережно нагріваючи, розплавляють до однорідної рідини.

**Розчин порівняння.** 15.0 мг ФСЗ трикапроїну, 80.0 мг ФСЗ тристеарину, 0.150 г ФСЗ трикаприну, 0.200 г ФСЗ трикаприліну, 0.450 г ФСЗ триміристини та 1.25 г ФСЗ трилаурину розчиняють у суміші метиленхло-

рид *P* - гептан *P* (2:8) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50 мл при нагріванні при температурі від 45 °С до 50 °С. 2 мл одержаного розчину переносять у пробірку для центрифугування місткістю 10 мл, з кришкою, що закручується, та випаровують розчинник у струмені азоту *P*, розчиняють в 1 мл гептану *P* і 1 мл диметилкарбонату *P* та енергійно перемішують при обережному нагріванні (при температурі від 50 °С до 60 °С). До ще теплого розчину додають 1 мл розчину 12 г/л натрію *P* у метанолі безводному *P*, приготованого з необхідною обережністю, й енергійно перемішують протягом 5 хв. Додають 3 мл води дистильованої *P* й енергійно перемішують протягом 30 с. Центрифугують протягом 15 хв із прискоренням 1500 г. Хроматографують 1 мкл органічного шару.

Вміст кожної жирної кислоти, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_{x,s,c}}{\sum A_{x,s,c}} \times 100 \% \text{ м/м,}$$

де:

$A_{x,s,c}$  — скореговані площі піків кожної жирної кислоти у випробовуваному розчині.

$$A_{x,s,c} = A_{x,s} \times R_c,$$

де:

$R_c$  — поправковий коефіцієнт для піків, відповідних метиловим ефірам капронової, каприлової, капринової, лауринової та міристинової кислот.

$$R_c = \frac{m_{x,r} \times A_{l,r}}{A_{x,r} \times m_{l,r}},$$

де:

$m_{x,r}$  — маса трикапроїну, трикаприліну, трикаприну, трилаурину або триміристини у розчині порівняння, у міліграмах,

$m_{l,r}$  — маса тристеарину у розчині порівняння, у міліграмах,

$A_{x,r}$  — площа піків, відповідних метиловим ефірам капронової, каприлової, капринової, лауринової та міристинової кислот у розчині порівняння,

$A_{l,r}$  — площа піка метилового ефіру стеаринової кислоти у розчині порівняння,

$A_{x,s}$  — площа піків будь-яких специфікованих або неспецифікованих метилових ефірів жирних кислот,

$R_c$  — 1 для піків, відповідних кожному з інших специфікованих метилових ефірів жирних кислот або будь-якому неспецифікованому метиловому ефіру жирної кислоти.

**Склад фракції жирних кислот має бути таким:**

— капронова кислота ( $R_{ri}$  0.11): не більше 1.5 %,

— каприлова кислота ( $R_{ri}$  0.23): від 5.0 % до 11.0 %,

— капринова кислота ( $R_{ri}$  0.56): від 4.0 % до 9.0 %,

- лауринова кислота ( $R_{Rf}$  0.75): від 40.0 % до 50.0 %,
- міристинова кислота ( $R_{Rf}$  0.85): від 15.0 % до 20.0 %,
- пальмітинова кислота ( $R_{Rf}$  0.93): від 7.0 % до 12.0 %,
- стеаринова кислота ( $R_{Rf}$  1.00): від 1.5 % до 5.0 %,
- олеїнова кислота та ізомери ( $R_{Rf}$  1.01): від 4.0 % до 10.0 %,
- ліолева кислота ( $R_{Rf}$  1.03): від 1.0 % до 3.0 %,
- ліноленова кислота ( $R_{Rf}$  1.06): не більше 0.2 %,
- арахідонова кислота ( $R_{Rf}$  1.10): не більше 0.2 %,
- ейкозанова кислота ( $R_{Rf}$  1.11): не більше 0.2 %.

## ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

## КОРИЦІ КИТАЙСЬКОЇ ОЛІЯ

### Cinnamomi cassiae aetheroleum

#### CASSIA OIL

[8007-80-5]

Ефірна олія, одержана із листя та молодих гілок *Cinnamomum cassia* Blume (*C. aromaticum* Nees) методом перегонки з водяною парою.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома рідина від жовтого до червонувато-коричневого кольору із характерним запахом коричного альдегіду.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** В.  
**Друга ідентифікація:** А.

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинки із шаром силікагелю Р.

**Випробовуваний розчин.** 0.5 мл субстанції розчиняють в ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 50 мкл *транс-коричного альдегіду* Р, 10 мкл *евгенолу* Р і 50 мг *кумарину* Р розчиняють в ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішню розчинників *метанол* Р - *толуол* Р (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 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися зона блакитної флуоресценції на рівні зони такого самого кольору на хроматограмі розчину порівняння (кумарин).

Пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду* Р і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв.

На хроматограмі розчину порівняння у її верхній частині має виявлятися фіолетова зона (евгенол) і вище неї — зеленувато-синя зона (*транс-коричний альдегід*). На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: зона на рівні зони *транс-коричного альдегіду* на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням, і дуже слабо забарвлена зона, відповідна евгенолу. Можуть виявлятися інші слабо забарвлені зони.

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль. Часи утримування основних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із часами утримування основних піків на хроматограмі розчину порівняння. Пік, відповідний евгенолу, може бути відсутнім на хроматограмі випробовуваного розчину.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 1.052 до 1.070.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.600 до 1.614.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від  $-1^\circ$  до  $+1^\circ$ .

**Хроматографічний профіль.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Розчин порівняння.** 100 мкл *транс-коричного альдегіду* Р, 10 мкл *цинаміацетату* Р, 10 мкл *евгенолу* Р, 20 мг *кумарину* Р і 10 мкл *транс-2-метоксикоричного альдегіду* Р розчиняють в 1 мл *ацетону* Р.

Хроматографування проводять на газовому хроматограмі із полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 60 м × 0.25 мм, покрита шаром *макрогелю* 20000 Р,
- газ-носієй *гелій* для хроматографії Р,
- лінійна швидкість газу-носія 1.5 мл/хв,
- поділ потоку 1:100.

Використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)	Швидкість підвищення температури (°C/хв)	Примітки
Колонка	0 - 10	60	-	ізотермічний режим
	10 - 75	60 → 190	2	лінійний градієнт
	75 - 160	190		ізотермічний режим
Блок вводу проб		200		
Детектор		240		

Хроматографують 0.2 мкл розчину порівняння. При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Залежно від умов проведення випробування та стану колонки, пік кумарину може виходити перед або після піка *транс*-2-метоксикоричного альдегіду. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення для піків кумарину і *транс*-2-метоксикоричного альдегіду становить не менше 1.5.

Хроматографують 0.2 мкл випробовуваного розчину. Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках, методом внутрішньої нормалізації.

*Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- *транс*-коричний альдегід: від 70 % до 90 %,
- *цинамілацетат*: від 1.0 % до 6.0 %,
- *евгенол*: менше 0.5 %,
- *кумарин*: від 1.5 % до 4.0 %,
- *транс*-2-метоксикоричний альдегід: від 3.0 % до 15 %.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла та нагрівання місці.

## КОРИЦІ ЦЕЙЛОНСЬКОЇ КОРИ ОЛІЯ

*Cinnamomi zeylanicii corticis aetheroleum*

### CINNAMON BARK OIL, CEYLON

Ефірна олія, одержана із кори гілок *Cinnamomum zeylanicum* Nees (C. *Verum* J.S. Presl.) методом перегонки з водяною парою.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома рідина світло-жовтого кольору, що протягом часу стає червонуватою, із характерним запахом коричного альдегіду.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: В.*

*Друга ідентифікація: А.*

**А.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*.

*Випробовуваний розчин.* 1 мл субстанції розчиняють у ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 50 мкл *транс*-коричного альдегіду Р, 10 мкл *евгенолу Р*, 10 мкл *ліналолу Р* і 10 мкл *β*-каріофілену Р розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *метанол Р* - *толуол Р* (10:90). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином *анісового альдегіду Р* і переглядають при денному світлі при нагрівання при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 5-10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за забарвленням.

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль. Часи утримування основних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із часами утримування основних піків на хроматограмі розчину порівняння. Піки, відповідні сафролу, кумарину та цинеолу, можуть бути відсутніми на хроматограмі випробовуваного розчину.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 1.000 до 1.030.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.572 до 1.591.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від  $-2^{\circ}$  до  $+1^{\circ}$ .

**Хроматографічний профіль.** Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28).

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Розчин порівняння.** 10 мкл цинеолу *P*, 10 мкл ліналолу *P*, 10 мкл  $\beta$ -каріофілену *P*, 10 мкл сафролу *P*, 100 мкл транс-коричного альдегіду *P*, 10 мкл евгенолу *P*, 20 мг кумарину *P*, 10 мкл транс-2-метоксикоричного альдегіду *P* і 10 мкл бензилбензоату *P* розчиняють в 1 мл ацетону *P*.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі із полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 60 м × 0.25 мм, покрита шаром макроголу 20000 *P*,
- газ-носій гелій для хроматографії *P*,
- лінійна швидкість газу-носія 1.5 мл/хв,
- поділ потоку 1:100,

Використовують таку програму температурного режиму:

	Час (хв)	Температура (°C)	Швидкість підвищення температури (°C/хв)	Примітки
Колонка	0 - 10	60	-	ізотермічний режим лінійний градієнт ізотермічний режим
	10 - 75	60 → 190	2	
	75 - 200	190		
Блок вводу проб		200		
Детектор		240		

Хроматографують 0.2 мкл розчину порівняння. При хроматографуванні за зазначених умов порядок виходу піків має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Залежно від умов проведення випробування та стану колонки, пік кумарину може виходити перед або після піка транс-2-метоксикоричного альдегіду. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення для піків ліналолу і  $\beta$ -каріофілену становить не менше 1.5.

Хроматографують 0.2 мкл випробовуваного розчину. Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках, методом внутрішньої нормалізації.

**Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:**

- цинеол: менше 3.0 %,
- ліналол: від 1.0 % до 6.0 %,
- $\beta$ -каріофілен: від 1.0 % до 4.0 %,
- сафрол: менше 0.5 %,
- транс-коричний альдегід: від 55 % до 75 %,
- евгенол: менше 7.5 %,
- кумарин: менше 0.5 %,
- транс-2-метоксикоричний альдегід: від 0.1 % до 1.0 %,
- бензилбензоат: менше 1.0 %.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла та нагрівання місці.

КОРИЦІ ЦЕЙЛОНСЬКОЇ  
ЛИСТЯ ОЛІЯ

*Cinnamomi zeylanici folii aetheroleum*

## CINNAMON LEAF OIL, CEYLON

Ефірна олія, одержана із листя *Cinnamomum verum* J.S. Presl. методом перегонки з водяною парою.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома рідина від червонувато-коричневого до темно-коричневого кольору із характерним запахом евгенолу.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** В.

**Друга ідентифікація:** А.

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** 1 мл субстанції розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 50 мкл транс-коричного альдегіду *P*, 10 мкл евгенолу *P*, 10 мкл ліналолу *P* і 10 мкл  $\beta$ -каріофі-

лену *P* розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю *P*.

**Рухома фаза:** метанол *P* - толуол *P* (10:90).

**Об'єм проби, що наноситься:** 10 мкл, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 15 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** обприскують розчином анісового альдегіду *P* і переглядають при денному світлі при нагріванні при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за забарвленням. Зона, відповідна *транс*-коричному альдегіду, може бути дуже слабо забарвленою або відсутньою.

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

**Результати:** часи утримування характерних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із часами утримування характерних піків на хроматограмі розчину порівняння. Піки, що відповідають цинеолу, сафролу, *транс*-коричному альдегіду, цинамілацетату та кумарину, можуть бути відсутніми на хроматограмі випробовуваного розчину.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Відносна густина** (2.2.5). Від 1.030 до 1.059.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.527 до 1.540.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від -2.5° до +2.0°.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Розчин порівняння.** 10 мкл цинеолу *P*, 10 мкл ліналолу *P*, 10 мкл β-каріофілену *P*, 10 мкл сафролу *P*, 10 мкл *транс*-коричного альдегіду *P*, 10 мкл цинамілацетату *P*, 100 мкл евгенолу *P*, 10 мг кумарину *P* розчиняють в 1 мл ацетону *P*.

**Колонка:**

- матеріал: кварц,
- розмір: 60 м × 0.25 мм,
- нерухома фаза: макрогол 20000 *P*.

**Газ-носії:** гелій для хроматографії *P*.

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1.5 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:100.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 10	45
	10 - 78	45 → 180
	78 - 88	180
Блок вводу проб		200
Детектор		240

**Детектор:** полуменево-іонізаційний.

**Об'єм проби, що вводиться:** 0.2 мкл.

**Порядок виходу піків:** має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння:

— коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків ліналолу і β-каріофілену.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

**Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:**

- цинеол: менше 1.0 %,
- ліналол: від 1.5 % до 3.5 %,
- β-каріофілен: від 1.5 % до 7.0 %,
- сафрол: менше 3.0 %,
- *транс*-коричний альдегід: менше 3.0 %,
- цинамілацетат: менше 2.0 %,
- евгенол: від 70 % до 85 %,
- кумарин: менше 1.0 %,

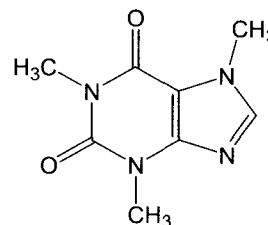
**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла та нагрівання місці.

**КОФЕЇН**

**Coffeinum**

**CAFFEINE**



**C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**  
[56-08-2]

**М.м. 194.2**

Кофеїн містить не менше 98.5 % і не більше 101.5 % 1,3,7-триметил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діону, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого ▽ або майже білого ▲ кольору або шовковисті кристали білого ▽ або майже білого ▲ кольору. Легко сублимується.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, легко розчинний у киплячій воді *P*, мало розчинний в етанолі *P*. (Розчиняється в концентрованих розчинах бензоатів або саліцилатів лужних металів.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B, E.**

Друга ідентифікація: **A, C, D, E, F.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 234 °C до 239 °C.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ кофеїну.

**C.** До 2 мл насиченого розчину субстанції додають 0.05 мл розчину калію йодиду йодованого *P*; розчин залишається прозорим. До одержаного розчину додають 0.1 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*; утворюється коричневий осад, що розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним *P*.

**D.** Близько 10 мг субстанції поміщають у пробірку із притертою скляною пробкою, розчиняють у 0.25 мл суміші 0.5 мл ацетилацетону *P* і 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*. Одержаний розчин нагрівають у водяній бані при температурі 80 °C протягом 7 хв, охолоджують і додають 0.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду *P2*. Ще раз нагрівають у водяній бані при температурі 80 °C протягом 7 хв, охолоджують і додають 10 мл води *P*; з'являється інтенсивне синє забарвлення.

**E.** Субстанція має відповідати вимогам щодо втрати в масі при висушуванні, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**F.** Субстанція дає реакцію на ксантини (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0,5 г субстанції розчиняють при нагріванні у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, приготованої з води дистильованої *P*, охолоджують 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.** До 10 мл розчину S додають 0.05 мл розчину бромтимолового синього *P1*; з'являється зелене або жовте забарвлення, що переходить у синє при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 *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.** 0.2 г субстанції розчиняють у суміші метанол *P* - ▽ метиленхлорид *P▲* (4:6) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 0.5 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю метанол *P* - ▽ метиленхлорид *P▲* (4:6) до об'єму 100 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 розчин аміаку концентрований *P* - ацетон *P* - ▽ метиленхлорид *P▲* - бутанол *P* (10:30:30:40). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Сольфати** (2.4.13). Не більше 0.05 % (500 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сольфати. Еталон готують із використанням суміші 7.5 мл еталонного розчину сульфату (10 ppm SO<sub>4</sub>) *P* і 7.5 мл води дистильованої *P*.

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °C протягом 1 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.170 г субстанції розчиняють при нагріванні у 5 мл кислоти оцтової безводної *P*. Охолоджують, додають 10 мл оцтового ангідриду *P*, 20 мл толуолу *P* і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 19.42 мг C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

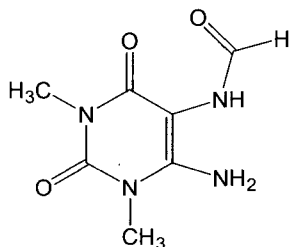


▼ДОМІШКИ

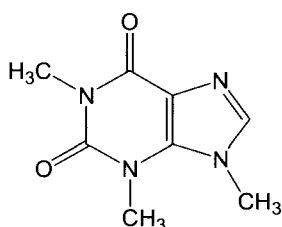
Специфіковані домішки: А.

Інші домішки, що виявляються: В, С.

А. теофілін,



В. N-[6-аміно-1,3-диметил-2,4(1H,3H)-діоксопиримідин-5-іл]формамід,



С. 1,3,9-триметил-3,9-дигідро-1H-пурін-2,6-діон (ізокофеїн).▲

N

Речовини, що легко обвуглюються. 0.5 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти сірчаної Р. Одержаний розчин має бути прозорим (2.2.1) і безбарвним (2.2.2, метод І).

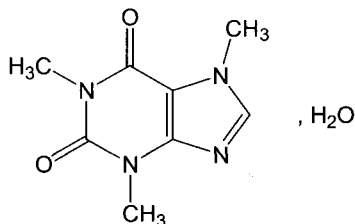
■

## КОФЕЇН МОНОГІДРАТ

Coffeinum monohydricum

### CAFFEINE MONOHYDRATE

▼



C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O  
[5743-12-4]

М.м. 212.2

▲

Кофеїн моногідрат містить не менше 98.5 % і не більше 101.5 % 1,3,7-триметил-3,7-дигідро-1H-пурін-2,6-діону, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

▼Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або шовковисті кристали білого або майже білого кольору. Легко сублимується.

Розчинність. Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у киплячій воді Р, мало розчинний у етанолі Р.

(Розчиняється в концентрованих розчинах бензоатів або саліцилатів лужних металів.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, В, Е.

Друга ідентифікація: А, С, D, Е, F.

А. Температура плавлення (2.2.14). Від 234 °С до 239 °С. Субстанцію сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

В. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ кофеїну. Субстанцію сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

С. До 2 мл насиченого розчину субстанції додають 0.05 мл розчину калію йодиду йодованого Р; розчин залишається прозорим. До одержаного розчину додають 0.1 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р; утворюється коричневий осад, що розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним Р.

Д. Близько 10 мг субстанції помішають у пробірку із притертою скляною пробкою, розчиняють у 0.25 мл суміші 0.5 мл ацетилацетону Р і 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р. Одержаний розчин нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 7 хв, охолоджують і додають 0.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду Р2. Ще раз нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 7 хв, охолоджують і додають 10 мл води Р; з'являється інтенсивне синє забарвлення.

Е. Субстанція має відповідати вимогам щодо втрати в масі при висушуванні, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

Ф. Субстанція дає реакцію на ксантини (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

▲ Розчин S. 0.5 г субстанції розчиняють при нагріванні у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р, приготованої з води дистильованої Р, охолоджують 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.** До 10 мл розчину S додають 0.05 мл розчину бромтимолового синього P1; з'являється зелене або жовте забарвлення, що переходить у синє при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 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.** 0.2 г субстанції розчиняють у суміші метанол P – метиленхлорид P (4:6) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10 мл.

**Розчин порівняння.** 0.5 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю метанол P – метиленхлорид P (4:6) до об'єму 100 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 розчин аміаку концентрований P – ацетон P – метиленхлорид P – бутанол P (10:30:30:40). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.05 % (500 ppm). 15 мл розчину S мають витримувати випробування на сульфати. Еталон готують із використанням суміші 7.5 мл еталонного розчину сульфату (10 ppm SO<sub>4</sub>) P і 7.5 мл води дистильованої P.

**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). Від 5.0 % до 9.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °C протягом 1 год.

▼ **Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.170 г субстанції, попередньо висушеної при температурі від 100 °C до 105 °C, розчиняють при нагріванні у 5 мл кислоти оцтової безводної P, охолоджують, додають 10 мл оцтового ангідриду P, 20 мл толуолу P і тит-

рують 0.1 M розчином кислоти хлорної потенціометрично (2.2.20).

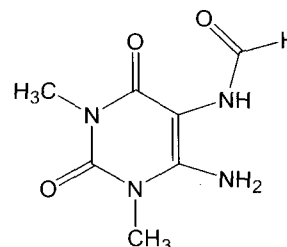
1 мл 0.1 M розчину кислоти хлорної відповідає 19.42 мг C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

#### ДОМІШКИ

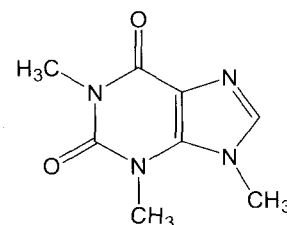
**Специфіковані домішки:** А.

**Інші домішки, що виявляються:** В, С.

А. теофілін,



В. N-[6-аміно-1,3-диметил-2,4(1H,3H)-діоксопіримідин-5-іл]формамід,



С. 1,3,9-триметил-3,9-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (ізокофеїн). ▲

## КУНЖУТНА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

### Sesami oleum raffinatum

#### SESAME OIL, REFINED

Жирна олія, одержана зі стиглого насіння *Sesamum indicum* L. методом пресування або екстракції та потім рафінована. Покращення кольору та запаху може бути досягнуто подальшим рафінуванням. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, світло-жовтого кольору, майже безбарвна рідина.

**Розчинність.** Практично не розчинна в 96 % спирті *P*, змішується з петролейним ефіром *P*.

(Відносна густина: близько 0.919.)

(Показник заломлення: близько 1.473.)

(Застигає до м'якої маси при температурі близько -4 °С.)

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

*Перша ідентифікація: А.*

*Друга ідентифікація: В.*

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо складу тригліцеридів, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою кунжутної олії.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 0.5; визначення проводять із 10.0 г субстанції. Не більше 0.3, якщо суб-

станція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 10.0. Не більше 5.0, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

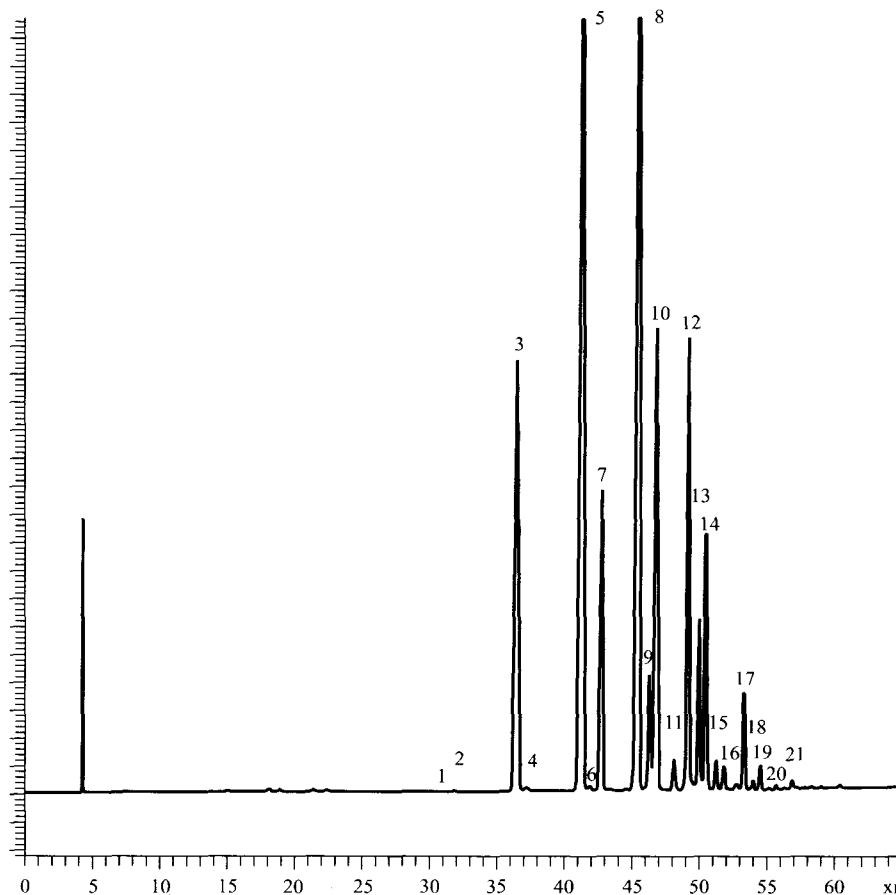
**Неомилювані речовини (2.5.7).** Не більше 2.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки (2.4.19).** Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки в жирних оліях.

**Бавовняна олія.** 5 мл субстанції помішають у пробірку та змішують із 5 мл суміші рівних об'ємів *пентанолу P* у розчині 10 г/л *сірки P* у *вуглецю дисульфіді P*. Одержану суміш обережно нагрівають, доки не буде витіснений вуглецю дисульфід, і занурюють пробірку на одну третину її довжини у киплячий *розчин натрію хлориду насичений P*; протягом 15 хв не має з'явитися червоне забарвлення.

**Склад тригліцеридів.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції доводять сумішшю рівних об'ємів *ацетону P* і *метиленхлориду P* до об'єму 10.0 мл.



1. ЛЛЛн	4. ОЛЛн	7. ПЛЛ	10. ПОЛ	13. СОЛ	16. ППО	19. ССЛ
2. ОЛнЛн	5. ОЛЛ	8. ООЛ	11. ППЛ	14. ПОО	17. СОО	2. ППС
3. ЛЛЛ	6. ООЛн	9. СЛЛ	12. ООО	15. ПСЛ	18. ПСО	21. ССО

Рисунок 0433.-1. — Типова хроматограма, одержана у випробуванні «Склад тригліцеридів» олії кунжутної рафінованої

**Розчини порівняння:** 80.0 мг триолеїну Р розчиняють у суміші рівних об'ємів ацетону Р і метиленхлориду Р і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 50.0 мл. Готують 5 розчинів порівняння розведенням одержаного розчину так, щоб їх концентрації знаходилися у межах: від невраховуваного мінімуму (0.5 %) до верхньої межі для ОЛЛ (30.0 %).

Будують графік залежності логарифму площі піка триолеїну від логарифму маси наважки триолеїну у розчині порівняння, у міліграмах.

**Колонка:** 2 послідовно з'єднані колонки:

- розмір кожної колонки: 0.25 м × 4 мм;
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

**Рухома фаза:**

- рухома фаза А: ацетон Р - метиленхлорид Р - ацетонітрил Р (5:15:80);
- рухома фаза В: ацетон Р - метиленхлорид Р - ацетонітрил Р (20:20:60);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 15	100 → 75	0 → 25
15 - 25	75	25
25 - 70	75 → 0	25 → 100
70 - 75	0 → 100	100 → 0
75 - 80	100	0

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** із використанням детектора по світло-розсіюванню, для якого наведені нижче параметри є підходящими. Якщо детектор має інші параметри, їх коригують таким чином, щоб виконувалися вимоги придатності хроматографічної системи.

- газ-носії: азот Р;
- швидкість потоку: 0.7 л/хв;
- температура випарника: 85 °С;
- температура розпилювача: 45 °С.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл.

**Ідентифікація піків:** використовують хроматограми розчинів порівняння для ідентифікації піка триолеїну; для ідентифікації інших піків використовують хроматограму, представлену на Рис. 0433.-1. Жирні кислоти позначено: ліноленова (Лн), лінолева (Л), олеїнова (О), пальмітинова (П), стеаринова (С).

**Придатність хроматографічної системи:** випробовуваний розчин:

- коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків ООО (триолеїн) і СОЛ.

Використовуючи калібрувальну криву для розчинів порівняння, визначають вміст кожного піка, що має площу більшу площі піка невраховуваного мінімуму (0.5 %), у відсотках. Припускаючи, що сума площ усіх піків становить 100 %, методом внутрішньої нормалізації визначають вміст кожного зі специфікованих нижче 8 тригліцеридів, у відсотках.

**Склад тригліцеридів має бути таким:**

- ЛЛЛ: від 7.0 % до 19.0 %,
- ОЛЛ: від 13.0 % до 30.0 %,
- ПЛЛ: від 5.0 % до 9.0 %,
- ООЛ: від 12.0 % до 23.0 %,
- ПОЛ: від 6.0 % до 14.0 %,
- ООО: від 5.0 % до 14.0 %,
- СОЛ: від 2.0 % до 8.0 %,
- ПОО: від 2.0 % до 10.0 %.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.05 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять із 5.0 г субстанції напівмікрометодом.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, її зберігають в атмосфері інертного газу у повітронепроникному контейнері.

Після відкриття контейнера його вміст використовують якнайшвидше. Будь-яка частка вмісту контейнера, що не використовується відразу, має зберігатися в атмосфері інертного газу.

## МАРКУВАННЯ

Зазначають:

- метод, яким одержана олія: пресуванням або методом екстракції,

якщо необхідно:

- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування,
- назву використовуваного інертного газу.

N

Допускається використання зазначеної нижче методики.

**Склад тригліцеридів.** Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 0.200 г субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з рефрактометричним детектором за таких умов:

- дві послідовно з'єднані колонки із нержавіючої сталі розміром 0.25 м × 4.6 мм, заповнені силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром частинок 5 мкм,

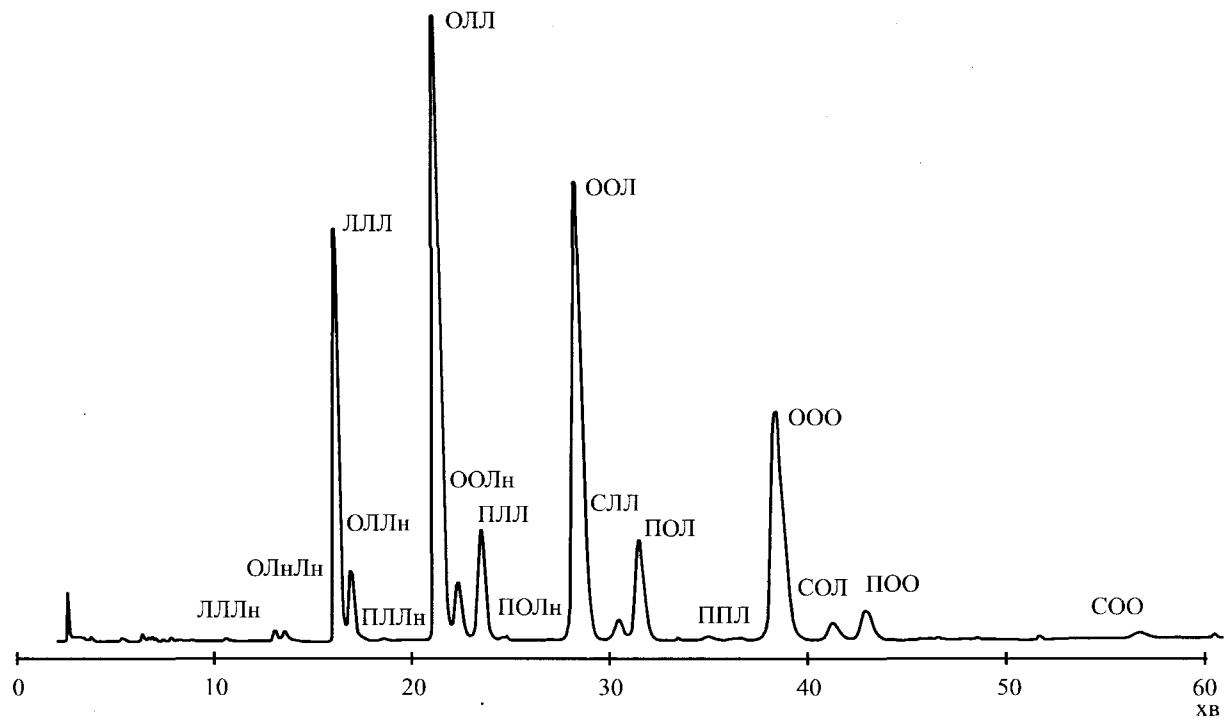


Рисунок. — Типова хроматограма, одержана у випробуванні «Склад тригліцеридів» олії кунжутної рафінованої

— рухома фаза: метиленхлорид *P*– ацетонітрил *P* (1:2),  
 — швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину. Ідентифікують піки, використовуючи типову хроматограму (див. Рисунок). Залишки жирних кислот по-

значено: ліноленової (Лн), лінолевої (Л), олеїнової (О), пальмітинової (П), стеаринової (С).

Визначають вміст тригліцеридів, у відсотках, із площ піків на хроматограмі випробовуваного розчину методом внутрішньої нормалізації.

## Л

## ЛАВАНДОВА ОЛІЯ

## Lavandulae aetheroleum

## LAVANDER OIL

Ефірна олія, одержана із квітучих верхівок *Lavandula angustifolia* Miller (*Lavandula officinalis* Chaix) методом перегонки з водяною парою.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина.

(Субстанція має характерний запах.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В.

*Друга ідентифікація:* А.

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 20 мкл субстанції розчиняють в 1 мл толуолу Р.

*Розчин порівняння.* 10 мкл ліналолу Р і 10 мкл ліналіл ацетату Р розчиняють в 1 мл толуолу Р.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* етилацетат Р - толуол Р (5:95).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, яку має пройти рухома фаза:* 10 см від лінії старту, двічі з інтервалом у 5 хв.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* обприскують розчином анісового альдегіду Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5-10 хв і відразу переглядають при денному світлі.

*Результати:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися інші зони фіолетово-червоного або зеленувато-коричневого кольору вище зони ліналіл ацетату, безпосередньо близько фронту розчинників.

Верхня частина пластинки	
	декілька фіолетово-червоних або зеленувато-коричневих зон
ліналілу ацетат: зона від фіолетового до коричневого кольору	зона від фіолетового до коричневого кольору (ліналіл ацетат) фіолетово-червона зона можлива наявність слабко забарвленої фіолетово-коричневої зони (цинеол)
ліналол: зона від фіолетового до коричневого кольору	зона від фіолетового до коричневого кольору (ліналол) слабко забарвлена фіолетово-коричнева зона декілька зон невизначуваних речовин
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

*Нормування:* часи утримування характерних піків на хроматограмі випробовуваного розчину мають співпадати із характерними піками на хроматограмі розчину порівняння (а).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.878 до 0.892.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.455 до 1.466.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від  $-12.5^\circ$  до  $-7.0^\circ$ .

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 1.0. 5.0 г субстанції розчиняють у 50 мл зазначеної суміші розчинників.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

*Випробовуваний розчин.* Випробовувана субстанція.

*Розчин порівняння (а).* 0.1 г лімонену Р, 0.2 г цинеолу Р, 0.2 г 3-октанону Р, 0.05 г камфори Р, 0.4 г ліналолу Р, 0.6 г ліналілу ацетату Р, 0.2 г терпінен-4-олу Р, 0.1 г лавандололу ацетату Р, 0.2 г лавандололу Р і 0.2 г  $\alpha$ -терпінеола Р розчиняють у 5 мл гексану Р.

*Розчин порівняння (b).* 5 мг 3-октанону Р розчиняють у гексані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Колонка:*

- матеріал: кварц,
- розмір: 60 м × 0.25 мм,
- нерухома фаза: макрогол 20000 Р (0.25 мкм).

*Газ-носії: гелій для хроматографії Р.*

*Лінійна швидкість газу-носія:* 1.5 мл/хв.

*Поділ потоку:* 1:100.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 15 15 - 70	70 70 → 180
Блок вводу проб		220
Детектор		220

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 0.2 мкл.

*Порядок виходу піків:* має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння (а). Відмічають часи утримування цих субстанцій.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (а):

- коефіцієнт розділення: не менше 1.4 для піків терпінен-4-олу та лавандололу ацетату.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння (а), визначають положення компонентів розчину порівняння (а) на хроматограмі випробовуваного розчину.

*Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- лімонен: менше 1.0 %,
- цинеол: менше 2.5 %,
- 3-октанон: від 0.1 % до 2.5 %,
- камфора: менше 1.2 %,
- ліналол: від 20.0 % до 45.0 %,
- ліналілу ацетат: від 25.0 % до 46.0 %,
- терпінен-4-ол: від 0.1 % до 6.0 %,
- лавандололу ацетат: більше 0.2 %,
- лавандолол: більше 0.1 %,
- α-терпінеол: менше 2.0 %,
- не враховують: компоненти із площею піка, що відповідає площі піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**Додатки оптичних ізомерів.** Газова хроматографія (2.2.28).

*Випробовуваний розчин.* 0.02 г субстанції розчиняють у пентані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 10 мкл ліналолу Р розчиняють у пентані Р, додають 10 мкл ліналілу ацетату Р, 5 мг борнеолу Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Колонка:*

- матеріал: кварц,
- розмір: 25 м × 0.25 мм,
- нерухома фаза: β-циклодекстрин модифікований для хіральної хроматографії Р (товщина шару 0.25 мкм).

*Газ-носії: гелій для хроматографії Р.*

*Лінійна швидкість газу-носія:* 1.3 мл/хв.

*Поділ потоку:* 1:30.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 65	50 → 180
Блок вводу проб		230
Детектор		230

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 1 мкл.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння:

- коефіцієнт розділення: не менше 5.5 для піків (R)-ліналолу (1<sup>ий</sup> пік) і (S)-ліналолу (2<sup>ий</sup> пік), не менше 2.9 для піків (S)-ліналолу та борнеолу (3<sup>ий</sup> пік), не менше 2.7 для піків (R)-ліналілу ацетату (4<sup>ий</sup> пік) і (S)-ліналілу ацетату (5<sup>ий</sup> пік).

Вміст (S)-енантіомерів, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_S}{A_S + A_R} \times 100,$$

де:

- $A_S$ — площа піка (S)-енантіомера,
- $A_R$ — площа піка (R)-енантіомера.

*Нормування:*

- (S)-ліналол: не більше 12 %,
- (S)-ліналілу ацетат: не більше 1 %.

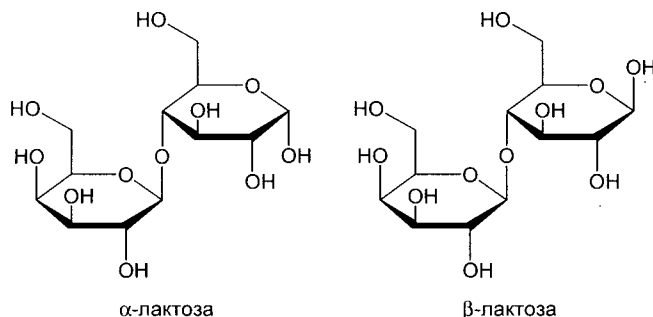
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

## ЛАКТОЗА БЕЗВОДНА

## Lactosum anhydricum

## LACTOSE, ANHYDROUS

 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 

М.м. 342.3

*O*-β-D-Галактопіранозил-(1→4)-β-D-глюкопіраноза або суміш *O*-β-D-галактопіранозил-(1→4)-α-D-глюкопіранози та *O*-β-D-галактопіранозил-(1→4)-β-D-глюкопіранози.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко, але повільно розчинна у воді *P*, практично не розчинна у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, D**.

Друга ідентифікація: **B, C, D**.

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ лактози безводної.

**B.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Суміш розчинників: вода *P* - метанол *P* (2:3).

Випробовуваний розчин. 10 мг субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

Розчин порівняння (а). 10 мг ФСЗ лактози безводної розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

Розчин порівняння (б). 10 мг ФСЗ лактози безводної, 10 мг ФСЗ фруктози, 10 мг ФСЗ глюкози та 10 мг ФСЗ сахарози розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю *G P*.

Рухома фаза: вода *P* - метанол *P* - кислота оцтова льодяна *P* - етиленхлорид *P* (10:15:25:50). Точно відмірюють об'єми компонентів зазначеної суміші, тому що невеликий надлишок води призводить до помутніння.

Проби, що наносяться: 2 мкл (1 мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (1 мкг) розчину порівняння (а) і 2 мкл (1 мкг лактози, 1 мкг фруктози, 1 мкг глюкози, 1 мкг сахарози) розчину порівняння (б); ретельно висушують плями на лінії старту.

Відстань, що має пройти рухома фаза, *A*: 15 см від лінії старту.

Висушування *A*: у струмені теплого повітря.

Негайно повторно хроматографують зі свіжою рухомою фазою.

Відстань, що має пройти рухома фаза, *B*: 15 см від лінії старту.

Висушування *B*: у струмені теплого повітря.

Виявлення: пластинку обприскують розчином 0.5 г тимолу *P* у суміші 5 мл кислоти сірчаної *P* і 95 мл 96 % спирту *P* і нагрівають при температурі 130 °С протягом 10 хв.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

— на хроматограмі мають виявлятися чотири чітко розділені плями.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**C.** 0.25 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 5 мл розчину аміаку *P* і нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 10 хв; з'являється червоне забарвлення.

**D.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину** (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють у киплячій 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). Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**Кислотність або лужність.** 6.0 г субстанції розчиняють при нагріванні у 25 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, охолоджують, додають 0.3 мл розчину фенолфта-



леїну *P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +54.4° до +55.9°, у перерахунку на безводну речовину. 10.0 г субстанції розчиняють у 80 мл води *P*, нагрітої до температури 50 °С, охолоджують, додають 0.2 мл розчину аміаку розведеного *P1*, витримують протягом 30 хв і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Оптична густина** (2.2.25).

*Випробовуваний розчин (а)*. 1.0 г субстанції розчиняють у киплячій воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Випробовуваний розчин (б)*. 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять водою *P* до об'єму 10.0 мл.

*Довжина хвилі*: 400 нм для випробовуваного розчину (а), від 210 нм до 300 нм для випробовуваного розчину (б).

*Результати*:

- за довжини хвилі 400 нм: не більше 0.04 для випробовуваного розчину (а);
- в області від 210 нм до 220 нм: не більше 0.25 для випробовуваного розчину (б);
- в області від 270 нм до 300 нм: не більше 0.07 для випробовуваного розчину (б).

**Важкі метали** (2.4.8, метод *A*). Не більше 0.0005 % (5 ppm). 2.0 г субстанції мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину свинцю (10 ppm *Pb*) *P*.

**Вода** (2.5.12). Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 0.50 г субстанції, використовуючи як розчинник суміш формамід *P* - метанол *P* (1:2).

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Мікробіологічна чистота**. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше 10<sup>2</sup> (аеробних бактерій і грибів сумарно) у грамі. Визначення проводять методом висівання на чашки. Субстанція має витримувати випробування на *Escherichia coli* (2.6.13).

#### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

*Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина. Даний розділ не є обов'язковою частиною монографії та не є необхідним для перевірки субстанції на відповідність монографії. Контроль наведених нижче показників, однак, може сприяти підвищенню якості за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва. Зазначені нижче методи*

*контролю є підходящими, але можуть бути застосовні інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.*

*Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для лактози безводної, що використовується як наповнювач/розріджувач твердих дозованих форм (одержаних методом пресування та порошоків).*

**Розподіл частинок за розміром** (2.9.31 або 2.9.38).

**Насипна густина та густина після усадки** (2.9.15). Визначають насипну густина та густина після усадки. Коefіцієнт Гауснера обчислюють за формулою:

$$\frac{V_0}{V_f}$$

де:

*V*<sub>0</sub> — насипний об'єм субстанції,

*V*<sub>*f*</sub> — об'єм субстанції після усадки.

**α-Лактоза та β-лактоза**. Газова хроматографія (2.2.28).

*Силілувальний реактив*. *N*-триметилсилілімідазол *P* — піридин *P* (28:72).

*Випробовуваний розчин*. Близько 1 мг субстанції розчиняють у 0.45 мл диметилсульфоксиду *P* і додають 1.8 мл силілувального реактиву. Одержаний розчин обережно перемішують і відстоюють протягом 20 хв.

*Розчин порівняння*. Готують суміш α-лактози моногідрату *P* та β-лактози *P* із відношенням аномерів близько 1:1 відповідно до вмісту аномерів α-лактози моногідрату та β-лактози, зазначеного на етикетці. Близько 1 мг одержаної суміші розчиняють у 0.45 мл диметилсульфоксиду *P* і додають 1.8 мл силілувального реактиву. Одержаний розчин обережно перемішують і витримують протягом 20 хв.

*Колонка*:

— *матеріал*: скло,

— *розмір*: 0.9 м × 4 мм,

— *нерухома фаза*: діатоміт силанізований для газової хроматографії *P* із нанесеним 3 % (м/м) полі[(ціано-пропіл)(метил)](феніл)(метил)силоксаном *P*.

*Газ-носії*: гелій для хроматографії *P*.

*Швидкість газу-носія*: 40 мл/хв.

*Температура*:

— *колонки*: 215 °С,

— *блока вводу проб і детектора*: 275 °С.

*Детектор*: полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться*: 2 мкл.

*Придатність хроматографічної системи*: розчин порівняння:

— *відносний час утримування до β-лактози*: α-лактози - близько 0.7,

— коефіцієнт розділення: не менше 3.0 для піків  $\alpha$ -лактози та  $\beta$ -лактози.

Вміст  $\alpha$ -лактози, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times S_a}{S_a + S_b}$$

Вміст  $\beta$ -лактози, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times S_b}{S_a + S_b}$$

де:

$S_a$  — площа піка  $\alpha$ -лактози,

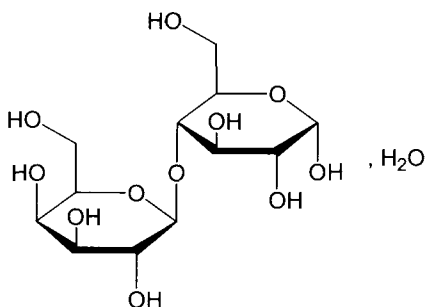
$S_b$  — площа піка  $\beta$ -лактози.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). 1.000 г субстанції сушать при температурі 80 °С протягом 2 год.

## ЛАКТОЗА МОНОГІДРАТ

### Lactosum monohydricum

#### LACTOSE MONOHYDRATE



$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

М.м. 360.3

$\alpha$ -D-Галактопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-глюкопіраноза моногідрат.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко, але повільно розчинна у воді *P*, практично не розчинна у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, D.**

Друга ідентифікація: **B, C, D.**

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ лактози.

**B.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Суміш розчинників:** вода *P* - метанол *P* (2:3).

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Розчин порівняння (a).** 10 мг ФСЗ лактози розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Розчин порівняння (b).** 10 мг ФСЗ фруктози, 10 мг ФСЗ глюкози, 10 мг ФСЗ лактози та 10 мг ФСЗ сахарози розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 20 мл.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю *G P*.

**Рухома фаза:** вода *P* - метанол *P* - кислота оцтова льодяна *P* - етиленхлорид *P* (10:15:25:50). Точно відмірюють об'єми компонентів зазначеної суміші, тому що невеликий надлишок води призводить до помутніння.

**Проби, що наносяться:** 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); ретельно висушують плями на лінії старту.

**Відстань, що має пройти рухома фаза, A:** 15 см від лінії старту.

**Висушування A:** у струмені теплого повітря.

Негайно повторно хроматографують зі свіжою рухомою фазою.

**Відстань, що має пройти рухома фаза, B:** 15 см від лінії старту.

**Висушування B:** у струмені теплого повітря.

**Виявлення:** пластинку обприскують розчином 0.5 г тимолу *P* у суміші 5 мл кислоти сірчаної *P* і 95 мл 96 % спирту *P* і нагрівають при температурі 130 °С протягом 10 хв.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b):

— на хроматограмі мають виявлятися чотири чітко розділені плями.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

**C.** 0.25 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 5 мл розчину аміаку *P* і нагрівають у водяній бані при температурі 80 °С протягом 10 хв; з'являється червоне забарвлення.

**D.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 1.0 г субстанції розчиняють у киплячій 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).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**Кислотність або лужність.** 6.0 г субстанції розчиняють при нагріванні у 25 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, охолоджують, додають 0.3 мл розчину фенолфталеїну *P*; розчин безбарвний. Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Питоме оптичне обергання (2.2.7).** Від +54.4° до +55.9°, у перерахунку на безводну речовину. 10.0 г субстанції розчиняють у 80 мл води *P*, нагрітої до температури 50 °С, охолоджують, додають 0.2 мл розчину аміаку розведеного *P1*, витримують протягом 30 хв і доводять об'єм розчину водою *P* до 100.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).**

**Випробовуваний розчин (а).** 1.0 г субстанції розчиняють у киплячій воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Випробовуваний розчин (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять водою *P* до об'єму 10.0 мл.

**Довжина хвилі:** 400 нм для випробовуваного розчину (а), від 210 нм до 300 нм для випробовуваного розчину (б).

**Результати:**

- за довжини хвилі 400 нм: не більше 0.04 для випробовуваного розчину (а);
- в області від 210 нм до 220 нм: не більше 0.25 для випробовуваного розчину (б);
- в області від 270 нм до 300 нм: не більше 0.07 для випробовуваного розчину (б).

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 4.0 г субстанції розчиняють при нагріванні у воді *P*, додають 1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої та 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*.

**Вода (2.5.12).** Від 4.5 % до 5.5 %. Визначення проводять із 0.50 г субстанції, використовуючи як розчинник суміш формамід *P* - метанол *P* (1:2).

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше 10<sup>2</sup> (аеробних бактерій і грибів сумарно) у грамі. Визначення проводять методом висівання на чашки. Субстанція має витримувати випробування на *Escherichia coli* (2.6.13).

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

*Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина. Даний розділ не є обов'язковою частиною монографії та не є необхідним для перевірки субстанції на відповідність монографії. Контроль наведених нижче показників, однак, може сприяти підвищенню якості за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва. Зазначені нижче методи контролю є підходящими, але можуть бути застосовні інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.*

*Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для лактози моногідрату, що використовується як наповнювач/розріджувач твердих дозованих форм (одержаних методом пресування та порошків).*

**Розподіл частинок за розміром (2.9.31 або 2.9.38).**

**Насипна густина та густина після усадки (2.9.15).** Визначають насипну густину та густину після усадки. Коefіцієнт Гауснера обчислюють за формулою:

$$\frac{V_0}{V_f},$$

де:

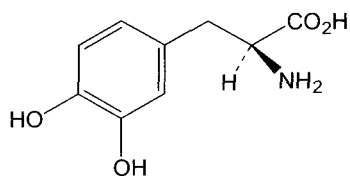
$V_0$  — насипний об'єм субстанції,

$V_f$  — об'єм субстанції після усадки.

## ЛЕВОДОПА

## Levodopum

## LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$   
[59-92-7]

М.м. 197.2

(2S)-2-Аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропанова кислота.

*Вміст:* не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинна у воді *P*, практично не розчинна у 96 % спирті *P*.

(Легко розчинна в 1 *M* розчині кислоти хлористоводневої та помірно розчинна в 0.1 *M* розчині кислоти хлористоводневої.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектrophотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* спектру ФСЗ леводопи.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). 1.0 г субстанції розчиняють в розчині 103 г/л кислоти хлористоводневої *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчином до 25 мл. Забарвлення розчину має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**pH** (2.2.3). Від 4.5 до 7.0. 0.10 г субстанції струшують із 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* протягом 15 хв.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29). Розчини використовують свіжоприготованими.

*Розчин А.* Розчин 10.3 г/л кислоти хлористоводневої *P*.

*Випробовуваний розчин.* 0.100 г субстанції розчиняють у розчині А та доводять об'єм розчину розчином А до 25 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчином А до об'єму 50.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять розчином А до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 8 мг тирозину *P* (домішка В) і 4 мг 3-метокси-*L*-тирозину *P* (*L*-ізомер домішки С) розчиняють у 2 мл випробовуваного розчину і доводять об'єму розчину розчином А до 50 мл. 5 мл одержаного розчину доводять розчином А до об'єму 100 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* сферичний силікагель діізобутилоктадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм) із розміром пор 8 нм.

*Рухома фаза:*

— *рухома фаза А:* 0.1 *M* фосфатний буферний розчин pH 3.0;

— *рухома фаза В:* метанол *P* - 0.1 *M* фосфатний буферний розчин pH 3.0 (18:85);

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 18	90	10
18 - 22	90 → 0	10 → 100
22 - 35	0	100
35 - 36	0 → 90	100 → 10
36 - 49	90	10

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл.

*Відносні часи утримування* до леводопи (час утримування леводопи близько 6 хв): домішки А — близько 0.7; домішки В — близько 2, домішки С — близько 3.5.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (b):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 10 для піків леводопи та домішки В.

*Нормування:*

— *поправковий коефіцієнт:* для розрахунку вмісту множать площу піка домішки В на 2.2;

— *домішка А:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %);

— *домішка В:* площа піка не має перевищувати 5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %);

— *домішка С:* площа піка не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.2 %);

— *неспецифіковані домішки:* площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %);

— *сума домішок:* сума площ піків не має перевищувати 10 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %);

— не враховують: піки, площа яких становить менше 0.3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.03 %).

**Енантіометрична чистота.** Рідинна хроматографія (2.2.29). Розчини використовують свіжоприготованими.

**Випробовуваний розчин.** 25 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25 мл.

**Розчин порівняння (а).** 5.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5 мг *D*-допи *P* (домішка *D*) розчиняють у 5 мл випробовуваного розчину. 1 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.15 м × 3.9 мм;

— рухома фаза: сферичний силікагель октадецилсилільний ендкепований для хроматографії *P* (5 мкм) із питомою площею поверхні 350 м<sup>2</sup>/г і розміром пор 10 нм.

**Рухома фаза:** 200 мг міді ацетату *P* і 387 мг *N,N*-диметил-*L*-феніланіну *P* окремо розчиняють у воді *P*; 2 розчини змішують і відразу доводять рН до 4.0 кислотою оцтовою *P*; додають 50 мл метанолу *P*, доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл, перемішують і фільтрують.

**Швидкість рухомої фази:** 1 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл.

**Час хроматографування:** у два рази більше часу утримування леводопи.

**Відносні часи утримування до леводопи** (час утримування леводопи близько 7 хв): домішки *D* — близько 0.4.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (б):

— коефіцієнт розділення: не менше 5 для піків домішки *D* і леводопи.

**Нормування:**

— домішка *D*: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %).

**Важкі метали** (2.4.8, метод *C*). 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 1.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.180 г субстанції розчиняють у 5 мл кислоти мурашиної безводної *P*, якщо необхідно нагріваючи, додають 25 мл кислоти оцтової безводної *P*, 25 мл діоксану *P* і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлорної до зеленого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.1 мл розчину кристалічного фіолетового *P*.

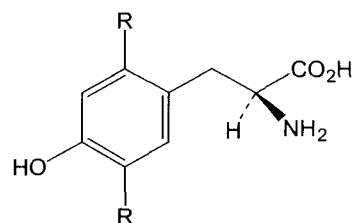
1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлорної відповідає 19.72 мг C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

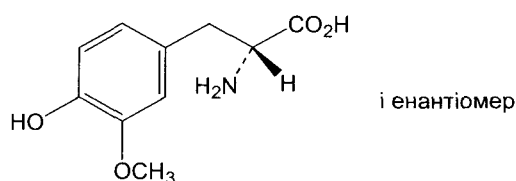
## ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: **A, B, C, D.**

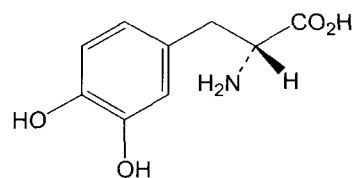


**A.** R = OH : (2*S*)-2-аміно-3-(2,4,5-тригідроксифеніл)пропанова кислота,

**B.** R = H : (2*S*)-2-аміно-3-(4-гідроксифеніл)пропанова кислота (тирозин),



**C.** (2*RS*)-2-аміно-3-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)пропанова кислота (3-метокси-*DL*-тирозин),



**D.** (2*R*)-2-аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл)пропанова кислота (*D*-допа).

## ЛИМОННА ОЛІЯ

## Limonis aetheroleum

## LEMON OIL

Ефірна олія, одержана зі свіжої цедри *Citrus limon* (L.) Burman fil. підходящим механічним способом без нагрівання.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома рідина від світло-жовтого до зеленувато-жовтого кольору із характерним запахом.

(Субстанція може каламутніти при зниженні температури.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: В.*

*Друга ідентифікація: А.*

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 1 мл субстанції змішують із 1 мл толуолу Р.

*Розчин порівняння.* 10 мг цитроптену Р і 50 мкл цитралю Р розчиняють у толуолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластика:* ТШХ пластика із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> Р.

*Рухома фаза:* етилацетат Р - толуол Р (15:85).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення А:* в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати А:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Верхня частина пластинки	
цитраль: зона поглинання	зона поглинання (бергамотін)
	зона поглинання (цитраль)
цитроптен: флуоресціююча зона світло-синього кольору	темно-синя зона (5-геранілокси-7-метоксикумарин)
	флуоресціююча світло-синя зона (цитроптен)
	зона поглинання (похідне псоралену)
	зона поглинання (біакангеліцин)
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

*Виявлення В:* в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

*Результати В:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Верхня частина пластинки	
цитраль: зона поглинання	флуоресціююча жовта зона (бергамотін)
	зона поглинання (цитраль)
цитроптен: флуоресціююча яскраво-синя зона	флуоресціююча яскраво-синя зона (5-геранілокси-7-метоксикумарин)
	флуоресціююча яскраво-фіолетово-синя зона (цитроптен)
	флуоресціююча жовта зона (похідне псоралену)
	оранжева зона (біакангеліцин)
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

*Нормування:* характеристичні піки на хроматограмі випробовуваного розчину повинні мати такий самий час утримування, що і на хроматограмі розчину порівняння.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.850 до 0.858.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.473 до 1.476.

**Оптичне обертання** (2.2.7). Від +57° до +70°.

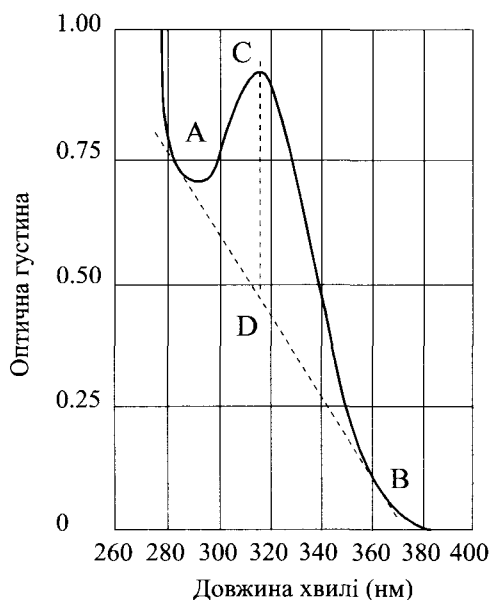


Рисунок 0620.-1. — Типовий спектр лимонної олії для випробування «Оптична густина»

**Оптична густина (2.2.25).** 0.250 г субстанції розчиняють у 96 % спирті Р, перемішують і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину в області довжин хвиль від 260 нм до 400 нм. У разі використання приладу, де довжина хвилі встановлюється вручну, вимірюють оптичну густину з інтервалом 5 нм від довжини хвилі 260 нм до близько 12 нм перед очікуваним максимумом, далі трічі з інтервалом 3 нм, а наступні 5 нм — з інтервалом 1 нм і вкінці — з інтервалом 10 нм до довжини хвилі 400 нм. Будують спектр поглинання, відкладаючи по осі ординат оптичну густину, по осі абсцис — довжину хвилі. Як базову лінію будують лінію, що проходить через точки А та В (Рисунок 0620.-1). Максимум поглинання С має знаходитися на довжині хвилі (315±3) нм. Від точки С будують лінію, що перпендикулярна осі абсцис і перетинає лінію АВ у точці D. Віднімають значення оптичної густини у точці D від значення оптичної густини у точці С. Різниця D-С має становити від 0.20 до 0.96, а для лимонної олії італійського типу — не менше 0.45.

**Жирні олії й осмолени ефірні олії (2.8.7).** Субстанція має витримувати випробування на жирні олії й осмолени ефірні олії.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

**Випробовуваний розчин.** Випробовувана субстанція.

**Розчин порівняння.** 20 мкл β-пінену Р, 10 мкл сабінену Р, 100 мкл лімонену Р, 10 мкл γ-терпінену Р, 5 мкл β-каріофілену Р, 20 мкл цитралю Р, 5 мкл α-терпінеолу Р, 5 мкл нерилацетату Р і 5 мкл геранілацетату Р розчиняють в 1 мл ацетону Р.

**Колонка:**

- **матеріал:** кварц,
- **розмір:** довжина від 30 м (при цьому товщина шару нерухомої фази може становити 1 мкм) до 60 м (при цьому товщина шару нерухомої фази може становити 0.2 мкм); діаметр від 0.25 мм до 0.53 мм,
- **нерухома фаза:** макрогол 20000 Р.

**Газ-носії:** гелій для хроматографії Р.

**Лінійна швидкість газу-носія:** 1.0 мл/хв.

**Поділ потоку:** 1:100.

**Температура:**

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 6	45
	6 - 21	45 → 90
	21 - 39	90 → 180
	39 - 55	180
Блок вводу проб		220
Детектор		220

**Детектор:** полуменево-іонізаційний.

**Об'єм проби, що вводиться:** 0.5 мкл розчину порівняння, 0.2 мкл випробовуваного розчину.

**Порядок виходу піків:** має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння:

- **коефіцієнт розділення:** не менше 1.5 для піків β-пінену та сабінену, не менше 1.5 для піків гераніолу та геранілацетату.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках.

**Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:**

- β-пінен : від 7.0 % до 17.0 %,
- сабінен: від 1.0 % до 3.0 %,
- лімонен: від 56.0 % до 78.0 %,
- γ-терпінен: від 6.0 % до 12.0 %,
- β-каріофілен : не більше 0.5 %,
- нераль: від 0.3 % до 1.5 %,
- α-терпінеол: не більше 0.6 %,
- нерилацетат: від 0.2 % до 0.9 %,
- гераніол: від 0.5 % до 2.3 %,
- геранілацетат: від 0.1 % до 0.8 %.

**Залишок після випарювання (2.8.9).** Від 1.8 % до 3.6 %. Визначення проводять після випарювання на водяній бані протягом 4 год.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають, що вміст контейнера є лимонною олією італійського типу.

# ЛИПИ КВІТКИ

## Tiliae flos

### LIME FLOWER

Цілі, висушені суцвіття *Tilia cordata* Millier, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia × vulgaris* Neune або їх суміш.

## ВЛАСТИВОСТІ

Сировина має слабкий ароматний запах. Сировина со- лодка та слизувата на смак.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Суцвіття жовтаво-зелене. Головна вісь суцвіття зрос- лася із центральною жилкою приквітка майже до по- ловини його довжини, приквіток язикоподібний, плівчастий, жовтаво-зелений, майже голий. Суцвіття звичайно складається із від 2 до 7 квіток, іноді - із 16. Чашолистки легко відокремлюються від оцвіттини, до 6 мм завдовжки, їх абаксіальна поверхня звичайно гола, адаксіальна поверхня та краї густо опушені. П'ять лопатоподібних тонких пелюсток жовтаво-білого ко- льору, до 8 мм завдовжки. Вони мають дрібне жилку- вання, лише їх краї зрідка вкриті поодинокими волос- ками. Численні тичинки вільні та звичайно згруповані у п'ять пучків. Верхня зав'язь має маточку з іноді п'я- тилопатевою приймочкою.

**В.** Розділяють суцвіття на окремі частини. Перегляда- ють під мікроскопом, використовуючи *розчин хлораль- гідрату Р*. Виявляються: клітини адаксіальної епідер- ми приквітка із прямими або дещо звивистими антиклінальними оболонками; клітини абаксіальної епідерми зі звивистими антиклінальними оболонка- ми та продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3). Окремі клітини мезофілу містять дрібні друзи кальцію оксалату. У паренхімі чашолисток, особливо біля жилок, виявляються численні слизовмісні кліти- ни та клітини із дрібними друзами кальцію оксалату. В адаксіальній епідермі чашолисток виявляються зігнуті, товстостінні одноклітинні або зірчасті із до п'я- ти клітин покривні волоски. Клітини епідерми пелю- сток мають прямі антиклінальні оболонки зі складча- стою кутикулою, без продихів. У паренхімі пелюсток виявляються дрібні друзи кальцію оксалату та особ- ливо в їх загостреній частині - слизовмісні клітини. Пилкові зерна близько від 30 мкм до 40 мкм у діаметрі, овальні або майже трикутні із трьома проростковими порами та дрібно зернистою екзиною. Зав'язь гола або густо вкрита волосками, часто дуже закрученими, од- ноклітинними або зірчастими із від 2 до 4 променів.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хро- матографії, використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*.

*Випробовуваний розчин.* 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) струшують із 10 мл *метанолу Р* у водяній бані при температурі 65 °С протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують.

*Розчин порівняння.* 2.0 мг *кислоти кофейної Р*, 5 мг *гіпе- розиду Р*, 5 мг *рутину Р* розчиняють у 10 мл *метанолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять 10 мкл випробовуваного розчину, 10 мкл (2 мкг *кислоти кофейної*, 5 мкг *гіперозиду*, 5 мкг *рутину*) розчину порівняння. Пластинку поміщають у

камеру із сумішшю розчинників *кислота мурашина безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилаце- тат Р* (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і теплу пла- стинку обприскують розчином 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р* у *метанолі Р*. Потім пла- стинку обприскують розчином 50 г/л *макроголу 400 Р* у *метанолі Р*, сушать на повітрі протягом 30 хв і пере- глядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння, за зростанням  $R_f$ , мають виявлятися: зони, відповідні рутину та гіпе- розиду від жовтаво-оранжевої до коричнювато-оран- жевої флуоресценції; зона, відповідна кислоті ко- фейній зеленувато-синьої флуоресценції.

На хроматограмі випробовуваного розчину має вияв- лятися основна зона від коричнювато-жовтої до oran- жевої флуоресценції. Ця зона має бути розташована точно вище зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння. При перегляді при денному світлі ця зона виявляється окремо від інших зон як основна зона. На рівні зони рутину також виявляється зона коричню- вато-жовтої флуоресценції. Нижче цієї зони мають виявлятися дві зони жовтої флуоресценції. Між зона- ми рутину та гіперозиду виявляються зони оранжевої та жовтої флуоресценції. Між зонами гіперозиду та *кислоти кофейної* має виявлятися до п'яти зон жовтої або оранжевої флуоресценції. Безпосередньо нижче зони *кислоти кофейної* має виявлятися зона синьої флуоресценції.

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 2 %. Сировина не має містити суцвіт'я із приквітком, що має на нижній поверхні 5-8 променеві зірчасті волоски, і квіток, що мають явний подвійний віночок завдяки перетворен- ню п'яти тичинок у пелюсткоподібні стаміноїди, із маточкою, що нелопатева, а також незубчаста. 6-членні квітки мають траплятися тільки зрідка (*Tilia americana* L., *Tilia tomentosa* Moench). Визначення про- водять із 30 г сировини.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 8.0 %.

N

Допускається використання цілих або фрагментова- них висушених суцвіт'я *Tilia cordata* Millier, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia × vulgaris* Heyne або їх суміші.

*Зазначена сировина має витримувати наведені вище ви- моги із такими змінами.*

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 4 % побурілих і потемнілих частин суцвіт'я; не більше 1 % інших органів липи (листіків і пагонів); не більше 2 % суцвіт'я, що повністю відцвіли, із плодами; не більше 15 % осип- ну окремих квіток або суцвіт'я без приквітків; не більше



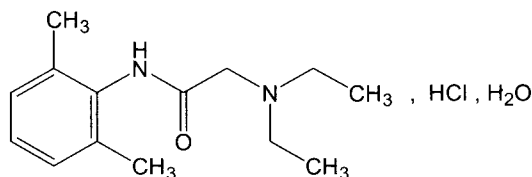
0.4 % сторонніх часток, у тому числі не більше 0.1 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 13.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

## ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИД

### Lidocaini hydrochloridum

#### LIDOCAINE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{23}ClN_2O \cdot H_2O$

М.м. 288.8

Лідокаїну гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 2-(діетиламіно)-*N*-(2,6-диметилфеніл) ацетаміду гідрохлориду, у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, В, F.

*Друга ідентифікація:* А, С, D, E, F.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 74 °С до 79 °С. Визначення проводять без попереднього висушування субстанції.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ лідокаїну гідрохлориду.

**С.** 0.2 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P* і додають 10 мл розчину кислоти пікринової *P*. Одержаний осад промивають водою *P* і сушать. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку близько 230 °С.

**Д.** До близько 5 мг субстанції додають 0.5 мл кислоти азотної димлячої *P*, упарюють насухо на водяній бані, охолоджують і залишок розчиняють у 5 мл ацетону *P*.

До одержаного розчину додають 0.2 мл розчину калію гідроксиду спиртового *P*; з'являється зелене забарвлення.

**Е.** До 5 мл розчину *S*, приготованого як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», додають 5 мл води *P*, підлучують розчином натрію гідроксиду розведеним *P* і фільтрують. Осад збирають на фільтрі та промивають водою *P*. Половину осаду розчиняють в 1 мл 96 % спирту *P* і додають 0.5 мл розчину 100 г/л кобальту нітрату *P*; утворюється синювато-зелений осад.

**Е.** 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 20 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. 1 мл розчину *S* доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, *P* до об'єму 10 мл.

#### ДОМІШКА А

**Розчин (а).** 0.25 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин використовують для приготування випробовуваного розчину.

**Розчин (б).** 50 мг 2,6-диметиланіліну *P* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100 мл. Одержаний розчин використовують для приготування еталонного розчину.

У трьох плоскодонних пробірках готують такі розчини. У першу пробірку поміщають 2 мл розчину (а), у другу — 1 мл розчину (б) і 1 мл метанолу *P*, у третю — 2 мл метанолу *P* (використовують для приготування холостого розчину). У кожен із пробірок додають по 1 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л диметиламінобензальдегіду *P* у метанолі *P* і 2 мл кислоти оцтової льодяної *P*. Одержані розчини витримують при кімнатній температурі протягом 10 хв. Інтенсивність жовтого забарвлення випробовуваного розчину має бути між інтенсивністю забарвлення еталонного розчину й холостого розчину (0.01 % (100 ppm)).

**Важкі метали (2.4.8, метод E).** Не більше 0.0005 % (5 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. Проводять передфільтрацію. 10 мл одержаного фільтрату мають витримувати випробування на важкі метали.

Еталон готують із використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (1 ррт Pb) Р.

**Вода (2.5.12).** Від 5.5 % до 7.0 %. Визначення проводять із 0.25 г субстанції напівмікрометодом.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

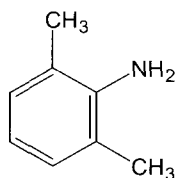
0.220 г субстанції розчиняють у 50 мл 96 % спирту Р, додають 5.0 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 27.08 мг C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

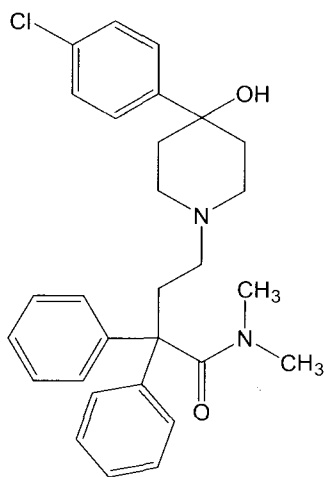


А. 2,6-диметиланілін.

## ЛОПЕРАМІДУ ГІДРОХЛОРИД

Loperamidi hydrochloridum

### LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE



, HCl

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
[34552-83-5]

М.м. 513.5

4-[4-(4-Хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-N,N-диметил-2,2-дифенілбутанамідум гідрохлорид.

**Вміст:** не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді Р, легко розчинний у 96 % спирті Р і метанолі Р.

(Виявляє поліморфізм.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ лоперамідум гідрохлоридум.

У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ лоперамідум гідрохлоридум у мінімальному об'ємі метиленхлоридум Р, упарюють насухо та повторно записують спектри одержаних залишків.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 0.100 г субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10.0 мг ФСЗ лоперамідум гідрохлоридум для перевірки придатності хроматографічної системи розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом Р до об'єму 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять метанолом Р до об'єму 25.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.10 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний, деактивований відносно основ, для хроматографії Р (3 мкм),

— температура: 35 °С.

**Рухома фаза:**

— рухома фаза А: розчин 17.0 г/л тетрабутиламонію гідросульфату РІ,

— рухома фаза В: ацетонітрил Р.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 17	30	70
17 - 19	30 → 90	70 → 10
19 - 24	90	10

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (а):

- відношення  $H_p$  до  $H_v$  має становити не менше 1.5, де  $H_p$  — висота піка домішки G над базовою лінією,  $H_v$  — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між піком домішки G і піком домішки H,
- відношення  $H_p$  до  $H_v$  має становити не менше 1.5, де  $H_p$  — висота піка домішки E над базовою лінією,  $H_v$  — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між піком домішки E та піком домішки A,
- хроматограма має відповідати хроматограмі ФСЗ лопераміду гідрохлориду для перевірки придатності хроматографічної системи.

Нормування:

- *поправкові коефіцієнти*: для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки A — 1.3, для домішки D — 1.7;
- *домішки A, B, C, D, E, F, G, H*: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %);
- *будь-яка інша домішка*: площа піка не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.1 %);
- *сума домішок*: сума площ піків не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %);
- *не враховують*: піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі до 105 °C протягом 4 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.400 г субстанції розчиняють у 50 мл 96 % спирту R, 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.

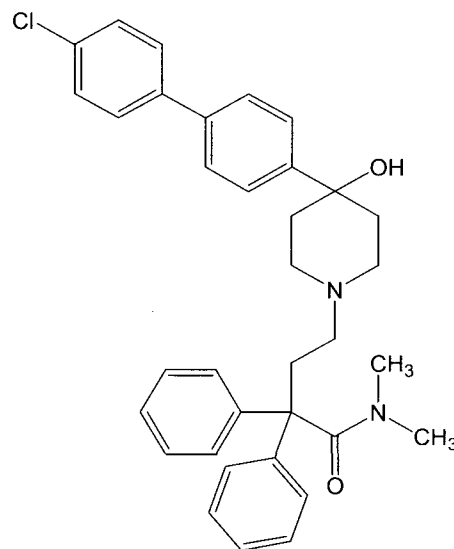
1 мл 0.1 M розчину натрію гідроксиду відповідає 51.35 мг  $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

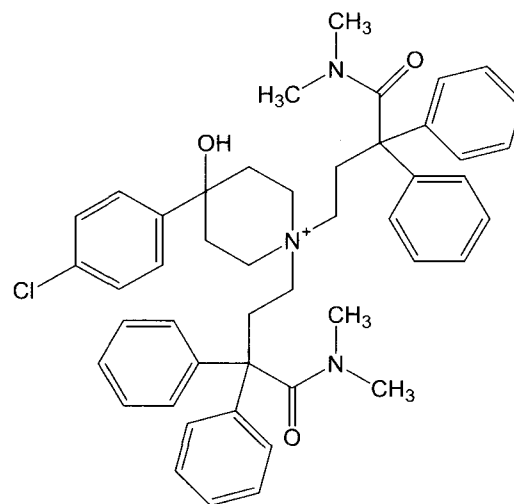
У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

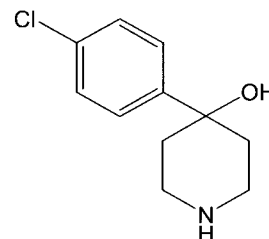
Специфіковані домішки: **A, B, C, D, E, F, G, H.**



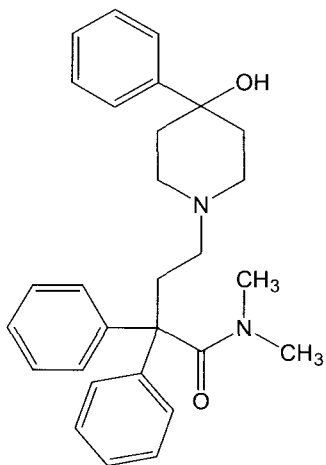
**A.** 4-[4-(4'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-N,N-диметил-2,2-дифенілбутанамід,



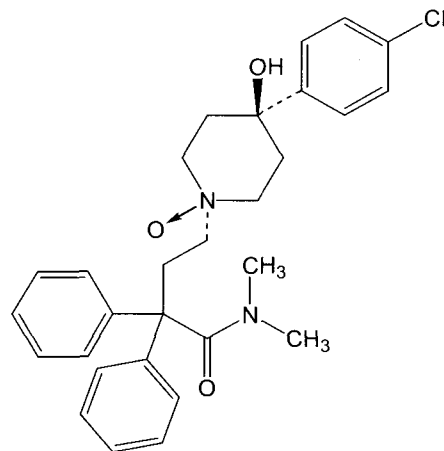
**B.** 4-(4-хлорфеніл)-1,1-біс[4-(диметиламіно)-4-оксо-3,3-дифенілбутил]-4-гідроксипіперидин,



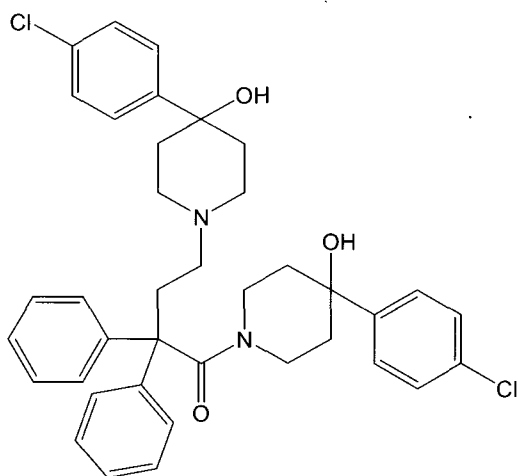
**C.** 4-(4-хлорфеніл)піперидин-4-ол,



**D.** 4-(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід,

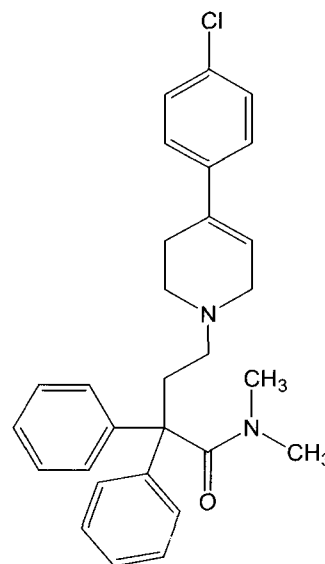


**G.** 4-[*цис*-4-(4-хлорфеніл)-4-гідрокси-1-оксидопіперидин-1-іл]-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід,



**E.** 4-(4-хлорфеніл)-1-[4-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2,2-дифенілбутанойл]піперидин-4-ол,

**F.** лопераміду оксид,



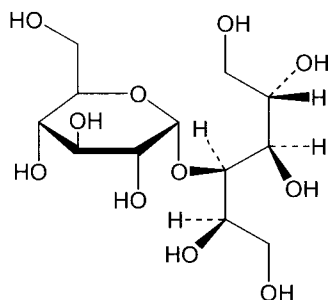
**H.** 4-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2*H*)-іл]-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід.

# M

## МАЛТИТОЛ

### Maltitolum

#### MALITOL



$C_{12}H_{24}O_{11}$   
[585-88-6]

М.м. 344.3

Малтітол містить не менше 98.0 % і не більше 102 % 4-*O*- $\alpha$ -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу (D-малтітолу), у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, практично не розчинний в етанолі *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A**.

Друга ідентифікація: **B, C, D**.

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ малтітолу.

**B.** Температура плавлення (2.2.14). Від 148 °С до 151 °С.

**C.** 5.00 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Питоме оптичне обертання (2.2.7) одержаного розчину має бути від +105.5° до +108.5°, у перерахунку на безводну речовину.

**D.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю *G P*.

*Випробовуваний розчин.* 25 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (а).* 25 мг ФСЗ малтітолу *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (б).* 25 мг ФСЗ малтітолу *P* і 25 мг ФСЗ сорбіту розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а) і 2 мкл (по 5 мкг малтітолу та сорбіту) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода *P* - етилацетат *P* - пропанол *P* (10:20:70). Коли фронт розчинників пройде 17 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують розчином 4-амінобензойної кислоти *P*. Пластинку сушать у струмені холодного повітря до видалення ацетону, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 15 хв, охолоджують і обприскують розчином 2 г/л натрію періодату *P*. Пластинку сушать у струмені холодного повітря та нагрівають при температурі 100 °С протягом 15 хв.

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.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 5.0 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).** Розчин, приготований для випробування «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

**Питома електропровідність (2.2.38).** Не більше 20 мкСм·см<sup>-1</sup>. 20.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготуваної із води ди-

стильованої Р, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Визначення проводять при температурі 20 °С при обережному перемішуванні на магнітній мішалці.

**Цукри, що відновлюють.** Не більше 0.2 %, у перерахунку на глюкозу. 5.0 г субстанції розчиняють у 6 мл води Р при обережному нагріванні, охолоджують, додають 20 мл *мідно-цитратного розчину Р* і декілька скляних кульок. Нагрівають до кипіння протягом 4 хв і кип'ятять протягом 3 хв. Розчин швидко охолоджують і додають 100 мл розчину 2.4 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* і 20.0 мл 0.025 М розчину йоду. Безперервно струшуючи, додають 25 мл суміші *кислота хлористоводнева Р - вода Р* (6:94) і після розчинення осаду титрують надлишок йоду 0.05 М розчином *натрію тіосульфату*, використовуючи як індикатор 1 мл розчину *крохмалю Р*, що додають наприкінці титрування. Має бути витрачено не менше 12.8 мл 0.05 М *натрію тіосульфату*.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Кількісне визначення».

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піка малтітолу становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину. Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування малтітолу.

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, на має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (2 %). Не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.1 %).

**Свинець (2.4.10).** Не більше 0.00005 % (0.5 ppm).

**Нікель (2.4.15).** Не більше 0.0001 % (1 ppm).

**Вода (2.5.12).** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції напівмікрометодом.

**Мікробіологічна чистота.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^2$  бактерій і  $10^2$  грибів уграмі; визначення проводять методом висівання на чашки; субстанція має витримувати випробування на *Escherichia coli* та *Salmonella* (2.6.13).

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів, вона має витримувати випробування на бактеріальні ендоток-

сини. Менше 4 МО/г, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування із вмістом малтітолу менше 100 г/л. Менше 2.5 МО/г, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування із вмістом малтітолу 100 г/л або більше.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 5.0 г субстанції розчиняють у 20 мл води Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (a).** 0.50 г ФСЗ малтітолу розчиняють у 2.0 мл води Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 10.0 мл розчину порівняння (b) доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 0.5 г малтітолу Р і 0.5 г сорбіту Р розчиняють у 5 мл води Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі с рефрактометричним детектором, що підтримує постійну температуру, за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.3 м × 7.8 мм, заповнена *катіонообмінною смолою сильною (кальцієва форма) Р* із розміром частинок 9 мкм,
- температура колонки (85 ± 1) °С,
- рухома фаза: дегазована вода Р,
- швидкість рухомої фази 0.5 мл/хв.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (d). Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування малтітолу. При хроматографуванні за зазначених умов час утримування малтітолу має бути близько 16 хв, відносні часи утримування до малтітолу: сорбіту – близько 1.8, малтотрійтолу – близько 0.8.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (d) коефіцієнт розділення для піків малтітолу та сорбіту становить не менше 2.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину та 20 мкл розчину порівняння (a). Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування малтітолу.

Вміст D-малтітолу обчислюють, у відсотках, із площ піків і зазначеного вмісту малтітолу у ФСЗ малтітолу.

## МАРКУВАННЯ

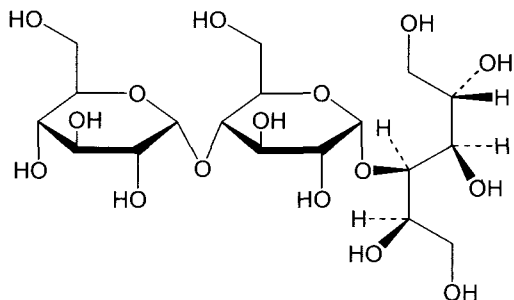
Якщо необхідно, зазначають:

- максимальну концентрацію бактеріальних ендотоксинів.

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

## ДОМІШКИ

A. сорбіт,

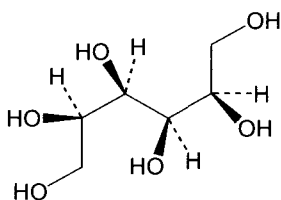


B. *O*- $\alpha$ -D-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\alpha$ -D-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюцитол (малтотрійтол).

## МАНІТ

## Mannitolum

## MANNITOL



$C_6H_{14}O_6$   
[69-65-8]

М.м. 182.2

D-Маніт.

*Вміст*: не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

*Опис*. Кристалічний порошок або легко плинні гранули білого або майже білого кольору.

*Розчинність*. Легко розчинний у воді *P*, дуже мало розчинний у 96 % спирті *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація*: С.

*Друга ідентифікація*: А, В, D.

A. Питоме оптичне обертання (2.2.7). Від +23° до +25°, у перерахунку на безводну речовину.

2.00 г субстанції та 2.6 г *динатрію тетраборату P* розчиняють у близько 20 мл *води P* при температурі 30 °С і безперервно струшують протягом 15–30 хв без подальшого нагрівання. Одержаний прозорий розчин доводять *водою P* до об'єму 25.0 мл.

B. Температура плавлення (2.2.14). Від 165 °С до 170 °С.

C. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка*: субстанцію досліджують у дисках.

*Відповідність*: спектру ФСЗ маніту.

У разі різниці одержаних спектрів окремо у 2 скляних віалах розчиняють 25 мг випробовуваної субстанції та 25 мг ФСЗ маніту у 0.25 мл *води дистильованої P* без нагрівання; одержані розчини мають бути прозорими. Упарюють насухо нагріванням у мікрохвильовій печі із потужністю 1000–1300 Вт протягом від 15 хв до 30 хв або у *вакуумі* при температурі 100 °С, не допускаючи пригорання; утворюється білий або злегка жовтавий порошок. Повторно записують спектри одержаних залишків.

D. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин*. 25 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (а)*. 25 мг ФСЗ маніту розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (б)*. 25 мг ФСЗ маніту та 25 мг ФСЗ сорбіту розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластинка*: ТШХ пластинка із шаром силікагелю *G P*.

*Рухома фаза*: вода *P* - етилацетат *P* - пропанол *P* (10:20:70).

*Об'єм проби, що наноситься*: 2 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а), 2 мкл (5 мкг маніту та 5 мкг сорбіту) розчину порівняння (б).

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 2/3 довжини пластинки.

*Висушування*: на повітрі.

*Виявлення*: обприскують розчином кислоти 4-амінобензойної *P* і сушать у струмені холодного повітря до видалення ацетону. Пластинку нагрівають при температурі 100 °С протягом 15 хв, охолоджують, обприскують розчином 2 г/л *натрію періодату P* і сушать у струмені холодного повітря. Пластинку нагрівають при температурі 100 °С протягом 15 хв.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b):

— на хроматограмі мають виявлятися дві чітко розділені плями.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 5.0 г субстанції розчиняють у воді Р 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.

**Питома електропровідність (2.2.38).** Не більше  $20 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ . 20.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р, приготуваної із води дистильованої Р, при нагріванні до температури 40–50 °С, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл і охолоджують. Визначення проводять при обережному перемішуванні магнітною мішалкою.

**Цукри, що відновлюють.** Не більше 0.2 %, у перерахунку на глюкозу. 5.0 г субстанції розчиняють у 25 мл води Р при обережному нагріванні, охолоджують, додають 20 мл розчину мідно-цитратного Р і декілька скляних кульок. Нагрівають до кипіння протягом 4 хв і кип'ятять протягом 3 хв. Розчин швидко охолоджують і додають 100 мл розчину 2.4 % (об/об) кислоти оцтової льодяної Р і 20.0 мл 0.025 М розчину йоду. Безперервно струшуючи, додають 25 мл суміші кислота хлористоводнева Р - вода Р (6:94) і після розчинення осаду титрують надлишок йоду 0.05 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 1 мл розчину крохмалю Р, що додають наприкінці титрування. Має бути витрачено не менше 12.8 мл 0.05 М натрію тіосульфату.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 5.0 г субстанції розчиняють у 25 мл воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (a).** 0.50 г ФСЗ маніту розчиняють у 2.5 мл воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 2.0 мл випробовуваного розчину доводять водою Р до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 0.5 мл розчину порівняння (b) доводять водою Р до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 0.5 г маніту Р і 0.5 г сорбіту Р (домішка А) розчиняють у 5 мл воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (e).** 0.1 г малтітолу Р (домішка В) і 0.1 г ізомалту Р (домішка С) розчиняють у 5 мл воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

**Колонка:**

— **розмір:** 0.3 м × 7.8 мм,

— **нерухома фаза:** катіонообмінна смола сильна (кальцієва форма) Р із розміром частинок 9 мкм,

— **температура:**  $(85 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ .

**Рухома фаза:** дегазована вода Р.

**Швидкість рухомої фази:** 0.5 мл/хв.

**Детектор:** рефрактометричний, із термостатуванням.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл випробовуваного розчину та розчинів порівняння (b), (c), (d) та (e).

**Час хроматографування:** у 2 рази більше часу утримування маніту.

**Відносні часи утримування:** до маніту (час утримування маніту близько 22 хв): домішки С (елююється двома піками) — близько 0.7, домішки В — близько 0.8, домішки А — близько 1.2.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (d):

— **коефіцієнт розділення:** не менше 2 для піків маніту та домішки А.

**Нормування:**

— **домішки А, В:** площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (2.0 %),

— **домішка С:** сума площ двох піків не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (2.0 %),

— **неспеціфіковані домішки:** площа піка кожної домішки не має перевищувати дві площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.10 %),

— **сума домішок:** сума площ піків не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (2.0 %),

— **не враховують:** піки, площа яких відповідає площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.05 %).

**Свинець (2.4.10).** Не більше 0.00005 % (0.5 ppm). Субстанцію розчиняють у 150.0 мл зазначеної суміші розчинників.

**Нікель (2.4.15).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). Субстанцію розчиняють у 150.0 мл зазначеної суміші розчинників.

**Вода (2.5.12).** Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції. Як розчинник використовують 40 мл суміші рівних об'ємів метанолу безводного Р та формаміду Р при температурі близько 50 °С.

**Мікробіологічна чистота.** Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для паренте-



рального застосування: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^2$  бактерій та  $10^2$  грибів у грамі; визначення проводять методом висівання на чашки; субстанція має витримувати випробування на *Escherichia coli* та *Salmonella* (2.6.13).

**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів, вона має витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини. Менше 4 МО/г, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування із вмістом маніту 100 г/л або менше. Менше 2.5 МО/г, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування із вмістом маніту більше 100 г/л.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

*Проби, що вводяться*: випробовуваний розчин, розчин порівняння (а).

Вміст D-маніту обчислюють, у відсотках, із площ піків і зазначеного вмісту D-маніту у *ФСЗ маніту*.

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- максимальну концентрацію бактеріальних ендотоксинів;
- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

## ДОМІШКИ

- A. сорбіт,
- B. малтітол,
- C. ізомалт.

# МАСЛИНОВА ОЛІЯ НЕРАФІНОВАНА

*Olivae oleum virginale*

## OLIVE OIL, VIRGIN

Маслинова (оливкова) нерафінована олія — жирна олія, одержана зі стиглих плодів *Olea europaea* L. мето-

дом холодного пресування або іншим підходящим механічним способом.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина жовтого або зеленувато-жовтого кольору із характерним запахом.

**Розчинність.** Практично не розчинна в 96 % спирті P, змішується з петролейним ефіром P (температура кипіння: від 50 °C до 70 °C).

(При охолодженні починає каламутніти при температурі 10 °C і перетворюється на олієподібну масу при температурі близько 0 °C.)

(Відносна густина: близько 0.913.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). На одержаній хроматограмі мають виявлятися плями, відповідні плямам на типовій хроматограмі маслинової олії. Для певних типів маслинової олії різниця в розмірі плям E та F може бути меншою, ніж на типовій хроматограмі.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 2.0. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Перекисне число** (2.5.5, метод A). Не більше 20.0.

**Неомиловані речовини.** Не більше 1.5 %.

5.0 г субстанції (m, г) поміщають у колбу місткістю 150 мл, споряджену зворотним холодильником, додають 50 мл 2 M розчину калію гідроксиду спиртового P і нагрівають на водяній бані протягом 1 год, обережно струшуючи. До одержаної суміші через холодильник додають 50 мл води P, струшують, охолоджують і вміст колби переносять у ділильну лійку. Колбу обполіскують кількома порціями петролейного ефіру P1 (всього 50 мл), промивну рідину додають до суміші у ділильній лійці, енергійно струшують протягом 1 хв і після розділення шарів переносять водний шар в іншу ділильну лійку. У разі утворення емульсії додають невеликими порціями 96 % спирт P або концентрований розчин калію гідроксиду P. Водний шар струшують із 2 порціями, по 50 мл кожна, петролейного ефіру P1. Об'єднані шари петролейного ефіру поміщають у третю ділильну лійку, промивають трьома порціями, по 50 мл кожна, спирту (50 % об/об) P і шар петролейного ефіру переносять у попередньо зважену колбу місткістю 250 мл. Ділильну лійку обполіскують невеликою кількістю петролейного ефіру P1 і промивну рідину додають у колбу. Петролейний ефір випарюють на водяній бані та залишок сушать при температурі від 100 °C до 105 °C протягом 15 хв, тримаючи колбу горизонтально. Одер-

жаний залишок охолоджують в ексикаторі та зважують (*a*, г). Висушування повторюють періодами тривалістю по 15 хв, доки різниця втрати в масі при висушуванні двох послідовних зважувань не перевищуватиме 0.1 %. Одержаний залишок розчиняють у 20 мл 96 % спирту *P*, попередньо нейтралізованого 0.1 мл розчину бромтимолового синього *P*. Якщо необхідно, титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої (*b*, мл).

Вміст неомилуваних речовин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times (a - 0.032b)}{t}$$

Якщо 0.032*b* становить більше 5 % від *a*, субстанція не витримала випробування; випробування має бути повторене.

**Оптична густина** (2.2.25). 1.00 г субстанції розчиняють у циклогексані *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Оптична густина одержаного розчину за довжини хвилі 270 нм має бути не більше 0.20. Відношення оптичної густини за довжини хвилі 232 нм до оптичної густини за довжини хвилі 270 нм має бути більше 8.

**Жирнокислотний склад** (2.4.22, метод *A*). Склад фракції жирних кислот має бути таким:

- насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше  $C_{16}$ : не більше 0.1 %,
- пальмітинова кислота: від 7.5 % до 20.0 %,
- пальмітолеїнова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 16.3): не більше 3.5 %,
- стеаринова кислота: від 0.5 % до 5.0 %,
- олеїнова кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 56.0 % до 85.0 %,
- лінолева кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 3.5 % до 20.0 %,
- ліноленова кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7): не більше 1.2 %,
- арахідонова кислота: не більше 0.7 %,
- ейкозанова кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): не більше 0.4 %,
- бегенова кислота: не більше 0.2 %,
- лігноцерінова кислота: не більше 0.2 %.

**Стерини** (2.4.23). Склад фракції стеринів має бути таким:

- сума вмісту  $\beta$ -ситостерину,  $\Delta^5,23$ -стигмастадієнолу, клеростерину, ситостанолу,  $\Delta^5$ -авенастерину та  $\Delta^5,24$ -стигмастадієнолу: не менше 93.0 %,
- холестерин: не більше 0.5 %,
- $\Delta^7$ -стигмастерин: не більше 0.5 %,

— кампестерин: не більше 4.0 %.

Вміст стигмастерину не має перевищувати вміст кампестерину.

**Кунжутна олія.** 10 мл субстанції поміщають у циліндр із притертою скляною пробкою, струшують із сумішшю 0.5 мл розчину 0.35 % (об/об) фурфуролу *P* в оцтовому ангідриді *P* і 4.5 мл оцтового ангідриду *P* протягом близько 1 хв і фільтрують крізь паперовий фільтр, просочений оцтовим ангідридом *P*. До одержаного фільтрату додають 0.2 мл кислоти сірчаної *P*; не має з'являтися синювато-зелене забарвлення.

## ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

## МАСЛИНОВА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

### Olivae oleum raffinatum

#### OLIVE OIL, REFINED

Маслинова (оливкова) рафінована олія - жирна олія, одержана рафінуванням неочищеної маслинової олії, одержаної зі стиглих плодів *Olea europaea* L. методом холодного пресування або іншим підходящим механічним способом. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, безбарвна або зеленувато-жовтого кольору рідина.

**Розчинність.** Практично не розчинна в 96 % спирті *P*, змішується з петролейним ефіром *P* (температура кипіння: від 50 °С до 70 °С).

(При охолодженні починає каламутніти при температурі 10 °С і перетворюється на олієподібну масу при температурі близько 0 °С.)

(Відносна густина: близько 0.913.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо кислотного числа, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**B.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). На одержаній хрома-

тограмі мають виявлятися плями, відповідні плямам на типовій хроматограмі маслинової олії (див. Рисунок 2.3.2.-1). Для певних типів рафінованої маслинової олії різниця в розмірі плям Е та F може бути меншою, ніж на типовій хроматограмі.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 0.3. Визначення проводять із 10.0 г субстанції.

**Перекисне число** (2.5.5, метод А). Не більше 10.0. Не більше 5.0, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Неомилувані речовини.** Не більше 1.5 %.

5.0 г субстанції (*m*, г) поміщають у колбу місткістю 150 мл, споряджену зворотним холодильником, додають 50 мл 2 М розчину калію гідроксиду спиртового Р і нагрівають на водяній бані протягом 1 год, обережно струшуючи. До одержаної суміші через холодильник додають 50 мл води Р, струшують, охолоджують і вміст колби переносять у ділильну лійку. Колбу обполіскують кількома порціями петролейного ефіру Р1 (всього 50 мл), промивну рідину додають до суміші у ділильній лійці, енергійно струшують протягом 1 хв і після розділення шарів переносять водний шар в іншу ділильну лійку. У разі утворення емульсії додають невеликими порціями 96 % спирт Р або концентрований розчин калію гідроксиду Р. Водний шар струшують із 2 порціями, по 50 мл кожна, петролейного ефіру Р1. Об'єднані шари петролейного ефіру поміщають у третю ділильну лійку, промивають трьома порціями, по 50 мл кожна, спирту (50 % об/об) Р і шар петролейного ефіру переносять у попередньо зважену колбу місткістю 250 мл. Ділильну лійку обполіскують невеликою кількістю петролейного ефіру Р1 і промивну рідину додають у колбу. Петролейний ефір випарюють на водяній бані та залишок сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 15 хв, тримаючи колбу горизонтально. Одержаний залишок охолоджують в ексикаторі та зважують (*a*, г). Висушування повторюють періодами тривалістю по 15 хв, доки різниця втрати в масі при висушуванні двох послідовних зважувань не перевищуватиме 0.1 %. Одержаний залишок розчиняють у 20 мл 96 % спирту Р, попередньо нейтралізованого 0.1 мл розчину бромтимолового синього Р. Якщо необхідно, титрують 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої (*b*, мл).

Вміст неомилуваних речовин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{100 \times (a - 0.032b)}{m}$$

Якщо 0.032*b* становить більше 5 % від *a*, субстанція не витримала випробування; випробування має бути повторене.

**Лужні домішки** (2.4.19). Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки у жирних оліях.

**Питомий показник поглинання** (2.2.25). 1.00 г субстанції розчиняють у циклогексані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Питомий показник поглинання одержаного розчину за довжини хвилі 270 нм має бути не більше 1.20.

**Жирнокислотний склад** (2.4.22, метод А). Склад фракції жирних кислот має бути таким:

- насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше  $C_{16}$ : не більше 0.1 %,
- пальмітинова кислота: від 7.5 % до 20.0 %,
- пальмітолеїнова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 16.3): не більше 3.5 %,
- стеаринова кислота: від 0.5 % до 5.0 %,
- олеїнова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 56.0 % до 85.0 %,
- лінолева кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 3.5 % до 20.0 %,
- ліноленова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7): не більше 1.2 %,
- арахідонова кислота не більше 0.7 %,
- ейкозанова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): не більше 0.4 %,
- бегенова кислота: не більше 0.2 %,
- лігноцеринова кислота: не більше 0.2 %.

**Стерини** (2.4.23). Склад фракції стеринів має бути таким:

- сума вмісту β-ситостерину, Δ5,23-стигмастадієнолу, клеростерину, ситостанолу, Δ5-авенастерину та Δ5,24-стигмастадієнолу: не менше 93.0 %,
- холестерин: не більше 0.5 %,
- Δ7-стигмастерин: не більше 0.5 %,
- кампестерин: не більше 4.0 %.

Вміст стигмастерину не має перевищувати вміст кампестерину.

**Кунжутна олія.** 10 мл субстанції поміщають у циліндр із притертою скляною пробкою, струшують із сумішшю 0.5 мл розчину 0.35 % (об/об) фурфуролу Р в оцтовому ангідриді Р і 4.5 мл оцтового ангідриду Р протягом близько 1 хв і фільтрують крізь паперовий фільтр, просочений оцтовим ангідридом Р. До одержаного фільтрату додають 0.2 мл кислоти сірчаної Р; не має з'являтися синювато-зелене забарвлення.

**Вода** (2.5.32). Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять із 5.0 г субстанції кулонометричним методом, використовуючи як розчинник суміш рівних об'ємів деканолу Р та метанолу безводного Р.

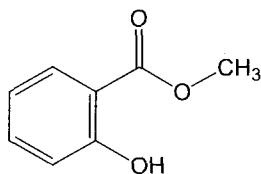
**ЗБЕРІГАННЯ**

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, її зберігають в атмосфері інертного газу.

**МАРКУВАННЯ**

Зазначають:

- якщо необхідно: субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування,
- назву інертного газу.

**МЕТИЛСАЛІЦИЛАТ****Methylis salicylas****METHYL SALICYLATE**

$C_8H_8O_3$   
[119-36-860-7]

**М.м. 152.1**

Метилсаліцилат містить не менше 99.0 % (м/м) і не більше 100.5 % (м/м) метил 2-гідроксибензоату.

**ВЛАСТИВОСТІ**

**Опис.** Безбарвна або злегка жовтавого кольору рідина.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, змішується з 96 % спиртом *P*, жирними й ефірними оліями.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** 0.25 мл субстанції нагрівають із 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* на водяній бані протягом 5 хв, додають 3 мл кислоти сірчаної розведеної *P*; утворюється кристалічний осад. Одержану суміш фільтрують, осад промивають водою *P* та сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 156 °С до 161 °С.

**В.** До 10 мл насиченого розчину субстанції додають 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду *P1*, з'являється фіолетове забарвлення.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Прозорість розчину (2.2.1).** До 2 мл субстанції додають 10 мл 96 % спирту *P*. Розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_7$ .

**Кислотність.** 5.0 г субстанції розчиняють у суміші 0.2 мл розчину бромкрезолового зеленого *P* та 50 мл 96 % спирту *P*, попередньо нейтралізованого до синього забарвлення додаванням 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду. Синє забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.535 до 1.538.

**Відносна густина (2.2.5).** Від 1.180 до 1.186.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.500 г субстанції розчиняють у 25 мл 96 % спирту *P*, додають 0.05 мл розчину фенолового червоного *P* і нейтралізують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду. До нейтралізованого розчину додають 50.0 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду, нагрівають на водяній бані зі зворотнім холодильником протягом 30 хв, охолоджують і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої. Розраховують об'єм 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду, витраченого на омилення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 15.21 мг  $C_8H_8O_3$ .

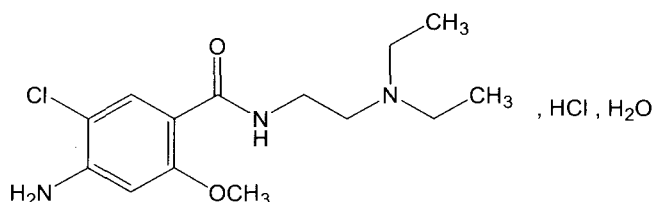
**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

# МЕТОКЛОПРАМІДУ ГІДРОХЛОРИД

## Metoclopramidi hydrochloridum

### METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE



$C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$   
[54143-57-6]

М.м. 354.3

Метоклопраміду гідрохлорид містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 4-аміно-5-хлор-*N*-[2-(діетиламіно)етил]-2-метоксибензаміду гідрохлориду, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок або кристали білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*, помірно розчинний у метиленхлориді *P*.

(Плавиться при температурі близько 183 °С із розкладанням.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B, D.**  
Друга ідентифікація: **A, C, D, E.**

**A.** рН (2.2.3) має бути від 4.5 до 6.0. Вимірюють рН розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту».

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію хлоридом *P*, має відповідати спектру ФСЗ метоклопраміду гідрохлориду.

**C.** Хроматограму, одержану у випробуванні «Супровідні домішки», переглядають в УФ-світлі перед обприскуванням розчином диметиламінобензальдегіду *P1*.

На хроматограмі випробовуваного розчину (b) має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром.

**D.** 1 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 2 мл. Одержаний розчин дає реакцію (a) на хлориди (2.3.1).

**E.** Близько 2 мг субстанції розчиняють у 2 мл води *P*; одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (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 25 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин *S* має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин *S* має бути безбарвним.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель  $HF_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.40 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 20 мг ФСЗ метоклопраміду гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

**Розчин порівняння (b).** 5 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом *P* до об'єму 100 мл. 1 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (c).** 10 мг *N,N*-діетилендіаміну *P* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину (a), 5 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (20 мкг) розчину порівняння (a), 5 мкл (1 мкг) розчину порівняння (b) і 5 мкл (1 мкг) розчину порівняння (c). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований *P* - діоксан *P* - метанол *P* - метиленхлорид *P* (2:10:14:90). Коли фронт розчинників 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 (a) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %).

Пластинку обприскують розчином диметиламінобензальдегіду *P1* і сушать на повітрі.

На хроматограмі випробовуваного розчину (a), пляма, що не виявляється в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.5 %).

**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). Від 4.5 % до 5.5 %. 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

0.2500 г субстанції розчиняють у суміші 5.0 мл 0.01 M розчину кислоти хлористоводневої і 50 мл 96 % спирту P 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 33.63 мг  $C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$ .

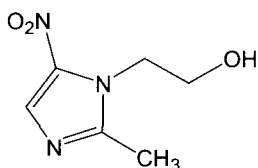
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## МЕТРОНІДАЗОЛ

### Metronidazolum

#### METRONIDAZOLE



$C_6H_9N_3O_3$   
[443-48-1]

М.м. 171.2

2-(2-Метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)етанол.

**Вміст:** від 99.0 % до 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтавого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді P, ацетоні P, 96 % спирті P і метиленхлориді P.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* С.

*Друга ідентифікація:* А, В, D.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 159 °С до 163 °С.

**В.** 40.0 мг субстанції розчиняють у 0.1 M розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 M розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 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 277 нм і мінімум за довжини хвилі 240 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 365 до 395.

**С.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка:* субстанцію досліджують у дисках.

*Відповідність:* спектру ФСЗ метронідазолу.

**D.** До близько 10 мг субстанції додають близько 10 мг цинку порошку P, 1 мл води P, 0.25 мл кислоти хлористоводневої розведеної P, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. Одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину** (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють у 1 M розчині кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 20 мл. 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 GY<sub>6</sub>.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчини готують у захищеному від світла місці.*

**Випробовуваний розчин.** 0.05 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 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.

**Розчин порівняння (b).** 5.0 мг ФСЗ домішки А метронідазолу розчиняють у рухомій фазі, додають 10.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза*: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

*Рухома фаза*: метанол Р — розчин 1.36 г/л калію дигідрофосфату Р (30:70).

*Швидкість рухомої фази*: 1 мл/хв.

*Детектування*: спектрофотометрично за довжини хвилі 315 нм.

*Об'єм проби, що вводиться*: 10 мкл.

*Час хроматографування*: у 3 рази більше часу утримування метронідазолу.

*Відносний час утримування* до метронідазолу (час утримування метронідазолу близько 7 хв): домішки А — близько 0.7.

*Придатність хроматографічної системи*: розчин порівняння (b):

— *коефіцієнт розділення*: не менше 2.0 для піків метронідазолу та домішки А.

*Нормування*:

— *будь-яка домішка*: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.1 %);

— *сума домішок*: сума площ піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);

— *не враховують*: домішки, площа піків яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.01 %).

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 3 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

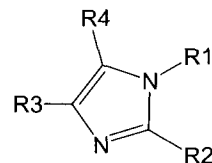
0.150 г субстанції розчиняють у 50 мл *кислоти оцтової безводної* Р і титрують 0.1 М *розчином кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М *розчину кислоти хлорної* відповідає 17.12 мг C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

#### ДОМІШКИ



**A.** R1 = R4 = H, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = NO<sub>2</sub>: 2-метил-4-нітроімідазол,

**B.** R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO<sub>2</sub>: 4-нітроімідазол,

**C.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO<sub>2</sub>: 2-(4-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол,

**D.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>: 2-(5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол,

**E.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = NO<sub>2</sub>, R4 = H: 2-(2-метил-4-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол,

**F.** R1 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>: 2-[2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етокси]етанол,

**G.** R1 = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H, R4 = NO<sub>2</sub>: 2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)оцтова кислота.

## МИГДАЛЬНА ОЛІЯ НЕРАФІНОВАНА

*Amygdalae oleum virginale*

#### ALMOND OIL, VIRGIN

Жирна олія, одержана зі стиглого насіння *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *dulcis* або *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *amara* (D.C.) Buchheim або суміші двох різновидів методом холодного пресування.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина жовтого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинна в 96 % *спирті* Р, змішується з *петролейним ефіром* Р.

(Відносна густина - близько 0.916.)

(Твердіє при температурі близько -18 °С.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація*: А, С.

*Друга ідентифікація*: А, В.

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо оптичної густини, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою мигдальної олії.

**С.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Оптична густина** (2.2.25). 0.100 г субстанції розчиняють у *циклогексані Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Оптична густина одержаного розчину, виміряна в максимумі в області довжин хвиль від 264 нм до 276 нм, має бути не більше 0.2. Відношення оптичної густини за довжини хвилі 232 нм до оптичної густини за довжини хвилі 270 нм має бути більше 7.

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 2.0. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Перекисне число** (2.5.5). Не більше 15.0.

**Неомилювані речовини** (2.5.7). Не більше 0.9 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод А). Використовують суміш речовин, застосовуваних для калібрування (Таблиця 2.4.22.-3).

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- *насичені жирні кислоти із довжиною ланцюга менше C<sub>16</sub>*: не більше 0.1 %,
- *пальмітинова кислота*: від 4.0 % до 9.0 %,
- *пальмітолеїнова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 16.3): не більше 0.8 %,
- *маргарінова кислота*: не більше 0.2 %,
- *стеаринова кислота*: не більше 3.0 %,
- *олеїнова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 62.0 % до 86.0 %,
- *лінолева кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 20.0 % до 30.0 %,
- *ліноленова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7): не більше 0.4 %,
- *арахідонова кислота*: не більше 0.2 %,
- *ейкозанова кислота*: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): не більше 0.3 %,
- *бегенова кислота*: не більше 0.2 %,

— *ерукова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 22.3): не більше 0.1 %.

**Стерини** (2.4.23).

*Склад фракції стеринів має бути таким:*

- *холестерин*: не більше 0.7 %,
- *кампестерин*: не більше 4.0 %,
- *стигмастерин*: не більше 3.0 %,
- *β-ситостерин*: від 73.0 % до 87.0 %,
- *Δ5-авенастерин*: не менше 10.0 %,
- *Δ7-авенастерин*: не більше 3.0 %,
- *Δ7-стигмастенол*: не більше 3.0 %,
- *брасикастерин*: не більше 0.3 %.

### ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

## МИГДАЛЬНА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

### *Amygdalae oleum raffinatum*

#### **ALMOND OIL, REFINED**

Жирна олія, одержана зі стиглого насіння *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *dulcis* або *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var. *amara* (D.C.) Burchheim або суміші двох різновидів методом холодного пресування та потім рафінована. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинна в 96 % *спирті Р*, змішується з *петролейним ефіром Р*.

(Відносна густина: близько 0.916.)

(Твердіє при температурі близько –18 °С.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою мигдальної олії.

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».



## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Оптична густина** (2.2.25). 0.100 г субстанції розчиняють у циклогексані *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл. Питомий показник поглинання одержаного розчину, виміряний у максимумі в області довжин хвиль від 264 нм до 276 нм, має бути від 0.2 до 6.0.

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 0.5. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Перекисне число** (2.5.5). Не більше 5.0.

**Неомилувані речовини** (2.5.7). Не більше 0.9 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод А). Використовують суміш речовин, застосовуваних для калібрування (Таблиця 2.4.22.-3).

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- *насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше C<sub>16</sub>*: не більше 0.1 %,
- *пальмітинова кислота*: від 4.0 % до 9.0 %,
- *пальмітолеїнова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 16.3): не більше 0.8 %,
- *маргарінова кислота*: не більше 0.2 %,
- *стеаринова кислота*: не більше 3.0 %,
- *олеїнова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 62.0 % до 86.0 %,
- *лінолева кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 20.0 % до 30.0 %,
- *ліноленова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7): не більше 0.4 %,

- *арахідонова кислота*: не більше 0.2 %,
- *ейкозанова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): не більше 0.3 %,
- *бегенова кислота*: не більше 0.2 %,
- *ерукова кислота* (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 22.3): не більше 0.1 %.

**Стерини** (2.4.23).

*Склад фракції стеринів має бути таким:*

- *холестерин*: не більше 0.7 %,
- *кампестерин*: не більше 5.0 %,
- *стигмастерин*: не більше 4.0 %,
- *β-ситостерин*: від 73.0 % до 87.0 %,
- *Δ5-авенастерин*: не менше 5.0 %,
- *Δ7-стигмастенол*: не більше 3.0 %,
- *Δ7-авенастерин*: не більше 3.0 %,
- *брасикастерин*: не більше 0.3 %.

**Вода** (2.5.32). Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять із 5.000 г субстанції.

## ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

# Н

## НАГІДОК КВІТКИ

### Calendulae flos

#### CALENDULA FLOWER

Цілі або різані, висушені, повністю розкриті квітки, махрових форм *Calendula officinalis* L., що культивуються, відділені від ложа кошика. Сировина містить не менше 0.4 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ , *М.м.* 464.4) і суху сировину.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Несправжньоаязичкові квітки жовті або оранжево-жовті, мають відгин завширшки близько від 3 мм до 5 мм і близько 7 мм у середній частині, із тризубчастою верхівкою та опушеною, частково серпоподібною трубкою жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору, зі стовпчиком, що виступає, та дволопатевою приймочкою, зрідка із частково зігнутою зав'яззю жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору. Трубочасті квітки близько 5 мм завдовжки, мають п'ять жовтих, оранжево-червоних або червоно-фіолетових лопатей віночка і жовтаво-коричневу або оранжево-коричневу трубку, опушену в нижній частині, звичайно із частково зігнутою зав'яззю жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок жовтаво-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: фрагменти віночків, що містять світло-жовті краплі олії, деякі з досить великими продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3), інші клітини містять призми та дуже дрібні друзи кальцію оксалату; покривні волоски дворядні, багатоклітинні та конічні; залозисті волоски із багатоклітинною дворядною ніжкою та великою яйцеподібною дворядною багатоклітинною голівкою; кулясті пилкові зерна близько 40 мкм у діаметрі із гострошипуватою екзиною та трьома проростковими порами; зрідка зустрічаються фрагменти приймочок із короткими цибулиноподібними опуклими сосочками.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *ТШХ* пластинки із шаром *сілікагелю Р*.

*Випробовуваний розчин.* До 1.0 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) додають 10 мл *метанолу Р*, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують.

*Розчин порівняння.* 1.0 мг *кислоти кофейної Р*, 1.0 мг *кислоти хлорогенової Р* і 2.5 мг *рутину Р* розчиняють у 10 мл *метанолу Р*.

На лінію старту хроматографічної пластинки смугами наносять 20 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *кислота мурашина безводна Р - вода Р - етилацетат Р* (10:10:80). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л *аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р*. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л *макроголу 400 Р у метанолі Р*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній частині — жовтаво-коричнева флуоресціююча зона (рутин), у середній частині — блакитна флуоресціююча зона (кислота хлорогенова), у верхній частині — блакитна флуоресціююча зона (кислота кофейна).

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися жовтаво-коричнева флуоресціююча зона на рівні зони рутину на хроматограмі розчину порівняння; безпосередньо вище неї мають виявлятися: жовтаво-зелена флуоресціююча зона та блакитна флуоресціююча зона, що відповідає зоні *кислоти хлорогенової* на хроматограмі розчину порівняння; вище неї — жовтаво-зелена флуоресціююча зона та блакитна флуоресціююча зона дещо нижче зони, що відповідає *кислоті кофейній* на хроматограмі розчину порівняння. Присутні також інші зони.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТотУ

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 5 % приквітків і не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 10.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Вихідний розчин.** 0.800 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л *гексаметилентетраміну Р*, 20 мл *ацетону Р* і 7 мл *кислоти хлористоводневої Р1*. Одержану суміш кип'яють зі зворотнім холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Додають тампон із вати до залишку у круглодонну колбу та екстрагують двома порціями, по 20 мл кожна, *ацетону Р*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують до кімнатної температури. Одержану рідину фільтрують крізь тампон із вати, потім об'єднаний ацетоновий розчин фільтрують крізь фільтрувальний папір у мірну колбу і доводять об'єм розчину *ацетоном Р* до 100.0 мл, обполіскуючи колбу і паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у ділільну лійку, додають 20 мл *води Р* й екстрагують однією порцією 15 мл, а потім трьома порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату Р*. Об'єднані етилацетатні витяги поміщають у ділільну лійку, промивають двома порціями, по 50 мл кожна, *води Р*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного Р* у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину *етилацетатом Р* до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин.** До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р* і доводять об'єм розчину розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до 25.0 мл.

**Компенсаційний розчин.** 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) *кислоти оцтової льодяної Р* у *метанолі Р* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m},$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

**N**

Допускається використання квіткових кошиків, а також немахрових форм *Calendula officinalis L.*, що культивуються.

Зазначена сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Цільні або що частково обсіпалися кошики до 5 см у діаметрі, без квітконосів або із залишками квітконосів не більше 3 см завдовжки. Обгортка сіро-зелена, одно- дворядна, із лінійними, загостреними, густо опушеними листочками. Ложе кошика дещо опукле, голе. Крайові квітки несправжньоаязичкові, червонувато-оранжевого, оранжевого, яскраво- або блідожовтого кольору, 15–28 см завдовжки, 3–5 мм завширшки, із зігнутою короткою опушеною трубкою, тризубчастим відгином, що удвічі перевищує обгортку, та з 4–5 жилками, розташовані у 2–3 ряди у немахрових форм та у 10–15 рядів у махрових форм. Маточка із зігнутою нижньою одногніздою зав'яззю, тонким стовпчиком і дволопатевою приймочкою. Серединні квітки трубчасті з п'ятизубчастим віночком, оранжевого, жовтаво-коричневого або жовтого кольору.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок жовтаво-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: фрагменти епідерми несправжньоаязичкових або трубчастих квіток із видовжених, вкритих складчастою кутикулою клітин з оранжевими хромопластами; клітини епідерми зубчиків трубчастих квіток із більш витягнутими сосочками; фрагменти епідерми листочків обгортки із видовжених клітин із прямими або звивистими оболонками та продиховими апаратами аномоцитного типу (2.8.3); покривні волоски несправжньоаязичкових або трубчастих квіток багатоклітинні, одно- дворядні; покривні волоски листочків обгортки довгі, одно- дворядні або галузисті; залозисті волоски одно- дворядні з голівкою із 2, 4 або 8 клітин; пилкові зерна округлі, із шипуватою екзиною.

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 6 % залишків квітконосів, у тому числі відділених при аналізі; не більше 20 % кошиків без несправжньоаязичкових та трубчастих квіток (ложе кошика з обгортками); не більше 3 % побурілих кошиків; не більше 3 % інших частин рослини (шматочків стебел і листків); не більше 1 % сторонніх часток, у тому числі не більше 0.5 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 14.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

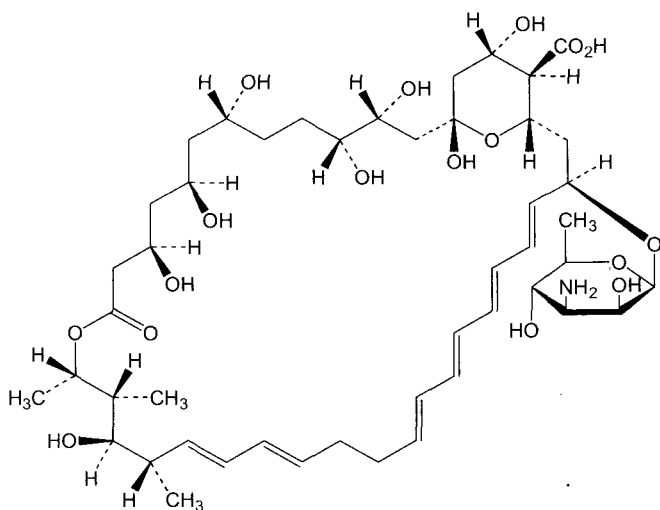
**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 11.0 %.

За наявністю необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підходящих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.

## НІСТАТИН

## Nystatinum

## NYSTATIN

C<sub>47</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>17</sub>

М.м. 926

Протигрибкова субстанція, одержана ферментацією із використанням певних штамів *Streptomyces noursei*, як мікроорганізму-продуцента, містить переважно тетраєни, основним компонентом яких є (1*S*,3*R*, 4*R*, 7*R*, 9*R*, 11*R*, 15*S*, 16*R*, 17*R*, 18*S*, 19*E*, 21*E*, 25*E*, 27*E*, 29*E*, 31*E*, 33*R*, 35*S*, 36*R*, 37*S*)-33-[(3-аміно-3,6-дидеокси-β-D-маннопіранозил)окси]-1,3,4,7,9,11,17,37-октагідрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-діоксабіцикло[33.3.1]нонатриаконта-19,21,25,27,29,31-гексаєн-36-карбонова кислота (ністатин А1).

**Вміст:** не менше 4400 МО/мг, у перерахунку на суху речовину; не менше 5000 МО/мг, у перерахунку на суху речовину, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для орального застосування.

## ВИРОБНИЦТВО

Якщо субстанція не призначена для виробництва лікарських засобів для зовнішнього застосування, спосіб виробництва має бути валідованим, щоб субстанція витримувала наведене нижче випробування.

**Аномальна токсичність (2.6.9).** Уводять внутрішньочеревно кожній миші субстанцію у кількості, еквівалентній не менше 600 МО, суспендовану в 0.5 мл розчину 5 г/л акації *P*.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок жовтого або злегка коричнюватого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у диметилформаміді *P* і диметилсульфоксиді *P*.

ді *P*, мало розчинний у метанолі *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **В, Е.**

Друга ідентифікація: **А, С, D.**

**А.** Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину (2.2.25), приготованого для випробування «Оптична густина», в області від 220 нм та 350 нм повинен мати чотири максимуми за довжин хвиль 230 нм, 291 нм, 305 нм і 319 нм та плече за довжини хвилі 280 нм. Відношення оптичної густини в максимумі за довжин хвиль 291 нм і 319 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 305 нм має бути від 0.61 до 0.73 та від 0.83 до 0.96, відповідно. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 230 нм до оптичної густини на плечі за довжини хвилі 280 нм має бути від 0.83 до 1.25.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗністатину.

**С.** До близько 2 мг субстанції додають 0.1 мл кислоти хлористоводневої *P*; з'являється коричневе забарвлення.

**Д.** До близько 2 мг субстанції додають 0.1 мл кислоти сірчаної *P*; з'являється коричневе забарвлення, що через деякий час переходить у фіолетове.

**Е.** Переглядають хроматограми, одержані у випробуванні «Компонентний склад».

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має співпадати із часом утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Оптична густина (2.2.25).** 0.10 г субстанції розчиняють у суміші 5.0 мл кислоти оцтової льодяної *P* та 50 мл метанолу *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100.0 мл. Оптична густина одержаного розчину, виміряна не пізніше ніж через 30 хв після приготування розчину у максимумі за довжини хвилі 305 нм, має бути не менше 0.60.

**Компонентний склад.** Рідинна хроматографія (2.2.29): метод внутрішньої нормалізації.

**Випробування проводять у захищеному від світла місці.**

**Випробовуваний розчин.** 20 мг субстанції розчиняють у диметилсульфоксиді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

*Розчин порівняння (а).* 20 мг ФСЗністатину розчиняють у диметилсульфоксиді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

*Розчин порівняння (б).* 20 мг субстанції розчиняють у 25 мл метанолу Р і доводять об'єм розчину водою Р до 50 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додають 2.0 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і витримують при кімнатній температурі протягом 1 год.

*Розчин порівняння (с).* 1.0 мл розчину порівняння (а) доводять диметилсульфоксидом Р до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять диметилсульфоксидом Р до об'єму 10.0 мл.

*Колонка:*

- розмір: 0.15 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний, ендкепований, деактивований відносно основ, для хроматографії Р (5 мкм),
- температура: 30 °С.

*Рухома фаза:*

- рухома фаза А: ацетонітрил Р — розчин 3.85 г/л амонію ацетату Р (29:71),
- рухома фаза В: розчин 3.85 г/л амонію ацетату Р - ацетонітрил Р (40:60).

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 25	100	0
25 - 35	100 → 0	0 → 100
35 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0
50 - 55	100	0

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 305 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл.

*Час утримування:* ністатину А1 близько 14 хв.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б):

- коефіцієнт розділення: не менше 3.5 для двох основних піків (часи утримування — близько 13 хв та близько 19 хв).

*Компонентний склад:*

- ністатин А1: не менше 85.0 %,
- будь-яка інша сполука: не більше 4.0 %,
- не враховують: піки, площа яких дорівнює площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с); піки із часом утримування менше 2 хв.

**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 5.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 60 °С над фосфору(V) оксидом Р при залишковому тиску не більше 0.1 кПа протягом 3 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 3.5 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять мікробіологічним методом (2.7.2).

*Випробування проводять у захищеному від світла місці.*

Окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ ністатину у диметилформаміді Р і доводять об'єм розчину сумішшю диметилформамід Р — буферний розчин рН 6.0 (5:95).

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

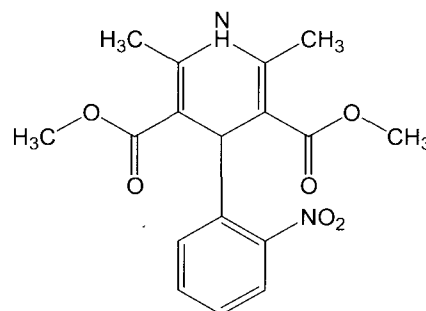
Якщо необхідно, зазначають:

- субстанція придатна тільки для зовнішнього застосування.

# НІФЕДИПІН

## Nifedipinum

### NIFEDIPINE



$C_{17}H_{18}N_2O_6$   
[21829-25-4]

М.м. 346.3

Диметил 2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат.

**Вміст:** не менше 98.0 % і не більше 102.0 % у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в ацетоні *P*, помірно розчинний в етанолі *P*.

Під впливом денного світла або штучного освітлення за певної довжини хвилі субстанція перетворюється на похідне нітрозобенілпіридину. Під впливом УФ-світла субстанція перетворюється на похідне нітрофенілпіридину.

*Розчини готують безпосередньо перед використанням у темноті або при довгохвильовому світлі (> 420 нм) та зберігають у захищеному від світла місці.*

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **В**.

Друга ідентифікація: **А, С, D**.

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 171 °С до 175 °С.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* спектру ФСЗ ніфедипіну.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 10 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 10 мг ФСЗ ніфедипіну розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

*Рухома фаза:* етилацетат *P* – циклогексан *P* (40:60).

*Об'єм проби, що наноситься:* 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, яку має пройти рухома фаза:* 3/4 довжини пластинки.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати:* На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідній за розміром.

**D.** 25 мг субстанції поміщають у пробірку та додають 10 мл суміші кислота хлористоводнева *P* - вода *P* - 96 % спирт *P* (1.5:3.5:5) і розчиняють, обережно нагріваючи. До одержаного розчину додають 0.5 г цин-

ку *P* у гранулах, витримують протягом 5 хв, зрідка перемішуючи, та фільтрують у другу пробірку. До одержаного фільтрату додають 5 мл розчину 10 г/л натрію нітриту *P*, витримують протягом 2 хв, додають 2 мл розчину 50 г/л амонію сульфамату *P*, обережно енергійно струшують і додають 2 мл розчину 5 г/л нафтилентилендіаміну дигідрохлориду *P*; з'являється інтенсивне червоне забарвлення, стійке протягом не менше 5 хв.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Домішка D та інші основні домішки.** (0.14 %). 4 г субстанції переносять у конічну колбу місткістю 250 мл, розчиняють у 160 мл кислоти оцтової льодяної *P*, використовуючи ультразвукову баню, і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлорної до переходу забарвлення від коричнювато-жовтого до зеленого, використовуючи як індикатор 0.25 мл розчину нафтолбензеїну *P*. Об'єм витраченого 0.1 *M* розчину кислоти хлорної не має перевищувати 0.48 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 0.200 г субстанції розчиняють у 20 мл метанолу *P* і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 10 мг ФСЗ ніфедипіну домішки *A* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 10 мг ФСЗ ніфедипіну домішки *B* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* Суміш 1.0 мл розчину порівняння (а), 1.0 мл розчину порівняння (b) і 0.1 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 20.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

*Колонка:*

— розмір: 0.15 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм).

*Рухома фаза:* ацетонітрил *P* - метанол *P* - вода *P* (9:36:55).

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 235 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл; вводять випробовуваний розчин і розчин порівняння (с).

*Час хроматографування:* у 2 рази більше часу утримування ніфедипіну.

*Порядок виходу піків:* домішка А, домішка В, ніфедипін.

*Час утримування:* ніфедипіну близько 15.5 хв.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (с):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 1.5 для піків домішки А та домішки В; не менше 1.5 для піків домішки В і ніфедипіну.

*Нормування:*

— *домішка А:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %);

— *домішка В:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %);

— *будь-яка інша домішка:* площа піка не має перевищувати площу піка ніфедипіну на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %);

— *сума домішок:* не більше 0.3 %;

— *не враховують:* домішки, площа піків яких менше 0.1 площі піка ніфедипіну на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.01 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

0.1300 г субстанції розчиняють у суміші 25 мл *2-метил-2-пропанолу Р* та 25 мл *кислоти хлорної Р* і титрують повільно *0.1 М розчином церію сульфату* до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.1 мл *ферроїну Р*.

Паралельно проводять контрольний дослід.

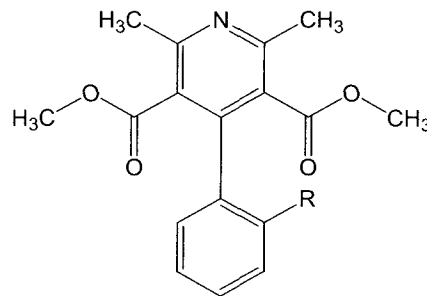
1 мл *0.1 М розчину церію сульфату* відповідає 17.32 мг  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

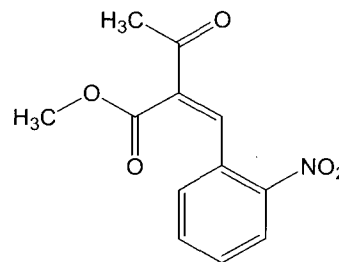
**ДОМІШКИ**

*Специфіковані домішки: А, В, С, D.*

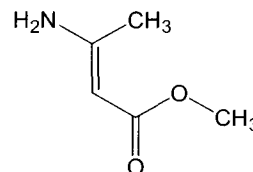


**A.** R = NO<sub>2</sub> : диметил 2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)піридин-3,5-дикарбоксилат (нітрофенілпіридиновий аналог);

**B.** R = NO : диметил 2,6-диметил-4-(2-нітрозофеніл)піридин-3,5-дикарбоксилат (нітрозофенілпіридиновий аналог);



**C.** метил 2-(2-нітробензиліден)-3-оксобутаноат;



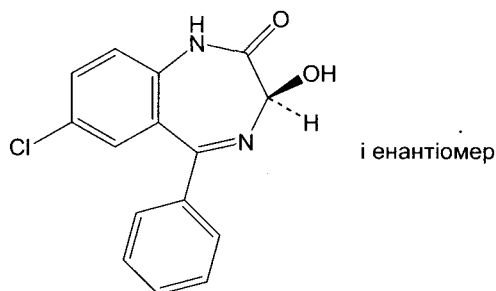
**D.** метил 3-амінобут-2-єноат.

## О

## ОКСАЗЕПАМ

## Oxazepamum

## OXAZEPAM



$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$   
[604-75-1]

М.м. 286.7

(3*RS*)-7-Хлор-3-гідрокси-5-феніл-1,3-дигідро-2*H*-1,4-бензодіазепін-2-он.

▼ *Вміст*: від 99.0 % до 101.0 %, у перерахунку на суху речовину. ▲

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ оксазепаму.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчини готують безпосередньо перед використанням.

*Випробовуваний розчин.* 40.0 мг субстанції розчиняють у 25 мл суміші рівних об'ємів ацетонітрилу *P* і води *P* і доводять об'єм розчином тією самою сумішшю розчинників до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу *P* і води *P* до об'єму 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю рівних об'ємів ацетонітрилу *P* і води *P* до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* Вміст віали ФСЗ оксазепаму для ідентифікації піків (містить домішки А, В, С, D та E) розчиняють в 1.0 мл випробовуваного розчину.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний ендкепований для хроматографії *P* (5 мкм), стійкий до основ із рН до 11.

**Рухома фаза:**

— рухома фаза А: 3.48 г дикалію гідрофосфату *P* розчиняють у 900 мл води *P*, доводять розчином 40 г/л натрію гідроксиду *P* до рН 10.5 і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл;

— рухома фаза В: ацетонітрил *P*;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 4	75	25
4 - 34	75 → 25	25 → 75
34 - 45	25	75
45 - 50	25 → 75	75 → 25
50 - 60	75	25

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини 235 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 10 мкл.

*Ідентифікація домішок:* використовують хроматограму розчину порівняння (b) і хроматограму, що надається до ФСЗ оксазепаму для ідентифікації піків, для ідентифікації піків домішок А, В, С, D та E.

*Відносні часи утримування* до оксазепаму (час утримування оксазепаму близько 15 хв): домішки E — близько 0.7; домішки А — близько 0.8; домішки В — близько 1.2; домішки С — близько 1.4; домішки D — близько 2.0.



*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (b):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 1.5 для піків домішок Е й А.

*Нормування:*

— *поправковий коефіцієнт:* для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки А — 4.0, для домішки В — 1.1;

— *домішки А, В, С, D, E:* площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);

— *неспецифіковані домішки:* площа піка кожної домішки на має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.10 %);

— *сума домішок:* сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %);

— *не враховують:* домішки, площа піка яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %). ▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С при залишковому тиску не більше 0.7 кПа.

**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 10 мл *кислоти оцтової безводної Р* і 90 мл *оцтового ангідриду Р* і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

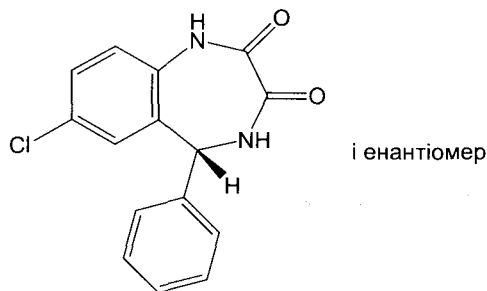
1 мл 0.1 М розчину *кислоти хлорної* відповідає 28.67 мг C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**ЗБЕРІГАННЯ**

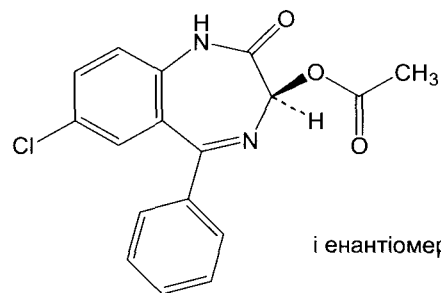
▼ У захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

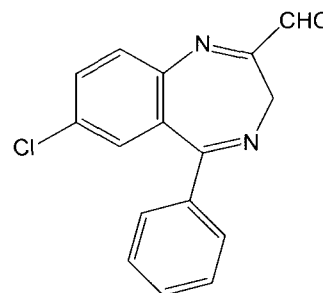
*Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е.*



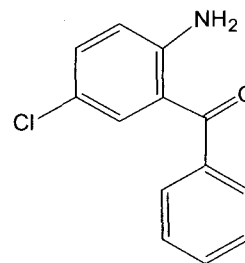
**А. (5RS)-7-хлор-5-феніл-4,5-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-2,3-діон,**



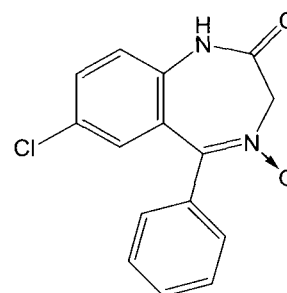
**В. (3RS)-7-хлор-2-оксо-5-феніл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-3-іл ацетат,**



**С. 6-хлор-4-фенілхіназолін-2-карбальдегід,**



**Д. (2-аміно-5-хлорфеніл)фенілметанон,**

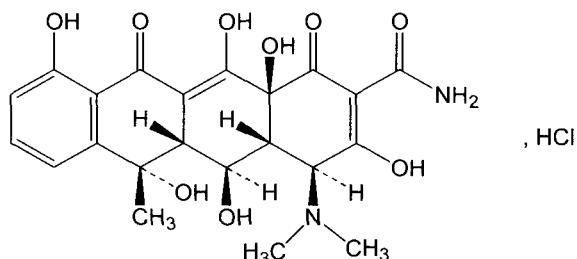


**Е. 7-хлор-5-феніл-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он 4-оксид. ▲**

# ОКСИТЕТРАЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Oxytetracyclini hydrochloridum

### OXYTETRACYCLINE HYDROCHLORIDE



$C_{22}H_{25}ClN_2O_9$   
[2058-46-0]

М.м. 496.9

(4*S*, 4a*R*, 5*S*, 5a*R*, 6*S*, 12a*S*)-4-(Диметиламіно)-3,5,6,10,12,12a-гексагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідротетрацен-2-карбоксаміду гідрохлорид.

Субстанція продукується певними штамми *Streptomyces rimosus* або одержується будь-якими іншими способами.

**Вміст:** не менше 95.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний у 96 % спирті *P*.

(Розчини субстанції у воді *P* каламутніють через утворення осаду окситетрацикліну).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**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 окситетрацикліну гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5 мг ФСЗ окситетрацикліну гідрохлориду, 5 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду і 5 мг ФСЗ міноцикліну гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю октадецилсилільного  $F_{254}$  *P*.

**Рухома фаза:** ацетонітрил *P* - метанол *P* - розчин 63 г/л кислоти щавлевої *P*, рН якого попередньо доводять до 2 розчином аміаку концентрованим *P*, (20:20:60).

**Об'єм проби, що наноситься:** 1 мкл (0.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (а), 1 мкл (0.5 мкг окситетрацикліну гідрохлориду, 0.5 мкг тетрацикліну гідрохлориду, 0.5 мкл міноцикліну гідрохлориду) розчину порівняння (б).

**Відстань, яку має пройти рухома фаза:** 3/4 довжини пластинки.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

**Придатність хроматографічної системи:** на хроматограмі розчину порівняння (б) мають виявлятися три чітко розділені плями.

**Результати:** на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

**В.** До близько 2 мг субстанції додають 5 мл кислоти сірчаної *P*; з'являється інтенсивне червоне забарвлення, що переходить у жовте при додаванні 2.5 мл води *P*.

**С.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**рН (2.2.3).** Від 2.3 до 2.9.

0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-188^\circ$  до  $-200^\circ$ , у перерахунку на безводну речовину.

0.250 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** Від 270 до 290 за довжини хвилі 353 нм, у перерахунку на безводну речовину. 20.0 мг субстанції розчиняють у буферному розчині рН 2.0 *P* і доводять об'єм розчину тим самим буферним розчином до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять буферним розчином рН 2.0 *P* до об'єму 100.0 мл.

**Світлопоглинальні домішки.** Визначення проводять не пізніше, ніж через 1 год після приготування розчинів.

20.0 мг субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол *P* (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 430 нм, має бути не більше 0.50, у перерахунку на безводну речовину.

0.100 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 0.20, у перерахунку на безводну речовину.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

*Випробовуваний розчин.* 20.0 мг субстанції розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 20.0 мг ФСЗ окситетрацикліну розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 20.0 мг ФСЗ 4-епіокситетрацикліну розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 20.0 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (д).* 8.0 мг ФСЗ α-апо-окситетрацикліну розчиняють у 5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (е).* 8.0 мг ФСЗ β-апо-окситетрацикліну розчиняють у 5 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду та доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (ф).* Змішують 1.5 мл розчину порівняння (а), 1.0 мл розчину порівняння (б), 3.0 мл розчину порівняння (с), 3.0 мл розчину порівняння (д) та 3.0 мл розчину порівняння (е) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (г).* Змішують 1.0 мл розчину порівняння (б), 4.0 мл розчину порівняння (с) та 40.0 мл розчину порівняння (е) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 200.0 мл.

**Колонка:**

– розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

– нерухома фаза: сополімер стирол-дивінілбензолу Р (8 мкм),

– температура: 60 °С.

*Рухома фаза:* зважують 30.0 г (для рухомої фази А) та 100.0 г (для рухомої фази В) 2-метил-2-пропанолу Р і за допомогою 200 мл води Р переносять у мірні колби місткістю 1000 мл; у кожен колбу додають 60 мл 0.33 М фосфатного буферного розчину рН 7.5 Р, 50 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідросульфату Р, рН якого попередньо доводять до 7.5 розчином натрію гідрокси-

ду розведеним Р і 10 мл розчину 0.4 г/л натрію едату Р, рН якого попередньо доводять до 7.5 розчином натрію гідроксиду розведеним Р. Кожний одержаний розчин доводять водою Р до об'єму 1000 мл.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 – 15	70	30
15 – 30	30	70
30 – 45	70	30

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл; вводять випробовуваний розчин, розчини порівняння (f) і (g).

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (f):

– коефіцієнт розділення: не менше 4.0 для піків домішки А (перший пік) і окситетрацикліну (другий пік), не менше 5.0 для піків окситетрацикліну та домішки В (третій пік), не менше 3.5 для піків домішки D (четвертий пік) і домішки F (п'ятий пік); якщо необхідно, коригують співвідношення рухомих фаз А:В та/або регулюють час градієнтного елювання.

– коефіцієнт симетрії: не більше 1.25 для піка окситетрацикліну.

*Нормування:*

– домішка А: площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (g) (0.5 %);

– домішка В: площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (g) (2.0 %);

– домішка С (елюється на «хвості» основного піка): площа піка не має перевищувати чотири площі піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (g) (2.0 %);

– сума домішок D, E та F (елюється між двома останніми піками): сума площ піків не має перевищувати площу піка домішки E на хроматограмі розчину порівняння (g) (2.0 %);

– не враховують: піки, площа яких становить менше 0.02 площі піка окситетрацикліну на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.1 %).

**Важкі метали (2.4.8, метод F).** 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).** Не більше 2.0 %. Визначення проводять із 0.500 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.4 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) як описано у випробуванні «Супровідні домішки» із такими змінами.

*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин і розчин порівняння (а).

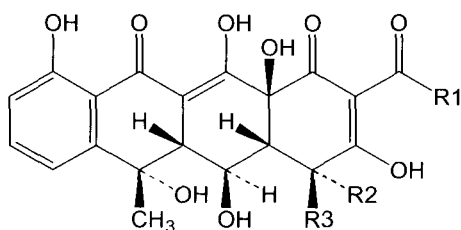
Вміст  $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ , обчислюють у відсотках.

1 мг окситетрацикліну відповідає 1.079 мг окситетрацикліну гідрохлориду.

### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

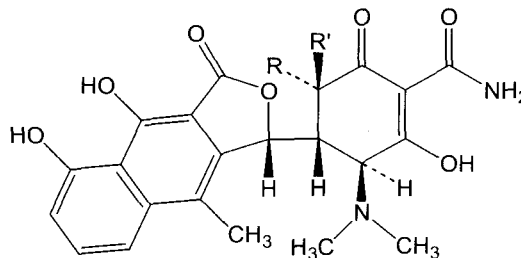
### ДОМІШКИ



**A.** R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = H : (4*R*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(диметиламіно)-3,5,6,10,12,12*a*-гексагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагідротетрацен-2-карбоксамід (4-епі-окситетрациклін),

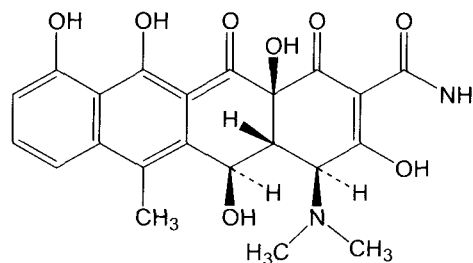
**C.** R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-2-ацетил-4-(диметиламіно)-3,5,6,10,12,12*a*-гексагідрокси-6-метил-4*a*,5*a*,6,12*a*-тетрагідротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-діон (2-ацетил-2-декарбамоїлокси-тетрациклін),

**B.** тетрациклін,



**D.** R = OH, R' = H : (3*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*)-4,5-дигідрокси-9-метил-3-оксо-1,3-дигідронафто[2,3-*c*]фуран-1-іл]-3-(диметиламіно)-2,5-дигідрокси-6-оксоциклогекс-1-енкарбоксамід (α-апо-окситетрациклін),

**E.** R = H, R' = OH : (3*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*)-4,5-дигідрокси-9-метил-3-оксо-1,3-дигідронафто[2,3-*c*]фуран-1-іл]-3-(диметиламіно)-2,5-дигідрокси-6-оксоциклогекс-1-енкарбоксамід (β-апо-окситетрациклін),



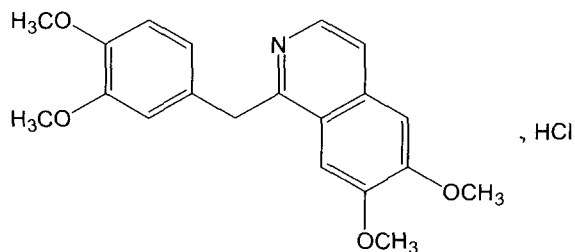
**F.** (4*S*,4*aR*,5*R*,12*aS*)-4-(диметиламіно)-3,5,10,11,12*a*-пентагідрокси-6-метил-1,12-діоксо-1,4,4*a*,5,12,12*a*-гексагідротетрацен-2-карбоксамід (ангідро-окситетрациклін).

# П

## ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Papaverini hydrochloridum

#### PARAVERINE HYDROCHLORIDE



$C_{20}H_{22}ClNO_4$   
[61-25-6]

М.м. 375.9

1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксіізохінолін гідрохлорид.

*Вміст:* не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або кристали білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* **A, D.**

*Друга ідентифікація:* **B, C, D.**

▼ **A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* спектру ФСЗ папаверину гідрохлориду.

**B.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 5 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 5 мг ФСЗ папаверину гідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластинка:* ТШХ пластинки із шаром силікагелю GF<sub>254</sub> *P*.

*Рухома фаза:* діетиламін *P* - етилацетат *P* - толуол *P* (10:20:70).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (5 мкг) розчину порівняння.

*Відстань, яку має пройти рухома фаза:* 2/3 довжини пластинки.

*Висушування:* при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 2 год.

*Виявлення:* в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром.▲

**C.** До 10 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», додають краплі розчину аміаку *P* і витримують протягом 10 хв. Одержаний осад промивають і висушують. Температура плавлення одержаного залишку (2.2.14) має бути від 146 °С до 149 °С.

**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 ▼ ВУ<sub>6</sub>▲.

**pH** (2.2.3). Від 3.0 до 4.0. Вимірюють pH розчину *S*.

■

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Суміш розчинників:* ацетонітрил *P* – рухома фаза *A* (20:80).

*Випробовуваний розчин.* 20.0 мг субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а)* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю розчинників до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять тією самою сумішшю розчинників до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 12 мг ФСЗ носкапіну розчиняють в 1.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм одержаного розчину сумішшю розчинників до 100.0 мл.

*Колонка:*

- розмір: 0.25 м × 4.0 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний, деактивований відносно основ, для хроматографії Р (5 мкм).

*Рухома фаза:*

- рухома фаза А: розчин 3.4 г/л калію дигідрофосфату Р, рН якого доводять до 3.0 кислотою фосфорною розведеною Р,
- рухома фаза В: ацетонітрил Р,
- рухома фаза С: метанол Р,

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об/об)	Рухома фаза В (% об/об/об)	Рухома фаза С (% об/об/об)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10
32 - 40	85	5	10

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 238 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 10 мкл.

*Відносні часи утримування:* до папаверину (час утримування папаверину близько 23.4 хв): домішки Е — близько 0.7; домішки С — близько 0.75; домішки В — близько 0.8; домішки А — близько 0.9; домішки F — близько 1.1; домішки D — близько 1.2.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (b).

— коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків домішки А та папаверину.

*Нормування:*

- поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту домішок С, D і А площу відповідного піка множать на поправковий коефіцієнт: для домішки С — 2.7, для домішки D — 0.5, для домішки А — 6.2.
- будь-яка домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %);

— сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %);

— не враховують: домішки, площа піків яких менше половини площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).▲

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** ▼ Не більше 0.5 %.▲ 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із залишку, одержаного у випробуванні «Втрата в масі при висушуванні».

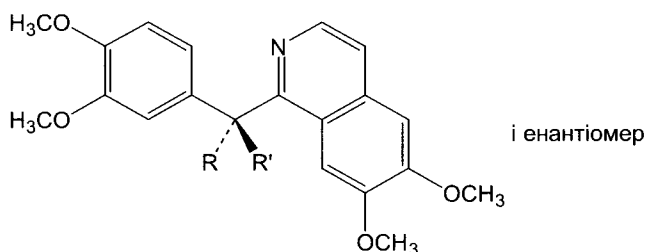
### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.300 г субстанції розчиняють у суміші 5.0 мл 0.01 М розчину кислоти хлористоводневої та 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  $C_{20}H_{22}ClNO_4$ .

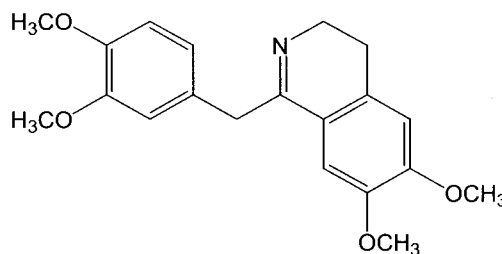
### ▼ ДОМІШКИ

**А.** носкапін,

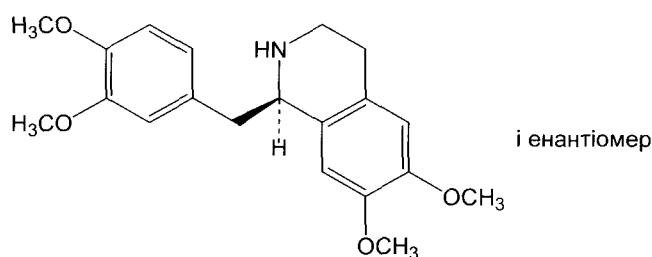


**В.** R = OH, R' = H : (RS)-(3,4-диметоксифеніл)(6,7-диметоксізохінолін-1-іл)метанол (папаверинол),

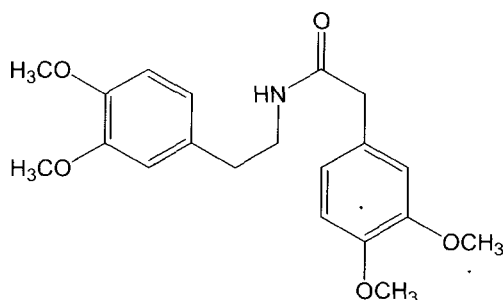
**Д.** R + R' = O : (3,4-диметоксифеніл)(6,7-диметоксізохінолін-1-іл)метанон (папавералдин),



**С.** 1-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметокси-3,4-дигідроізохінолін (дигідропапаверин),



Е. (1*RS*)-1-(3,4-диметоксibenзил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін(тетрагідропаверин),



Г. 2-(3,4-диметоксифеніл)-*N*-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]ацетамід.▲

## ПАСИФЛОРА

### Passiflorae herba

#### PASSION FLOWER

Фрагментовані або різані, висушені надземні частини *Passiflora incarnata* L. Сировина може містити також квітки та/або плоди. Сировина містить не менше 1.5 % суми флавоноїдів, у перерахунку на вітексин ( $C_{21}H_{20}O_{10}$ ; *М.м.* 432.4) і суху сировину.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Стебла від зелених до сірувато-зелених або коричнюватих, здерев'янілі, порожнисті, уздовж борозенчасті, голі або злегка опушені, звичайно менше 8 мм у діаметрі. Листки від зелених до зеленувато-коричневих, листкорозміщення чергове, листки дрібнозубчасті та опушені, глибоко розділені на три гострі частки, із яких центральна частка найбільша. Середня жилка найбільше виступає на нижній поверхні листка. Черешок опушений, має два темнозабарвлених нектарники біля основи пластинки. Вусики дуже численні та виходять із пазух листків; вони тонкі, голі, округлі, закручені у циліндричну спіраль. За наявності, радіально симетричні квітки мають три невеликі приквітки

та віночок із п'яти білих видовжених пелюсток із кількома рядами пелюсткоподібних бахромчастих придатків. За наявності, плоди від зеленуватих до коричнюватих, сплюснуті й овальні; вони містять кілька сплюснутих, коричнювато-жовтих насінин із ямчастою поверхнею.

В. Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок світло-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються: фрагменти епідерми листка, із клітин зі звивистими оболонками та продихових апаратів аномоцитного типу (2.8.3); численні друзи кальцію оксалату поодинокі або розташовані вздовж жилок; численні поодинокі або згруповані волокна стебел, поєднані з пористими судинами та трахеїдами; однорядні волоски із від 1 до 3 тонкостінних клітин, прямі або дещо зігнуті, що закінчуються загостренням або зрідка гачком. У порошку виявляються також, за наявності квіток, клітини сосочкоподібної епідерми пелюсток і придатків і пилкові зерна із сітчастою екзиною; за наявності стиглих плодів - розсіяні коричневі таніновмісні клітини та коричнювато-жовті фрагменти насінної шкірки з ямчастою поверхнею.

С. Переглядають хроматограму, одержану при випробуванні на інші види *Пасифлори*.

На хроматограмі випробовуваного розчину виявляються: нижче зони, відповідній рутину на хроматограмі розчину порівняння, зона інтенсивної жовтої флуоресценції, вище неї — зона зеленої флуоресценції (диглікозилфлавоно); нижче зони, відповідній гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння, зона жовтої флуоресценції (ізо-оріентин), вище - зона зеленої флуоресценції (ізовітексин); вище зони, відповідній гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння, зона коричнювато-жовтої флуоресценції (оріентин) і вище неї — зона зеленої флуоресценції (вітексин). Останні дві зони можуть бути відсутніми. Можуть виявлятися також інші зони.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Інші види *Пасифлори*. Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

Випробовуваний розчин. До 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 5 мл метанолу Р, нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 2.0 мг рутину Р і 2.0 мг гіперозиду Р розчиняють при нагріванні у 10 мл метанолу Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять по 10 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота мурашина безводна Р - вода Р - метилетилкетон Р - етилацетат Р (10:10:30:50). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку вий-

мають із камери, сушать на повітрі, обприскують розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р* у *метанолі Р*, потім розчином 50 г/л *макроголу 400 Р* у *метанолі Р*, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній третині — зона жовтаво-коричневої флуоресценції, відповідна рутину, у центральній третині — зона жовтаво-коричневої флуоресценції, відповідна гіперозиду.

На хроматограмі випробовуваного розчину не мають виявлятися інтенсивні зони зеленувато-жовтої або оранжево-жовтої флуоресценції між зонами диглікозилфлавонів та ізо-орієнтину (*P. coerulea* та *P. edulis*).

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 13.0 %.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок (355) (2.9.12) сировини сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Вихідний розчин.** 0.200 г здрібноної на порошок сировини (250) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 40 мл *спирту (60 %, об/об) Р*, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С зі зворотним холодильником протягом 30 хв, енергійно струшуючи, та охолоджують. Одержану суміш фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Переносять тампон із вати до залишку у круглодонну колбу, додають 40 мл *спирту (60 %, об/об)*, знову нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С зі зворотним холодильником протягом 10 хв і охолоджують. Одержану суміш і перший фільтрат із колби місткістю 100 мл фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл, обполіскуючи колбу, круглодонну колбу та фільтр.

**Випробовуваний розчин.** 5.0 мл вихідного розчину поміщають у колбу, випарюють насухо під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняють у 10 мл суміші *метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100)*, додають 10 мл розчину, що містить 25 г/л *кислоти борної Р* і 20 г/л *кислоти шавлевої в кислоті мурашиній безводній Р* і доводять об'єм розчину *кислотою оцтовою безводною Р* до 25.0 мл.

**Компенсаційний розчин.** 5.0 мл вихідного розчину поміщають у другу колбу, випарюють насухо під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняють у 10 мл суміші *метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100)*, додають 10 мл *кислоти мурашиної безводної Р* і доводять об'єм розчину *кислотою оцтовою безводною Р* до 25.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 401 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на вітексин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 0.8}{m},$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину, виміряна за довжини хвилі 401 нм,

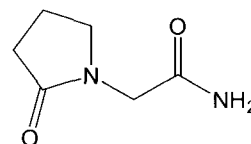
*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання, що дорівнює 628.

## ПІРАЦЕТАМ

### Piracetamum

#### PIRACETAM



$C_6H_{10}N_2O_2$   
[7491-74-9]

М.м. 142.2

2-(2-Оксопіролідин-1-іл)ацетамід.

**Вміст:** не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у *воді Р*, розчинний у 96 % *спирті Р*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру *ФСЗ пірацетаму*.

У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та *ФСЗ пірацетаму* у 96 % *спирті Р*, упарюють насухо на водяній бані та повторно записують спектри одержаних залишків.



## 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.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин, приготований для випробування «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин (а).* 50.0 мг субстанції розчиняють у суміші ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл.

*Випробовуваний розчин (б).* 10.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять до об'єму 50.0 мл сумішшю ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90).

*Розчин порівняння (а).* 5 мг субстанції та 10 мкл 2-піролідону *P* розчиняють у суміші ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину (а) доводять сумішшю ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) до об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 50.0 мг ФСЗ пірацетаму розчиняють у суміші ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю ацетонітрил *P1* - вода *P* (10:90) до об'єму 50.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний ендкепований для хроматографії *P* (5 мкм).

*Рухома фаза:* ацетонітрил *P1* — розчин 1.0 г/л дикалію гідрофосфату *P* (10:90); доводять до рН 6.0 кислотою фосфорною розведеною *P*.

*Швидкість рухомої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 205 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл; вводять випробовуваний розчин (а), розчини порівняння (а) і (б).

*Час хроматографування:* у 8 разів більше часу утримування пірацетаму.

*Відносні часи утримування:* до пірацетаму (час утримування пірацетаму близько 4 хв): домішки *D* — близько 0.8; домішки *A* — близько 1.15; домішки *B* — близько 2.8, домішки *C* — близько 6.3.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (а):

— коефіцієнт розділення: не менше 3.0 для піків пірацетаму та домішки *A*,

— коефіцієнт симетрії: не більше 2.0 для піка пірацетаму.

*Нормування:*

— домішки *A, B, C, D*: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %),

— неспецифіковані домішки: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %),

— сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.3 %).

— не враховують: піки, площа яких становить половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %).

**Важкі метали** (2.4.8, метод *A*). Не більше 0.001 % (10 ppm).

2.0 г субстанції розчиняють у 20 мл води *P*. 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 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

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки» із такими змінами.

*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин (б) і розчин порівняння (с).

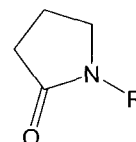
Вміст  $C_6H_{10}N_2O_2$  обчислюють, у відсотках, із площ піків і вмісту  $C_6H_{10}N_2O_2$  у ФСЗ пірацетаму.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

*Специфіковані домішки: A, B, C, D.*



*A. R = H* : піролідин-2-он (2-піролідон),

**B.** R = CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub> : метил (2-оксопіролідин-1-іл)ацетат,

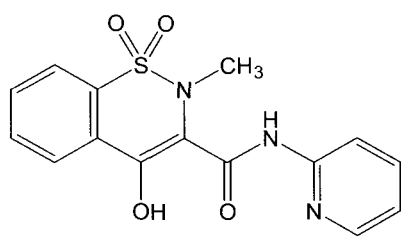
**C.** R = CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : етил (2-оксопіролідин-1-іл)ацетат,

**D.** R = CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H : (2-оксопіролідин-1-іл)оцтова кислота.

## ПІРОКСИКАМ

### Piroxicamum

#### PIROXICAM



C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S  
[36322-90-4]

**М.м. 331.4**

Піроксикам містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % 4-гідрокси-2-метил-*N*-(піридин-2-іл)-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід 1,1-діоксиду, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або злегка жовтавого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, розчинний у метиленхлориді *P*, мало розчинний в етанолі *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати спектру ФСЗ піроксикаму. У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ піроксикаму у мінімальному об'ємі метиленхлориду *P*, упарюють на сухо на водяній бані та повторно записують спектри одержаних залишків.

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 75 мг субстанції розчиняють в ацетонітрилі *P*, якщо необхідно злегка нагріваючи, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (a).* 10 мг ФСЗ піроксикаму для перевірки придатності хроматографічної системи розчиняють в ацетонітрилі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять ацетонітрилом *P* до об'єму 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять ацетонітрилом *P* до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.25 м × 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, для хроматографії *P* із розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил *P* – розчин 6.81 г/л калію дигідрофосфат *P* (40:60), рН якого доводять до 3.0 кислотою фосфорною *P*;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- температура колонки 40 °С;
- детектування за довжини хвилі 230 нм.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину, 20 мкл розчину порівняння (a) і 20 мкл розчину порівняння (b). Час хроматографування має бути у 5 разів більше часу утримування піроксикаму.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо хроматограма розчину порівняння (a) порівнянна із хроматограмою, що додається до ФСЗ піроксикаму для перевірки придатності хроматографічної системи, та на цій хроматограмі виявляється пік домішки *B* із відносним часом утримування близько 0.85 і коефіцієнтом симетрії більше 1.5.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %); сума площ усіх цих піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.4 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b).

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі при температурі 105 °С протягом 4 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

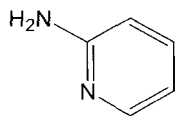
0.250 г субстанції розчиняють у 60 мл суміші рівних об'ємів *оцтового ангідриду Р* і *кислоти оцтової безводної Р* і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину *кислоти хлорної* відповідає 33.14 мг  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

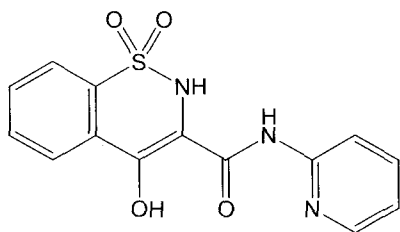
### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

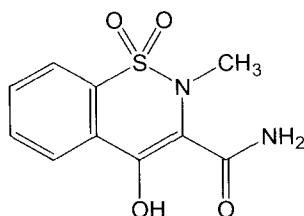
### ДОМІШКИ



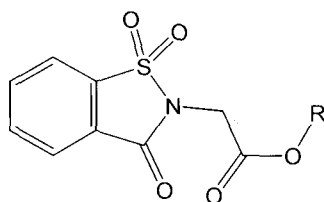
**А.** піридин-2-амін,



**В.** 4-гідрокси-*N*-(піридин-2-іл)-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід 1,1-діоксид,



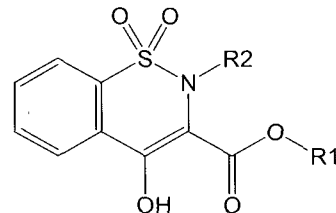
**С.** 4-гідрокси-2-метил-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід 1,1-діоксид,



**Д.** R = CH<sub>3</sub>: метил (1,1-діоксидо-3-оксо-1,2-бензотіазол-2(3*H*)-іл)ацетат,

**Е.** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: етил (1,1-діоксидо-3-оксо-1,2-бензотіазол-2(3*H*)-іл)ацетат,

**ґ.** R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 1-метилетил (1,1-діоксидо-3-оксо-1,2-бензотіазол-2(3*H*)-іл)ацетат,



**Г.** R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H: метил 4-гідрокси-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид,

**Н.** R1 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R2 = H: етил 4-гідрокси-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид,

**І.** R1 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = H: 1-метилетил 4-гідрокси-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид,

**ґ.** R1 = R2 = CH<sub>3</sub>: метил 4-гідрокси-2-метил-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид,

**К.** R1 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>: етил 4-гідрокси-2-метил-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид,

**Л.** R1 = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>: 1-метилетил 4-гідрокси-2-метил-2*H*-1,2-бензотіазин-3-карбоксилат 1,1-діоксид.

## ПОЛІСОРБАТ 20

### Polysorbatum 20

#### POLYSORBATE 20

► Полісорбат 20 — це суміш продуктів неповного ацилювання сорбіту та його ангідридів жирними кислотами, головним чином кислотою лауриною, етоксильованих із приблизно 20 молями етиленоксиду на кожний моль сорбіту та ангідридів сорбіту.▲

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Масляниста рідина від жовтого до коричнювато-жовтого кольору, прозора або злегка опалесцювальна.

**Розчинність.** Розчинний у воді *Р*, етанолі *Р*, етилацетаті *Р* і метанолі *Р*, практично не розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі.

(Відносна густина: близько 1.10.)

▼ (В'язкість: близько 400 мПа·с при температурі 25 °С.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація: А, D.*

*Друга ідентифікація: В, С, D, E.*

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність: еталонному спектру ДФУ полісорбату 20.*

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо гідроксильного числа, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**С.** Субстанція має відповідати вимогам щодо числа омилення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**D.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту». ▲

■

**E.** 0.1 г субстанції розчиняють у 5 мл метиленхлориду *P*, додають 0.1 г калію тіоціонату *P* і 0.1 г кобальту нітрату *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.

**Перекисне число.** Не більше 10.0. 10.0 г субстанції поміщають у хімічну склянку місткістю 100 мл, розчиняють у кислоті оцтовій льодяній *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. До одержаного розчину додають 1 мл розчину калію йодиду насиченого *P*, відстоюють протягом 1 хв, додають 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*, перемішують за допомогою магнітною мішалки та титрують 0.01 *M* розчином натрію тіосульфату потенціометрично (2.2.20).

Паралельно проводять контрольний дослід.

Перекисне число обчислюють за формулою:

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

де:

$n_1$  — об'єм 0.01 *M* розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування випробовуваного розчину, у мілілітрах;

$n_2$  — об'єм 0.01 *M* розчину натрію тіосульфату, витраченого на титрування в контрольному досліді, у мілілітрах;

*M* — молярність розчину натрію тіосульфату, у молях на літр;

*m* — маса наважки субстанції, у грамах.

■

**Число омилення** (2.5.6). Від 40 до 50. Визначення проводять із 4.0 г субстанції. Використовують 15.0 мл 0.5 *M* розчину калію гідроксиду спиртового, який перед титруванням доводять до об'єму 50 мл 96 % спиртом *P*. Нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 60 хв.

■

**Жирнокислотний склад** (2.4.22, метод С). Розчин порівняння (а) готують, як зазначено у Таблиці 2.4.22.-2.

*Колонка:*

— *матеріал:* кварц,

— *розмір:* 30 м × 0.32 мм,

— *нерухома фаза:* макрогол 20000 *P* (товщина шару 0.5 мкм).

*Газ-носіть:* гелій для хроматографії *P*.

*Лінійна швидкість:* 50 см/с.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 14 14 - 54	80 → 220 220
Блок вводу проб		250
Детектор		250

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 1 мкл.

*Склад фракції жирних кислот:*

— *капронова кислота:* не більше 1.0 %,

— *каприлова кислота:* не більше 10.0 %,

— *капринова кислота:* не більше 10.0 %,

— *лауринова кислота:* від 40.0 % до 60.0 %,

— *міристинова кислота:* від 14.0 % до 25.0 %,

— *пальмітинова кислота:* від 7.0 % до 15.0 %,

— *стеаринова кислота:* не більше 7.0 %,

— *олеїнова кислота:* не більше 11.0 %,

— *лінолева кислота:* не більше 3.0 %.

**Етиленоксид і діоксан** (2.4.25, метод А). Не більше 0.0001 % (1 ppm) етиленоксиду і не більше 0.001 % (10 ppm) діоксану. ▲

**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.

■  
 ▼ **Загальна зола** (2.4.16). Не більше 0.25 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції. ▲

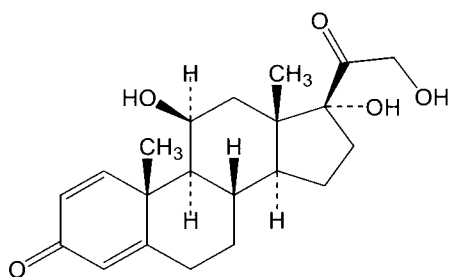
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

# ПРЕДНІЗОЛОН

## Prednisolonum

### PREDNISOLONE



$C_{21}H_{28}O_5$   
 [50-24-8]

М.м. 360.4

Преднізолон містить не менше 97.0 % і не більше 103.0 %  $11\beta,17,21$ -тригідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діону, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, розчинний у 96 % спирті *P* і метанолі *P*, помірно розчинний у ацетоні *P*, мало розчинний у метиленхлориді *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру *ФСЗ* преднізолону. У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та *ФСЗ* преднізолону в мінімальному об'ємі ацетону *P*, випарюють насухо на водяній бані та повторно записують спектри одержаних залишків.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар підхожий 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* преднізолону 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 *ФСЗ* гідрокортизону розчиняють у розчині порівняння (а) і доводять об'єм розчину розчином порівняння (а) до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (5 мкг) розчину порівняння (а) і 5 мкл (5 мкг гідрокортизону та 5 мкг преднізолону) розчину порівняння (б). Пластину помішають у камеру із сумішшю розчинників метанол *P* - метиленхлорид *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 виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Пластинку обприскують розчином кислоти сірчаної спиртовим *P* і 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 виявитися 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.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +96° до +102°, у перерахунку на суху речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у діоксані *P* та 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 2 мл тетрагідрофурану *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 2 мг ФСЗ преднізолону та 2 мг ФСЗ гідрокортизону розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою 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 × 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, для хроматографії Р* із розміром частинок 5 мкм;
- температура колонки 45 °С;
- рухома фаза: у мірній колбі місткістю 1000 мл змішують 220 мл *тетрагідрофурану Р* та 700 мл *води Р*, доводять об'єм суміші *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: преднізолону – близько 14 хв, гідрокортизону – близько 15.5 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (а) коефіцієнт розділення для піків преднізолону та гідрокортизону становить не менше 2.2. Якщо необхідно, коригують вміст *тетрагідрофурану Р* у рухомій фазі.

Хроматографують окремо 20 мкл суміші розчинників, використовуваних для приготування випробовуваного розчину, як холостий розчин, 20 мкл випробовуваного розчину та 20 мкл розчину порівняння (б).

Час хроматографування випробовуваного розчину має бути в 4.5 рази більше часу утримання основного піка.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1 %); 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 2.0 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (2 %). Не враховують піки, що відповідають пікам на хроматограмі холостого розчину та 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 1.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г 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 100.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 243.5 нм.

Вміст  $C_{21}H_{28}O_5$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 415.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ДОМІШКИ

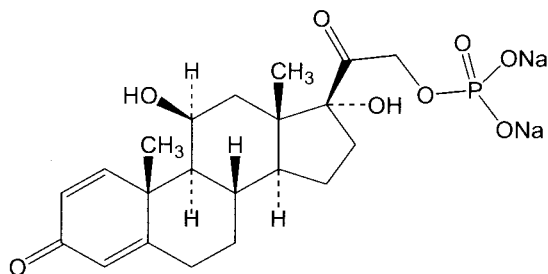
*Специфіковані домішки: А.*

А. гідрокортизон.

# ПРЕДНІЗОЛОН НАТРІЮ ФОСФАТ

## Prednisoloni natrii phosphas

### PREDNISOLONE SODIUM PHOSPHATE



$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$   
[125-02-0]

М.м. 484.4

Преднізолон натрію фосфат містить не менше 96.0 % і не більше 103.0 % 11β,17-дигідрокси-3,20-діокспрегна-1,4-дієн-21-іл динатрію фосфату, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, дуже мало розчинний у 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В, С.

*Друга ідентифікація:* А, С, D, Е.

**А.** 10.0 мг субстанції розчиняють у 5 мл води *P* і доводять об'єм розчину етанолом *P* до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину поміщають у пробірку із притертою скляною пробкою, додають 10.0 мл розчину фенілгідразину у кислоті сірчаній *P*, перемішують, нагрівають у водяній бані при температурі 60 °С протягом 20 хв і відразу охолоджують. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна у максимумі за довжини хвилі 415 нм, має бути від 0.10 до 0.20.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ преднізолону натрію фосфату. У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють субстанцію та ФСЗ преднізолону натрію фосфату в мінімальному об'ємі 96 % спирту *P*, випарюють насухо на водяній бані та повторно записують спектри одержаних залишків.

**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 метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (а).* 10 мг ФСЗ преднізолону натрію фосфату розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (б).* 10 мг ФСЗ дексаметазону натрію фосфату розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником 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) і 5 мкл (2.5 мкг дексаметазону натрію фосфату та 2.5 мкг преднізолону натрію фосфату) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова льодяна *P* - вода *P* - бутанол *P* (20:20:60). 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 виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

Пластинку обприскують розчином кислоти сірчаной спиртовим *P* і нагрівають при температурі 120 °С про-

тягом 10 хв або до появи плям. Пластинку охолоджують і переглядають при денному світлі та 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, 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 плями, що можуть бути не чітко розділені.

**D.** До близько 2 мг субстанції додають 2 мл кислоти сірчаной *P* і струшують до розчинення; протягом 5 хв з'являється інтенсивне червоне забарвлення, яке при перегляді в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм виявляє червонувато-коричневу флуоресценцію. До одержаного розчину додають 10 мл води *P* і перемішують; розчин знебарвлюється та при перегляді в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм з'являється зеленувато-жовта флуоресценція.

**Е.** До близько 40 мг субстанції додають 2 мл кислоти сірчаной *P*, обережно нагрівають до появи білої пари, додають краплями кислоту азотну *P*, продовжують нагрівати, поки розчин майже знебарвиться, та охолоджують. До одержаного розчину додають 2 мл води *P*, нагрівають до появи білої пари, охолоджують, додають 10 мл води *P* і нейтралізують розчином аміаку розведеним *P* за червоним лакмусовим папером *P*. Одержаний розчин має давати реакцію (а) на натрій (2.3.1) і реакцію (б) на фосфати (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 має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>7</sub>.

**pH** (2.2.3). Від 7.5 до 9.0. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +94° до +100°, у перерахунку на безводну речовину. 0.250 г субстанції розчиняють у воді *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 та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 25 мг ФСЗ преднізолону натрію фосфату та 25 мг ФСЗ преднізолону розчиняють у ру-

хомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 25.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 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 0.15 м × 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії P* із розміром частинок 5 мкм;

— рухома фаза: у конічну колбу місткістю 250 мл поміщають 1.360 г *калію дигідрофосфату P* і 0.600 г *гексиламіну P*, змішують, витримують протягом 10 хв і розчиняють у 185 мл *води P*. До одержаного розчину додають 65 мл *ацетонітрилу P*, змішують і фільтрують крізь фільтр із діаметром пор 0.45 мкм;

— швидкість рухомої фази 1 мл/хв;

— детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) становила від 70 % до 90 % шкали реєструючого пристрою.

Урівноважують колонку рухомою фазою при швидкості 1 мл/хв протягом близько 30 хв.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (a). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримування піків мають бути: преднізолону натрію фосфату — близько 6.5 хв, преднізолону — близько 8.5 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення для піків преднізолону натрію фосфату та преднізолону становить не менше 4.5. Якщо необхідно, збільшують вміст *ацетонітрилу P* або *води P* у рухомій фазі.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (b). 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 (b) (2 %); площа тільки одного із цих піків може перевищувати половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1 %); сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3 %). Не враховують піки розчинника та піки, площа яких становить менше 0.025 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**Неорганічні фосфати.** 50 мг субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. До 10 мл одержаного розчину додають 5 мл *реактиву молібденованадієвого P*, перемішують і витримують протягом 5 хв. Жовте забарвлення одер-

жаного розчину має бути не інтенсивнішим за еталон, приготований паралельно з випробовуваним розчином із використанням 10 мл *еталонного розчину фосфату (5 ppm PO<sub>4</sub>) P* (1 %).

**Вода (2.5.12).** Не більше 8.0 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції напівмікрометодом.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять *водою P* до об'єму 250.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 247 нм.

Вміст  $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 312.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

# ПШЕНИЦІ ЗАРОДКІВ ОЛІЯ НЕРАФІНОВАНА

*Triticum aestivum oleum virginale*

## WHEAT-GERM OIL, VIRGIN

Жирна олія, одержана із зародків зерен *Triticum aestivum* L. методом холодного пресування або іншим підходящим механічним способом.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина світло-жовтого або золотаво-жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у *воді P* і 96 % *спирті P*, змішується з *петролейним ефіром P* (температура кипіння: від 40 °С до 60 °С).

(Відносна густина: близько 0.925.)

(Показник заломлення: близько 1.475.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою олії зародків пшениці.



**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 20.0. Визначення проводять із 10.0 г субстанції.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 15.0.

**Неомілювані речовини (2.5.7).** Не більше 5.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Жирнокислотний склад (2.4.22, метод С).**

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- *пальмітинова кислота:* від 14.0 % до 19.0 %,
- *стеаринова кислота:* не більше 2.0 %,
- *олеїнова кислота:* від 12.0 % до 23.0 %,
- *лінолева кислота:* від 52.0 % до 59.0 %,
- *ліноленова кислота:* від 3.0 % до 10.0 %,
- *ейкозанова кислота:* не більше 2.0 %.

**Брасикастерин (2.4.23).** Не більше 0.3 % брасикастерину у складі фракції стеринів.

**Вода (2.5.32).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 5.00 г субстанції мікрометодом. Як розчинник використовують суміш рівних об'ємів *метанолу Р* і *метиленхлориду Р*.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

## ПШЕНИЦІ ЗАРОДКІВ ОЛІЯ РАФІНОВАНА

*Triticici aestivi oleum raffinatum*

#### **WHEAT-GERM OIL, REFINED**

Жирна олія, одержана із зародків зерен *Triticum aestivum* L. методом холодного пресування або іншим підходящим механічним способом і/або методом екстракції та потім рафінована. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора рідина світло-жовтого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинна у воді *Р* і 96 % спирті *Р*, змішується з *петролейним ефіром Р* (температура кипіння: від 40 °С до 60 °С).

(Відносна густина: близько 0.925.)

(Показник заломлення: близько 1.475.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хроматограма має бути порівнянною з типовою хроматограмою олії зародків пшениці.

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 0.9. Не більше 0.3, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Перекисне число (2.5.5).** Не більше 10.0. Не більше 5.0, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Неомілювані речовини (2.5.7).** Не більше 5.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки (2.4.19).** Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки в жирних оліях.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод С). Використовують суміш речовин, застосовуваних для калібрування (Таблиця 2.4.22.-3).

*Склад фракції жирних кислот має бути таким:*

- *пальмітинова кислота:* від 14.0 % до 19.0 %,
- *стеаринова кислота:* не більше 2.0 %,
- *олеїнова кислота:* від 12.0 % до 23.0 %,
- *лінолева кислота:* від 52.0 % до 59.0 %,
- *ліноленова кислота:* від 3.0 % до 10.0 %,
- *ейкозанова кислота:* не більше 2.0 %.

**Брасикастерин (2.4.23).** Не більше 0.3 % брасикастерину у складі фракції стеринів.

**Вода (2.5.32).** Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять із 5.00 г субстанції напівмікрометодом. Як розчинник використовують суміш рівних об'ємів *метанолу Р* і *метиленхлориду Р*.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці.

**МАРКУВАННЯ**

Зазначають:

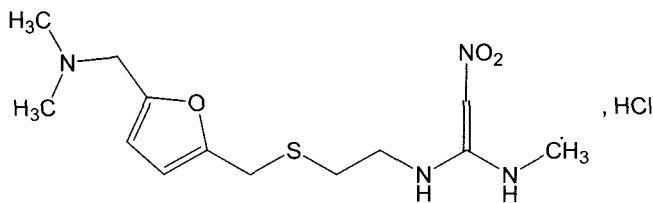
- якщо необхідно: субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування,
- механічним способом, методом екстракції або комбінацією цих двох методів одержана олія.

## Р

## РАНІТИДИНУ ГІДРОХЛОРИД

## Ranitidini hydrochloridum

## RANITIDINE HYDROCHLORIDE



$C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$   
[66357-59-3]

М.м. 350.9

*N*-[2-[[[5-[(Диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]-сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін гідрохлорид.

*Вміст*: не менше 98.5 % і не більше 101.5 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або блідо-жовтого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний або мало розчинний в етанолі *P*, дуже мало розчинний у метиленхлориді *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

■

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність*: спектру ФСЗ ранітидину гідрохлориду.

У разі різниці одержаних спектрів окремо розчиняють 10 мг субстанції і 10 мг ФСЗ ранітидину гідрохлориду в 0.5 мл метанолу *P* в агатовій ступці. Упарюють насухо у струмені азоту *P*. Залишок сушать під вакуумом протягом 30 хв. До залишку додають 3 краплі вазелінового масла *P* і розтирають до одержання суспензії. Одержану

суспензію стискають між двома пластинками, прозорими для інфрачервоного випромінювання, і повторно записують спектри.

■

**B.** 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 100.0 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 ВУ<sub>5</sub>.

**pH** (2.2.3). Від 4.5 до 6.0. Вимірюють pH розчину *S*.

■ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Буферний розчин.** 6.8 г калію дигідрофосфату *P* розчиняють у 950 мл води *P*, pH одержаного розчину доводять до 7.1 розчином натрію гідроксиду концентрованим *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 1000 мл.

**Випробовуваний розчин.** 13 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі *A* та доводять об'єм розчину рухомою фазою *A* до 100 мл.

**Розчин порівняння (а).** 6.5 мг ФСЗ ранітидину для перевірки придатності хроматографічної системи (що містить домішки *A*, *D* і *H*) розчиняють у рухомій фазі *A* та доводять об'єм розчину рухомою фазою *A* до 50 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою *A* до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** Вміст віали ФСЗ ранітидину домішки *J* доводять випробовуваним розчином до об'єму 1 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.1 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: полімер октадецилсилільний аморфний кремнієорганічний *P* (3.5 мкм),

— температура: 35 °С.

**Рухома фаза:**

— рухома фаза *A*: ацетонітрил *P* – буферний розчин (2:98),

— рухома фаза В: ацетонітрил Р — буферний розчин (22:78).

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 100	100 → 0
16 - 20	100	0

Швидкість рухоної фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 230 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл; вводять випробуваний розчин, розчини порівняння (а), (б), (с) і рухома фазу А як холостий розчин.

Відносні часи утримування до ранітидину (час утримування ранітидину близько 6.8 хв): домішки Н — близько 0.1; домішки G — близько 0.2; домішки F — близько 0.4; домішки В — близько 0.5; домішки С — близько 0.6; домішки Е — близько 0.7; домішки D — близько 0.8; домішки J — близько 0.9; домішки I — близько 1.3; домішки А — близько 1.7.

Придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення: не менше 1.5 для піків домішки J і ранітидину на хроматограмі розчину порівняння (с),
- хроматограма розчину порівняння (а) має бути порівнянною із хроматограмою, що додається до ФСЗ ранітидину для перевірки придатності хроматографічної системи,
- на хроматограмі холостого розчину не має виявлятися піка з відносним часом утримування піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (а).

Нормування:

- поправковий коефіцієнт: для розрахунку вмісту множать площу піка домішки J на 2,
- домішка А: площа піка не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %),
- домішки В, С, D, Е, F, G, H, I, J: площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.2 %),
- будь-яка інша домішка: площа піка не має перевищувати 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %),
- сума домішок (крім домішки А): сума площ піків не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %),
- не враховують: домішки, площа піка яких менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %); не враховують пік холостого розчину.▲

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  $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$ .

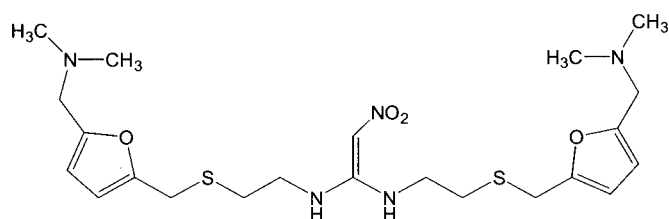
## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

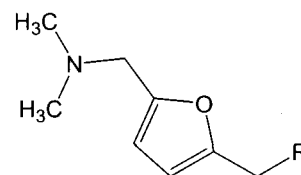
## ДОМІШКИ

▼ Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J.

Інші домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією Субстанції для фармацевтичного застосування. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): К.▲



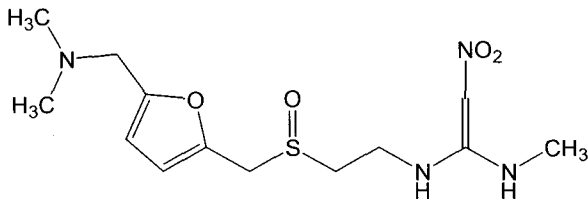
А. N,N'-біс[2-[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-2-нітроетен-1,1-діамін,



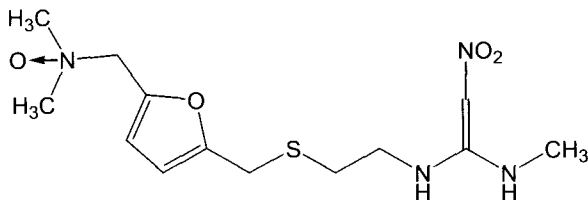
В. R = S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; 2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етанамін,

**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,

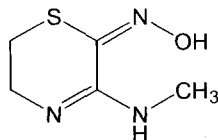
**F.** R = OH : [5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метанол,



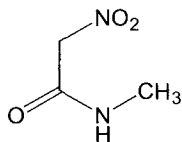
**C.** *N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфініл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін,



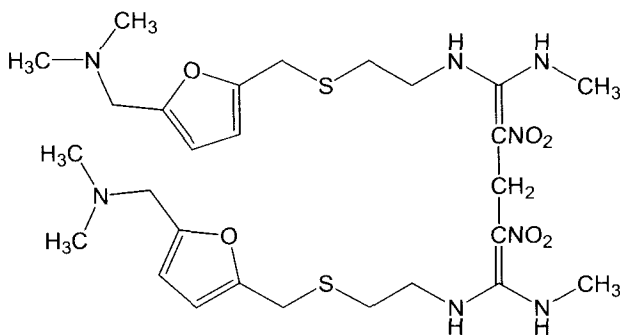
**E.** *N*-[2-[[[5-[(диметиліоксидоаміно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін,



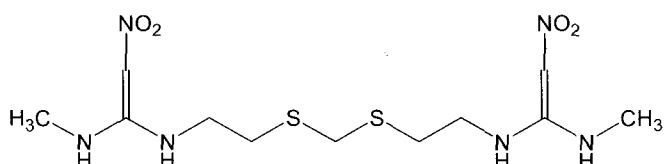
**G.** 3-(метиламіно)-5,6-дигідро-2*H*-1,4-тіазин-2-он-оксим,



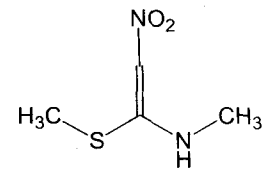
**H.** *N*-метил-2-нітроацетамід,



▼**I.** 2,2'-метиленбіс[*N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін],



**J.** 1,1'-*N*-[метиленбіс(сульфандіїетилен)]біс(*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін),



**K.** *N*-метил-1-метилтіо-2-нітроетенамін.▲

## РОЗМАРИНОВА ОЛІЯ

### Rosmarini aetheroleum

#### ROSEMARY OIL

Ефірна олія, одержана із квітучих надземних частин *Rosmarinus officinalis* L. методом перегонки з водяною парою.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина із характерним запахом.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В.

*Друга ідентифікація:* А.

**A.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 0.5 мл субстанції розчиняють у толуолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння.* 50 мг борнеолу Р і 50 мг борнілацетату Р і 100 мкл цинеолу Р розчиняють у толуолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластика:* ТШХ пластика із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* етилацетат Р - толуол Р (5:95).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* пластинку обприскують ваніліну реактивом Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв і відразу переглядають при денному світлі.

*Результати:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину у

нижній третині можуть виявлятися декілька зон від фіолетово-синього до фіолетово-сірого кольору середньої інтенсивності (терпенові спирти).

Верхня частина пластинки	
	інтенсивно забарвлена фіолетова зона
	фіолетово-сіра зона
борнілацетат: слабо забарвлена синювато-сіра зона	слабко забарвлена синювато-сіра зона (борнілацетат)
	фіолетово-рожева зона
цинеол: інтенсивно забарвлена синя зона	інтенсивно забарвлена синя зона (цинеол)
борнеол: фіолетово-синя зона середньої інтенсивності	фіолетово-синя зона середньої інтенсивності (борнеол)
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

*Нормування:* характерні піки на хроматограмі випробовуваного розчину повинні мати той самий час утримування, що і на хроматограмі розчину порівняння.

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Відносна густина (2.2.5).** Від 0.895 до 0.920.

**Показник заломлення (2.2.6).** Від 1.464 до 1.473.

**Оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-5^\circ$  до  $+8^\circ$ .

**Кислотне число (2.5.1).** Не більше 1.0.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

*Випробовуваний розчин.* 0.20 мл субстанції розчиняють у гексані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Розчин порівняння.* 20 мкл  $\alpha$ -нінену Р, 10 мг камфену Р, 20 мкл  $\beta$ -нінену Р, 10 мкл  $\beta$ -мірцену Р, 20 мкл лімонену Р, 50 мкл цинеолу Р, 10 мкл р-цимену Р, 50 мг камфори Р, 30 мг борнілацетату, 10 мг  $\alpha$ -терпінеолу Р, 10 мг борнеолу і 10 мкл вербенону Р розчиняють у гексані Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Колонка:*

— *матеріал:* кварц,

— *розмір:* довжина від 30 м (при цьому товщина шару нерухомої фази може становити 1 мкм) до 60 м (при цьому товщина шару нерухомої фази може становити 0.2 мкм); діаметр від 0.25 мм до 0.53 мм,

— *нерухома фаза:* макрогол 20000 Р.

*Газ-носії:* гелій для хроматографії Р.

*Швидкість газу-носія:* 1 мл/хв.

*Поділ потоку:* 1:50.

*Температура:*

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 10	50
	10 - 85	50 → 200
	85 - 110	200
Блок вводу проб		200
Детектор		250

*Детектор:* полуменево-іонізаційний.

*Об'єм проби, що вводиться:* 1 мкл.

*Порядок виходу піків:* має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння:

— *коефіцієнт розділення:* не менше 1.5 для піків лімонену та цинеолу і не менше 1.5 для піків  $\alpha$ -терпінеолу та борнеолу.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках.

*Для розмаринової олії іспанського типу вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- $\alpha$ -нінен: від 18 % до 26 %,
- камфен: від 8.0 % до 12.0 %,
- $\beta$ -нінен: від 2.0 % до 6.0 %,
- $\beta$ -мірцен: від 1.5 % до 5.0 %,
- лімонен: від 2.5 % до 5.0 %,
- цинеол: від 16.0 % до 25.0 %,
- р-цимен: від 1.0 % до 2.2 %,
- камфора: від 13.0 % до 21.0 %,
- борнілацетат: від 0.5 % до 2.5 %,
- $\alpha$ -терпінеол: від 1.0 % до 3.5 %,
- борнеол: від 2.0 % до 4.5 %,
- вербенон: від 0.7 % до 2.5 %.

*Для розмаринової олії мароканського та туниського типів вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:*

- $\alpha$ -нінен: від 9.0 % до 14.0 %,
- камфен: від 2.5 % до 6.0 %,
- $\beta$ -нінен: від 4.0 % до 9.0 %,
- $\beta$ -мірцен: від 1.0 % до 2.0 %,
- лімонен: від 1.5 % до 4.0 %,
- цинеол: від 38.0 % до 55.0 %,
- р-цимен: від 0.8 % до 2.5 %,

- *камфора*: від 5.0 % до 15.0 %,
- *борнілацетат*: від 0.1 % до 1.5 %,
- *α-терпінеол*: від 1.0 % до 2.6 %,
- *борнеол*: від 1.5 % до 5.0 %,
- *вербенон*: не більше 0.4 %.

**МАРКУВАННЯ**

Зазначають тип олії (іспанський тип або мароканський та туниський тип).

**ЗБЕРІГАННЯ**

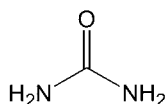
У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

## С

## СЕЧОВИНА

Ureum

UREA



$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$   
[57-13-6]

М.м. 60.1

Карбамід.

▼ **Вміст:** не менше 98.5 % і не більше 101.5 %, у перерахунку на суху речовину. ▲

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або прозорі кристали. Слабко гігроскопічна.

**Розчинність.** Дуже легко розчинна у воді *P*, розчинна в 96 % спирті *P*, практично не розчинна в метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 132 °С до 135 °С.

**B.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Підготування зразка:** субстанцію досліджують у дисках.

**Відповідність:** спектру ФСЗ сечовини.

**C.** 0.1 г субстанції розчиняють в 1 мл води *P*, додають 1 мл кислоти азотної *P*; утворюється білий кристалічний осад.

**D.** 0.5 г субстанції нагрівають у пробірці до розплавлення та помутніння рідини, охолоджують і розчиня-

ють у суміші 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і 10 мл води *P*. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину міді(II) сульфату *P*; з'являється червонувато-фіолетове забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді *P* 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 *P*. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин, приготований для випробування «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

**Лужність.** До 2.5 мл розчину *S* додають 7.5 мл води *P*, 0.1 мл розчину метилового червоного *P* і 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої; з'являється від червоного до оранжевого забарвлення.

**Біурет.** Не більше 0.1 %. До 10 мл розчину *S* додають 5 мл води *P*, 0.5 мл розчину 5 г/л міді(II) сульфату *P*, 0.5 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого *P* 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 *P*.

**Амонію солі (2.4.1).** Не більше 0.05 % (500 ppm). 0.1 мл розчину *S* мають витримувати випробування на амонію солі.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** 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 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

0.2000 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл. 1.0 мл



одержаного розчину поміщають у колбу для спалювання, додають 4 г здрібноної суміші, що складається зі 100 г *дикалію сульфату Р*, 5 г *міді(II) сульфату Р* і 2.5 г *селену Р*, і три скляні кульки. Додають 5 мл *кислоти сірчаної Р* таким чином, щоб вона змивала всі частки, що прилипли до шийки колби, і стікала по стінках колби. Вміст колби перемішують коловими рухами. Щоб уникнути великих втрат сірчаної кислоти, шийку колби закривають нещільно, наприклад скляною грушоподібною пробкою з коротким запаєм відростком. Колбу нагрівають, поступово доводячи до кипіння з конденсацією пари сірчаної кислоти у шийці колби; при цьому слід стежити за тим, щоб верхня частина колби не перегрівалася. Нагрівання продовжують протягом 30 хв. Охолоджують, розчиняють твердий залишок, додаючи до суміші обережно 25 мл *води Р*, знову охолоджують і приєднують до приладу для перегонки з водяною парою. Додають 30 мл *розчину натрію гідроксиду концентрованого Р* і відразу починають перегонку, пропускаючи пару крізь суміш. Відгін збирають у приймач, що містить 15 мл розчину 40 г/л *кислоти борної Р*, до якого попередньо додають 0.2 мл *змішаного розчину метилового червоного Р* і достатню кількість *води Р* для того, щоб кінець холодильника був занурений. Наприкінці перегонки приймач опускають таким чином, щоб кінець холодильника знаходився над поверхнею кислоти. Не слід допускати, щоб на зовнішній поверхні холодильника залишалася рідина із вмісту приймача. Відгін титрують 0.01 М *розчином кислоти сірчаної*.

1 мл 0.01 М *розчину кислоти сірчаної* відповідає 0.6006 мг  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ .▲

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері.

## СОБАЧА КРОПИВА

### Leonuri cardiacaе herba

#### MOTHERWORT

Цілі або різані, висушені, зібрані під час цвітіння надземні частини *Leonurus cardiaca* L.

*Вміст*: не менше 0.2 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ ; *М.м.* 464.4) і суху сировину.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Частини стебел опушені, уздовж борозенчасті, чотиригранні, порожнисті, товщиною близько 10 мм із

навхрест супротивними черешковими листками, у пазухах верхніх листків від 6 до 12 невеликих квіток, зібраних у сидячі кільця, що утворюють довгий олистятний колос. Нижні листки яйцеподібно-округлі, пальчасто — від 3 до 5, іноді 7-лопатеві, лопаті неpravильно зубчасті. Верхні листки цільні або трилопатеві, ланцетоподібні із пилчастим краєм і клиноподібною основою. Верхня поверхня листків зелена, із рідкими волосками, нижня поверхня блідіша, густо опушена, із пальчастосітчастим виступаючим жилкуванням. Квітки мають лікоподібну чашечку, завдовжки від 3 мм до 5 мм, із 5 жорсткими, відігнутими назовні зубцями; віночок двогубий, верхня губа рожевого кольору та опушена на зовнішній поверхні, нижня губа білого кольору із пурпуровими плямами; тичинок 4, вони густо опушені.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: фрагменти листкової пластинки з одношаровим палісадним мезофілом, витягнутим майже до центра, та вільно розташованою губчастою паренхімою; фрагменти епідерми листка; клітини верхньої епідерми із прямими антиклінальними оболонками та складчастою кутикулою; клітини нижньої епідерми зі звивистими антиклінальними оболонками; продихові апарати діацитного типу (2.8.3) більш численні на нижній поверхні; залозисті волоски з короткою одноклітинною ніжкою та кулястою 8-, іноді 16-клітинною або одноклітинною голівкою; покривні волоски конічної форми, однорядні, близько 300 мкм, іноді 1500 мкм завдовжки, що складаються із від 2 до 8 клітин із невеликими розширеннями в місцях з'єднання клітин, і бородавчастою або складчастою кутикулою; фрагменти чашечки містять невеликі друзи кальцію оксалату; кулясті пилкові зерна від 25 мкм до 30 мкм у діаметрі, із 3 порами, 3 борозенками та гладенькою екзиною; товстостінні здерев'янілі волокна та судини стебел спіральні та кільчасті; іноді коричневі фрагменти оплодня з поодинокими кристалами кальцію оксалату.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин*. До 0.5 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 5 мл *метанолу Р*, нагрівають при перемішуванні у водяній бані при температурі 65 °С протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують.

*Розчин порівняння*. 5 мг *нафтолового жовтого S Р* і 2.0 мг *каталполу Р* розчиняють у 5.0 мл *метанолу Р*.

*Пластинка*. ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза*: *кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р* (20:20:60).

*Об'єм проби, що наноситься*: 20 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 10 см від лінії старту.

*Висушування*: на повітрі.

**Виявлення:** пластинку обприскують розчином диметиламінобензальдегіду *P*<sub>2</sub>, використовуючи 5 мл на пластинку площею 200 мм<sup>2</sup>; нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв до проявлення плям; переглядають при денному світлі.

**Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші слабкі сірувато-сині зони.

Верхня частина пластинки	
	широка біла зона
	сірувато-синя зона (іридоїди)
нафтоловий жовтий S: інтенсивна жовта зона	1 або 2 сірувато-сині зони (іридоїди)
каталпол: сірувато-синя зона	
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 2 % коричневих або жовтих листків; не більше 2 % інших сторонніх домішок.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 12.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 12.0 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Вихідний розчин.** 1.00 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну *P*, 20 мл ацетону *P*, 2 мл кислоти хлористоводневої *P*<sub>1</sub>. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Додають тампон із вати до залишку у круглодонну колбу й екстрагують двома порціями, по 20 мл кожна, ацетону *P*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують. Кожний витяг фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном *P* до 100.0 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води *P* і струшують суміш із 15 мл етилацетату *P*, а потім із трьома порціями, по 10 мл кожна, етилацетату *P*. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, води *P*, фільтрують над 10 г

натрію сульфату безводного *P* у мірну колбу та доводять об'єм розчину етилацетатом *P* до 50.0 мл.

**Випробовуваний розчин.** До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл реактиву алюмінію хлориду *P* і доводять об'єм розчину розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної *P* у метанолі *P* до 25.0 мл.

**Компенсаційний розчин.** 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної *P* у метанолі *P* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$

де:

*A* — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

*m* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

N

## СОБАЧОЇ КРОПИВИ ТРАВА

Допускається використання цілих або здрібнених, висушених, зібраних під час цвітіння надземних частин *Leonurus cardiaca* L. або *Leonurus quinquelobatus* Gilib. або суміші цих видів.

Сировина має витримувати наведені вище вимоги із такими змінами.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Верхні частини стебел до 40 см завдовжки із квітками та листям. Стебла чотиригранні, порожнисті, голі або відстовбурчено опушені, сірувато-зелені, до 0.5 см завтовшки. Листки супротивні, від зелених до сірувато-зелених, нижні — три-пятилопатеві або роздільні, у суцвіттях трилопатеві або ланцетоподібні, зубчасті або цільнокраї із клиноподібною основою, до 14 см завдовжки, до 10 см завширшки. Суцвіття колосоподібні, перервані; квітки або пуп'янки зібрані по 10-18 у пазухах листків. Чашечка трубчасто-дзвоникувата із п'ятьма шилоподібно загостреними зубцями, конічна, колюча, зелена. Віночок темно-рожевий або рожевувато-фіолетовий, до 0.12 см завдовжки, двогубий, довший за чашечку, верхня губа цільнокрая, нижня трилопатева; тичинок 4; зав'язь верхня. Листки та чашечки квіток опушені.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. У порошок виявляються: клітини епідерми листка із тонкими звивистими оболонками; численні продихові апарати діацитного або аномоцитного типів (2.8.3), розташовані переважно в нижній епідермі; залозки на короткій ніжці із 4-6 (рідше 8) видільними клітинами; численні багатоклітинні грубобородавчасті покривні волоски, розширені у місцях з'єднання клітин; дрібні головчасті волоски на одно- двоклітинній короткій ніжці із округлою 1-2 клітинною голівкою.

**С.** *Випробовуваний розчин*. 5 г сировини поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 40 мл *спирту (70 %, об/об) Р* і нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат упарюють до об'єму близько 10 мл, фільтрують у ділильну лійку й екстрагують спочатку 10 мл *хлороформу Р*, відкидаючи органічний шар, потім 10 мл *бутанолу Р*. Бутанольний витяг упарюють насухо й одержаний залишок розчиняють у 2 мл *спирту Р*.

*Розчин порівняння*. 5 мг *гіперозиду Р* і 5 мг *рутину Р* розчиняють у 5 мл *метанолу Р*.

*Пластинка*. ТШХ *пластинка із шаром силікагелю Р*.

*Рухома фаза*: *кислота оцтова льодяна Р - вода Р - етилацетат Р* (20:20:60).

*Об'єм проби, що наноситься*: 20 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза*: 10 см від лінії старту.

*Висушування*: на повітрі.

*Виявлення*: обприскують *розчином диметиламінобензальдегіду Р2*, використовуючи 5 мл на пластинку площею 200 мм<sup>2</sup>; нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 10 хв до проявлення плям; переглядають при денному світлі.

*Результати*: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограми випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші зони.

Верхня частина пластинки	
гіперозид: жовтаво-коричнева зона	інтенсивна зона від жовтаво-коричневого до сірувато-зеленого кольору
рутин: жовтаво-коричнева зона	інтенсивна жовтаво-коричнева зона (рутин) зона від сірувато-синього до сірувато-зеленого кольору
	зони різної інтенсивності від сірувато-синього до яскраво-синього кольору (іридоїди)
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**Сторонні домішки** (2.8.2). Не більше 7 % побурілих і пожовтілих частин рослини; не більше 46 % стебел, у тому числі відділених при аналізі; не більше 4 % сторонніх часток, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 13.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок (355) сировини сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

*За наявністю необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.*

## СОЄВА ОЛІЯ ГІДРОГЕНІЗОВАНА

### Soiae oleum hydrogenatum

#### SOYA-BEAN OIL, HYDROGENATED

Олія, одержана шляхом очищення, освітлення, гідрогенізації та дезодорування олії, одержаної з насіння *Glycine soja* Sieb. i Zucc., *Glycine max* (L.) Merr. (*G. hispida* (Moench) Maxim.). Олія містить переважно тригліцериди пальмітинової (гексадеканової) та стеаринової (октадеканової) кислот.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Маса або порошок білого або майже білого кольору, що при нагріванні розплавляються до прозорої рідини блідо-жовтого кольору.

**Розчинність**. Практично не розчинна у *воді Р*, легко розчинна у *метиленхлориді Р*, *петролейному ефірі Р* (температура кипіння: від 65 °С до 70 °С) після нагрівання та в *толуолі Р*, дуже мало розчинна в *96 % спирті Р*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Субстанція має відповідати вимогам щодо температури плавлення, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**В.** Субстанція має відповідати вимогам щодо жирнокислотного складу, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Температура плавлення** (2.2.15). Від 66 °С до 72 °С.

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 0.5. 10.0 г субстанції розчиняють у 50 мл гарячої суміші рівних об'ємів 96 % спирту *P* і толуолу *P*, попередньо нейтралізованої 0.1 *M* розчином калію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенолфталеїну *PI*. Одержаний розчин відразу титрують ще гарячим.

**Перекисне число** (2.5.5). Не більше 5.0.

**Неомилювані речовини** (2.5.7). Не більше 1.0 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки** (2.4.19). 2.0 г субстанції, обережно нагріваючи, розчиняють у суміші 1.5 мл 96 % спирту *P* і 3 мл толуолу *P*. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину 0.4 г/л бромтимолового синього *P* у 96 % спирті *P*; жовте забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Жирнокислотний склад** (2.4.22, метод *A*).

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка кварцова розміром 25 м × 0.25 мм, покрита шаром полі(ціанопропіл)силоксану *P* завтовшки 0.2 мкм,
- температуру колонки підтримують на рівні 180 °С протягом 20 хв,
- температура блока вводу проб і детектора 250 °С,
- газ-носії гелій для хроматографії *P*,
- лінійна швидкість газу-носія 0.65 мл/хв,
- поділ потоку 1:100.

Склад фракції жирних кислот має бути таким:

- насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше  $C_{14}$ : не більше 0.1 %,
- міристинова кислота: не більше 0.5 %,
- пальмітинова кислота: від 9.0 % до 16.0 %,
- стеаринова кислота: від 79.0 % до 89.0 %,
- олеїнова кислота та ізомери ( $C_{18:1}$  еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 18.5 до 18.8): не більше 4.0 %,
- ліолева кислота та ізомери ( $C_{18:2}$  еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 19.4 до 19.8): не більше 1.0 %,
- ліоленова кислота та ізомери ( $C_{18:3}$  еквівалент довжини ланцюга на полі(ціанопропіл)силоксані від 20.3 до 20.7): не більше 0.2 %,
- арахідонова кислота: не більше 1.0 %,
- бегенова кислота: не більше 1.0 %.

**Нікель**. Не більше 0.00010 % (1.0 ppm) Ni. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод *II*).

Випробовуваний розчин. 5.0 г субстанції поміщають у попередньо прожарений і зважений платиновий або

фарфоровий тигель. Обережно нагрівають і поміщають у субстанцію гніт зі скрученого знезоленого фільтрувального паперу. Запалюють гніт і після запалення субстанції припиняють нагрівання. Після згорання спалюють у муфельній печі при температурі близько (600±50) °С до утворення білої золи. Після охолодження залишок за допомогою двох порцій, по 2 мл кожна, кислоти хлористоводневої розведеної *P* переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 0.3 мл кислоти азотної *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 25.0 мл.

**Розчини порівняння**. Готують три розчини порівняння додаванням до 2.0 мл випробовуваного розчину 1.0 мл, 2.0 мл і 4.0 мл еталонного розчину нікелю (0.2 ppm Ni) і доведенням об'ємів розчинів водою *P* до 10.0 мл.

Вимірюють поглинання за довжини хвилі 232 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу з порожнистим нікелевим катодом, графітову піч як генератор атомної пари та аргон *P* як газ-носії.

**Вода** (2.5.12). Не більше 0.3 %. Визначення проводять із 1.000 г субстанції напівмікрометодом.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## СОЄВА ОЛІЯ РАФІНОВАНА

*Soiae oleum raffinatum*

### SOYA-BEAN OIL, REFINED

Жирна олія, одержана із насіння *Clycine soja* Sieb. i Zucc., *Clycine tax* (L.) Merr. (*G. hispida* (Moench) Maxim.) методом екстракції та подальшого очищення. Може бути доданий підходящий антиоксидант.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис**. Прозора рідина блідо-жовтого кольору.

**Розчинність**. Змішується з петролейним ефіром *P* (температура кипіння: від 50 °С до 70 °С), практично не розчинна в 96 % спирті *P*.

(Відносна густина: близько 0.922.)

(Показник заломлення: близько 1.475.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Проводять ідентифікацію жирних олій методом тонкошарової хроматографії (2.3.2). Одержана хромато-

грама має бути порівнянною з типовою хроматограмою соєвої олії.

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотне число** (2.5.1). Не більше 0.5. Визначення проводять із 10.0 г субстанції.

**Перекисне число** (2.5.5, метод А). Не більше 10.0. Не більше 5.0, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Неомілювані речовини** (2.5.7). Не більше 1.5 %. Визначення проводять із 5.0 г субстанції.

**Лужні домішки** (2.4.19). Субстанція має витримувати випробування на лужні домішки у жирних оліях.

**Жирнокислотний склад.** Газова хроматографія (2.4.22, метод А).

Склад фракції жирних кислот має бути таким:

- насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга менше  $C_{14}$ : не більше 0.1 %,
- міристинова кислота: не більше 0.2 %,
- пальмітинова кислота: від 9.0 % до 13.0 %,
- пальмітолеїнова кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 16.3): не більше 0.3 %,
- стеаринова кислота: від 3.0 % до 5.0 %,
- олеїнова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.3): від 17.0 % до 30.0 %,
- лінолева кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 18.9): від 48.0 % до 58.0 %,
- ліноленова кислота (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 19.7): від 5.0 % до 11.0 %,
- арахідонова кислота: не більше 1.0 %,
- ейкозанова кислота: (еквівалент довжини ланцюга на поліетиленглікольадипінаті 20.3): не більше 1.0 %,
- бегенова кислота: не більше 1.0 %.

**Брасикастерин** (2.4.23). Не більше 0.3 % брасикастерину у складі фракції стеринів.

**Вода** (2.5.32). Не більше 0.1 %, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування. Визначення проводять із 5.00 г субстанції кулонометричним методом. Як розчинник використовують суміш рівних об'ємів *деканолу Р* і *метанолу безводного Р*.

### ЗБЕРІГАННЯ

У максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не більше 25 °С.

### МАРКУВАННЯ

Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

## СОЛОДКИ КОРЕНІ

### Liquiritiae radix

#### LIQUORICE ROOT

Очишені або неочишені, цілі або різані висушені корені та столони *Glycyrrhiza glabra* L. і/або *Glycyrrhiza inflata* Bat. і/або *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Сировина містить не менше 4.0 % гліциризинової кислоти ( $C_{42}H_{62}O_{16}$ ; М.м. 823), у перерахунку на суху сировину.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Корінь слабо розгалужений. Його кора коричнювато-сірого або коричневого кольору, подовжньо зморшувата, зі слідами бічних коренів. Столони циліндричні, від 1 см до 2 см у діаметрі; зовні схожі на корені, але зрідка мають дрібні бруньки. Злам коренів і столонів зернистий і волокнистий. Шар корка тонкий; вторинна флоема товста, світло-жовтого кольору, із радіальною штрихуватістю. Центральний циліндр, жовтого кольору, щільний, із радіальною структурою. Столон має серцевину, що відсутня у кореня. У очишених коренів зовнішня частина кори відсутня.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок світло-жовтого або блідо-сіруватого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р*. У порошку виявляються: фрагменти жовтих товстостінних волокон від 700 мкм до 1200 мкм завдовжки та від 10 мкм до 20 мкм завширшки із крапчастою порожниною, часто оточених кристалонесними обкладками, що містять призми кальцію оксалату від 10 мкм до 35 мкм завдовжки та від 2 мкм до 5 мкм завширшки. Стінки великих судин жовтого кольору, від 5 мкм до 10 мкм завдовжки, здерев'янілі, із численними облямованими щілиноподібними порами; фрагменти корка із тонкостінних клітин та ізольовані призми кальцію оксалату, а також фрагменти паренхімної тканини. Фрагменти корка у порошок очишених коренів відсутні. Переглядають під мікроскопом, використовуючи суміш рівних об'ємів *гліцерину Р* і *води Р*. У порошку виявляються прості, округлі або овальні крохмальні зерна, від 2 мкм до 20 мкм у діаметрі.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю F<sub>254</sub> Р*.

**Випробовуваний розчин.** 0.50 г здрібненої на порошок сировини (180) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додають 16.0 мл води Р і 4.0 мл кислоти хлористоводневої Р1, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують. Фільтр і круглодонну колбу сушать при температурі 105 °С протягом 60 хв. Поміщають фільтр у круглодонну колбу, додають 20.0 мл ефіру Р, нагрівають на водяній бані при температурі 40 °С зі зворотним холодильником протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат випарюють насухо, залишок розчиняють у 5.0 мл ефіру Р.

**Розчин порівняння.** 5.0 мг кислоти гліциретинової Р і 5.0 мг тимола Р розчиняють у 5.0 мл ефіру Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами наносять по 10 мкл кожного розчину. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований Р - вода Р - 96 % спирт Р - етилацетат Р (1:9:25:65). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі протягом 5 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння у нижній частині має виявлятися зона поглинання, відповідна кислоті гліциретинової. Пластинку обприскують розчином анісового альдегіду Р, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом від 5 хв до 10 хв і переглядають при денному світлі. На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у нижній частині — фіолетова зона, відповідна кислоті гліциретинової, у верхній третині — червона зона, відповідна тимола. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: у нижній частині — фіолетова зона, відповідна зоні кислоти гліциретинової на хроматограмі розчину порівняння, і жовта зона (ізоликвіридингенін) — у верхній третині нижче зони тимола на хроматограмі розчину порівняння. Можуть виявлятися також інші зони.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола** (2.4.16). Не більше 10.0 % для неочищеної сировини; не більше 6.0 % для очищеної сировини.

**Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті** (2.8.1). Не більше 2.0 % для неочищеної сировини; не більше 0.5 % для очищеної сировини.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Випробування проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 1.000 г здрібненої на порошок сировини (180) (2.9.12) поміщають у конічну колбу місткістю 150 мл, додають 100.0 мл розчину 8 г/л аміаку Р і витримують в ультразвуковій бані протягом 30 хв. Частину надосадової рідини центрифугують. 1.0 мл одержаної надосадової рідини доводять до об'єму 5.0 мл розчином 8 г/л аміаку Р і фільтрують крізь фільтр (0.45 мкм). Одержаний фільтрат використовують як випробовуваний розчин.

**Розчин А.** 0.130 г ФСЗ моноамонію гліциризату розчиняють у розчині 8 г/л аміаку Р і доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 5.0 мл розчину А доводять розчином 8 г/л аміаку Р до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10.0 мл розчину А доводять розчином 8 г/л аміаку Р до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 15.0 мл розчину А доводять розчином 8 г/л аміаку Р до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючої сталі розміром 0.10 м × 4 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром частинок 5 мкм;
- рухома фаза: кислота оцтова льодяна Р - ацетонітрил Р - вода Р (6:30:64);
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (с). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота піків становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Хроматографують по 10 мкл кожного розчину порівняння та визначають площі піків.

Будують калібрувальний графік, відкладаючи концентрації розчинів порівняння (г/100 мл) на осі абсцис і відповідні площі піків на осі ординат.

Хроматографують 10 мкл випробовуваного розчину. Використовуючи час утримування та площу піка із хроматограм розчинів порівняння, виявляють та інтегрують пік кислоти гліциретинової на хроматограмі випробовуваного розчину.

Вміст кислоти гліциретинової, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$A \times \frac{5}{t} \times B \times \frac{823}{840},$$

де:

*A* — концентрація моноамонію гліциризату у випробовуваному розчині, визначена за допомогою калібрувального графіка, у г/100 мл,

*B* — вміст моноамонію гліциризату у ФСЗ моноамонію гліциризату, у відсотках,

*t* — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах,

823 — молекулярна маса кислоти гліциретинової,

840 — молекулярна маса моноамонію гліциризату (без урахування кристалізаційної води).

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

— очищена або неочищена сировина.

N

Допускається використання сировини із таким нормуванням.

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 4.0 % сторонніх органів рослини; не більше 2 % сторонніх часток. у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 14 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

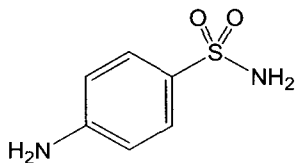
При використанні сировини для виробництва готових лікарських засобів, в яких регламентовано вміст флавоноїдів, рекомендується додатково проводити визначення у сировині вмісту флавоноїдів за методикою та із нормуванням, зазначеними в окремій статті.

За наявністю необхідного наукового обґрунтування допускається введення в окрему статтю інших підхожих методик визначення, показників якості та/або їх нормування.

## СУЛЬФАНІЛАМІД

## Sulfanilamidum

## SULFANILAMIDE



$C_6H_8N_2O_2S$   
[63-74-1]

М.м. 172.2

Сульфаніламід містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 4-амінобензолсульфонаміду, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристали або дрібний порошок білого або жовтаво-білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, легко розчинний у ацетоні *P*, помірно розчинний у 96 % спирті *P*, практично не розчинний у метиленхлориді *P*.

(Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів і в розведених мінеральних кислотах.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **В.**

Друга ідентифікація: **А, С, D.**

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 164.5 °С до 166.0 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ сульфаніламіду.

**С.** На хроматограмі випробовуваного розчину (а), одержаний у випробуванні «Супровідні домішки», має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

**D.** Близько 5 мг субстанції розчиняють в 10 мл 1 *M* розчину кислоти хлористоводневої. 1 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 10 мл. Одержаний розчин без подальшого підкислювання дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** До 2.5 г субстанції додають 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і нагрівають при температурі близько 70 °С протягом 5 хв. Одержаний розчин охолоджують у льодяній бані протягом 15 хв і фільтрують.

**Кислотність.** До 20 мл розчину S додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *P1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин (а).** 20 мг 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).** 0.10 г субстанції розчиняють у 0.5 мл розчину аміаку концентрованому *P* і доводять об'єм розчину метанолом *P* до 5 мл. Якщо розчин не прозорий, його обережно нагрівають до повного розчинення.

**Розчин порівняння (а).** 20 мг ФСЗ сульфаніламіду 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 (a) доводять до об'єму 50 мл сумішшю розчин аміаку концентрований P - метанол P (2:48).

Розчин порівняння (c). 20 мг субстанції і 20 мг ФСЗ сульфамеразину 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.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (a), 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину (b), 5 мкл (20 мкг) розчину порівняння (a), 5 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (b) і 5 мкл (20 мкг сульфаніламід і 20 мкг сульфамеразину) розчину порівняння (c). Пластинку поміщують у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку розведений P1 - вода P - нітромаган P - діоксан P (3:5:40:50). Коли фронт розчинників пройде 2/3 довжини пластинки, 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 (b) 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 (c) виявляються дві чітко розділені основні плями.

**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 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять визначення (2.5.8) із 0.140 г субстанції. Кінцеву точку титрування визначають електрометрично.

1 мл 0.1 M розчину натрію нітриту відповідає 17.22 мг  $C_8H_9N_2NaO_3S$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

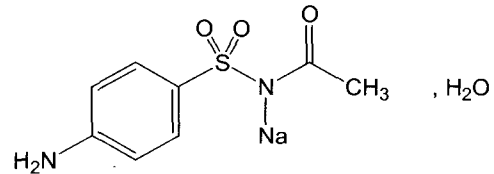
У захищеному від світла місці.

N

## СУЛЬФАЦЕТАМІД НАТРІЮ

### Sulfacetamidum natricum

#### SULFACETAMIDE SODIUM



$C_8H_9N_2NaO_3S, H_2O$

М.м. 254.2

Сульфацетаміду натрієва сіль містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % натрій похідного N-[(4-амінофеніл)сульфоніл]ацетаміду, у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтаво-білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді P, мало розчинний в етанолі P.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: В, F.

Друга ідентифікація: А, С, D, E, F.

**А.** 0.1 г субстанції розчиняють у фосфатному буферно-му розчині рН 7.0 P і доводять об'єм розчину тим самим буферним розчином до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять фосфатним буферним розчином рН 7.0 P до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області довжин хвиль від 230 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 255 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 660 до 720, у перерахунку на безводну речовину.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ сульфацетаміду натрію.

**С.** 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води P, додають 6 мл кислоти оцтової розведеної P і фільтрують. Одержаний осад промивають невеликою кількістю води P і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 4 год. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 181 °С до 185 °С.

**D.** 0.1 г осаду, одержаного у випробуванні С, розчиняють у 5 мл 96 % спирту P, додають 0.2 мл кислоти сірчаної P і нагрівають; з'являється запах етилацетату.

## СТРЕПТОЦИД

### Streptocidum



**Е.** Близько 1 мг осаду, одержаного у випробуванні С, розчиняють при нагріванні в 1 мл *води Р*. Одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1) із утворенням оранжево-червоного осаду.

**Г.** Розчин S, одержаний у розділі «Випробування на чистоту», дає реакції на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 1.25 г субстанції розчиняють у *воді*, вільній від вуглецю діоксиду, *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 GY<sub>4</sub>.

**pH** (2.2.3). від 8.0 до 9.5. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар *силікагель HF<sub>254</sub> Р*.

**Випробовуваний розчин.** 1.5 г субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл.

**Розчин порівняння (а).** 5 мг *сульфаніламід* *Р* розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 5 мл розчину порівняння (а) доводять *водою Р* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (с).** 5 мг *сульфаніламід* *Р* розчиняють у 10 мл випробовуваного розчину.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (500 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (2.5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (1.25 мкг) розчину порівняння (б) і 5 мкл (2.5 мкг *сульфаніламід* і 500 мкг *сульфацетамід* натрію) розчину порівняння (с). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку концентрований Р - етанол Р - вода Р - бутанол Р* (10:25:25:50). Коли фронт розчин-

ників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі й обприскують *розчином диметиламінобензальдегиду Р2*.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %) і не більше як одна пляма може бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.25 %).

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (с) виявляються дві чітко розділені плями.

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.02 % (200 ppm). 2.5 г субстанції розчиняють у *воді дистильованій Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл. До одержаного розчину додають 25 мл *кислоти оцтової розведеної Р*, струшують протягом 30 хв і фільтрують. 15 мл одержаного фільтрату мають витримувати випробування на сульфати.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.002 % (20 ppm). 12 мл фільтрату, одержаного у випробуванні на сульфати, мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *еталонного розчину свинцю* (1 ppm *Pb*) *Р*.

**Вода** (2.5.12). Від 6.0 % до 8.0 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції напівмікрометодом.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у суміші 50 мл *води Р* і 20 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р*. Одержаний розчин охолоджують у льодяній бані і проводять визначення (2.5.8). Кінцеву точку титрування визначають електрометрично.

1 мл 0.1 *М розчину натрію нітрит* відповідає 23.62 мг  $C_8H_9N_2NaO_3S$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

# T

## ТАЛЬК

### Talcum

#### ТАЛК

[14807-96-6]

Тальк являє собою порошкоподібний, добірний, природний, гідратований магнію силікат. Чистий тальк має формулу  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$  (М.м. 379.3). Субстанція може містити різні кількості супутніх мінералів, серед яких переважають хлорити (гідратовані алюмінію та магнію силікати), магнезит (магнію карбонат), кальцит (кальцію карбонат) і доломіт (кальцію та магнію карбонат).

#### ВИРОБНИЦТВО

Тальк, одержаний із родовищ, про які відомо, що вони містять супутній азбест, не придатний для фармацевтичного застосування. Виробник несе відповідальність за доведення за допомогою випробувань на амфіболи та серпентини, що кінцевий продукт не містить азбесту. Наявність амфіболів і серпентинів виявляється рентгенівською дифракцією або абсорбційною спектроскопією в інфрачервоній області (див. А та В). У разі виявлення азбесту за допомогою методів, наведених нижче, методом оптичної мікроскопії мають бути досліджені специфічні морфологічні ознаки азбесту, щоб визначити: наявний тремолітовий азбест або хризотилітовий.

**А.** Випробування проводять методом абсорбційної спектроскопії в інфрачервоній області (2.2.24). Субстанцію досліджують у дисках із калію бромідом *P*. В області довжин хвиль від  $740\text{ см}^{-1}$  до  $760\text{ см}^{-1}$  використовують збільшення масштабу. Смуга поглинання за довжини хвилі  $(758 \pm 1)\text{ см}^{-1}$  свідчить про наявність тремоліту або хлориту. Якщо смуга поглинання залишається після прожарювання субстанції при температурі  $(850 \pm 50)\text{ }^\circ\text{C}$  протягом не менше 30 хв, це означає наявність тремоліту. В області довжин хвиль від  $600\text{ см}^{-1}$  до  $650\text{ см}^{-1}$  використовують збільшення масштабу. Виявлені смуга поглинання або плече вказують на наявність серпентинів.

**В.** Випробування проводять методом рентгенівської дифракції за таких умов:

- трубка  $\text{Cu K}\alpha$  монохроматичного випромінювання, від 24 мА до 30 мА при 40 кВ,
- вихідна щілина променів:  $1^\circ$ ,
- приймальна щілина детектора:  $0.2^\circ$ ,
- швидкість гоніометра по  $2\theta$ :  $1/10^\circ/\text{хв}$ ,
- область сканування по  $2\theta$ : від  $10^\circ$  до  $13^\circ$  та від  $24^\circ$  до  $26^\circ$ ,
- зразок не орієнтований.

Поміщають зразок у тримач; ущільнюють і розгладжують його поверхню полірованим предметним склом.

Записують дифрактограми.

Наявність амфіболів виявляється дифракційним піком  $2\theta = (10.5 \pm 0.1)^\circ$ , наявність серпентинів виявляється піками  $2\theta = (24.3 \pm 0.1)^\circ$  та  $(12.1 \pm 0.1)^\circ$ .

Якщо одним із 2 методів виявляються амфіболи та/або серпентини, підходимо методом оптичної мікроскопії визначають природу азбестів.

Випробування проводять методом оптичної мікроскопії. Азбести наявні, якщо виявляються наведені нижче критерії:

- відношення довжини до ширини знаходиться у діапазоні від 20:1 до 100:1 або більше для волокон, довгих 5 мкм,
- здатність до розшарування на дуже тонкі волокна, та якщо виявляються 2 або більше із наведених нижче 4 критеріїв:
  - паралельні волокна, що знаходяться у пучках,
  - пучки волокон, що мають стерті кінці,
  - волокна у формі тонких голок,
  - поплутані маси поодиноких волокон та/або викривлені волокна.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Легкий, однорідний порошок білого або майже білого кольору. Маслянистий на дотик (не абразивний).

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, 96 % спирті *P* і в розведених розчинах кислот і гідроксидів лужних металів.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **А.**  
Друга ідентифікація: **В, С.**

**А.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із *калію бромідом Р*, повинен мати смуги поглинання за довжин хвиль  $(3677 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1018 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  та  $(669 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ .

**В.** Суміш 0.2 г *натрію карбонату безводного Р* та 2.0 г *калію карбонату Р* плавлять у платиновому тиглі. До розплавленої маси додають 0.1 г субстанції, нагрівають до повного розплавлення суміші, охолоджують і одержану розплавлену масу переносять у випарну чашку за допомогою 50 мл гарячої *води Р*. Додають *кислоту хлористоводневу Р* до припинення бурхливого спінування, потім додають 10 мл *кислоти хлористоводневої Р*, випарюють насухо на водяній бані та витримують до охолодження. До одержаного сухого залишку додають 20 мл *води Р*, нагрівають до кипіння та фільтрують (залишок використовують для ідентифікації С). До 5 мл одержаного фільтрату додають 1 мл *розчину аміаку Р* та 1 мл *розчину амонію хлориду Р* і фільтрують. До одержаного фільтрату додають 1 мл *розчину динатрію гідрофосфату Р*; утворюється білий кристалічний осад.

**С.** Залишок, одержаний в ідентифікації В, дає реакцію на силікати (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S1.** 10.0 г субстанції зважують у конічній колбі, яку з'єднують зі зворотним холодильником, додають 50 мл 0.5 М *розчину кислоти хлористоводневої*, зрідка перемішуючи, нагрівають на водяній бані протягом 30 хв і витримують до охолодження. Одержану суміш переносять у склянку, витримують до осадження нерозчинних речовин та фільтрують надосадову рідину крізь фільтрувальний папір із середньою швидкістю фільтрування у мірну колбу місткістю 100 мл, зберігаючи якомога більше нерозчинних речовин у склянці. Залишок і склянку промивають 3 порціями, по 10 мл кожна, гарячої *води Р*. Промивають фільтр 15 мл гарячої *води Р*, витримують фільтрат до охолодження і доводять об'єм фільтрату тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчин S2.** *Перхлорати, змішані з важкими металами, є вибухонебезпечними, тому при виконанні даної процедури слід дотримувати належної обережності.* 0.5 г субстанції зважують у політетрафторетиленовій чашці місткістю 100 мл, додають 5 мл *кислоти хлористоводневої Р*, 5 мл *кислоти азотної, вільної від свинцю, Р* і 5 мл *кислоти хлорної Р*, обережно перемішують, додають 35 мл *кислоти фтористоводневої Р* і повільно випарюють насухо на гарячій пластинці. До одержаного залишку додають 5 мл *кислоти хлористоводневої Р*, накривають годинниковим склом, нагрівають до кипіння та витримують до охолодження. Промивають годинникове скло та чашку *водою Р*. Переносять вміст у мірну колбу, обполіскують чашку *водою Р* і доводять об'єм тим самим розчинником до 50.0 мл.

**Кислотність або лужність.** 2.5 г субстанції кип'ятять із 50 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, Р* зі зворотним холодильником і фільтрують під вакуумом. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл *розчину бромтимолового синього Р1*; зелене забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.01 М *розчину кислоти хлористоводневої*. До 10 мл фільтрату додають 0.1 мл *розчину фенолфталеїну Р1*; рожеве забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.01 М *розчину натрію гідроксиду Р*.

**Речовини, розчинні у воді.** До 10.0 г субстанції додають 50 мл *води, вільної від вуглецю діоксиду, Р*, нагрівають до кипіння, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, витримують до охолодження, фільтрують крізь паперовий фільтр із середньою швидкістю фільтрування і доводять об'єм *водою, вільною від вуглецю діоксиду, Р* до 50.0 мл. 25.0 мл одержаного фільтрату випарюють насухо при нагріванні до температури 105 °С протягом 1 год. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг (0.2 %).

**Алюміній.** Не більше 2.0 % Al. Випробування проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* До 5.0 мл розчину S2 додають 10 мл розчину 25.34 г/л *цезію хлориду Р*, 10.0 мл *кислоти хлористоводневої Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл.

*Розчини порівняння.* У 4 однакові мірні колби, кожна з яких містить 10.0 мл *кислоти хлористоводневої Р* і 10 мл розчину 25.34 г/л *цезію хлориду Р*, поміщають відповідно 5.0 мл, 10.0 мл, 15.0 мл і 20.0 мл *еталонного розчину алюмінію (100 ppm Al) Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 309.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із алюмінієвим порожнистим катодом і полум'я закис азоту - ацетилен.

**Кальцій.** Не більше 0.90 % Ca. Випробування проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* До 5.0 мл розчину S2 додають 10.0 мл *кислоти хлористоводневої Р*, 10 мл *розчину лантану(III) хлориду Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл.

*Розчини порівняння.* У 4 однакові мірні колби, кожна із яких містить 10.0 мл *кислоти хлористоводневої Р* і 10 мл *розчину лантану(III) хлориду Р*, поміщають відповідно 1.0 мл, 2.0 мл, 3.0 мл і 4.0 мл *еталонного розчину кальцію (100 ppm Ca) Р1* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 422.7 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із кальцієвим порожнистим катодом і полум'я закис азоту — ацетилен.

**Залізо.** Не більше 0.25 % Fe. Випробування проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** До 2.5 мл розчину S1 додають 50.0 мл 0.5 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** У 4 однакові мірні колби, кожна із яких містить 50.0 мл 0.5 М розчину кислоти хлористоводневої, поміщають відповідно 2.0 мл, 2.5 мл, 3.0 мл і 4.0 мл еталонного розчину заліза (250 ppm Fe) Р і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 248.3 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із залізним порожнистим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я. Для коригування використовують дейтерієву лампу.

**Свинець.** Не більше 0.0010 % (10.0 ppm) Pb. Випробування проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** Розчин S1.

**Розчини порівняння.** У 4 однакові мірні колби, кожна із яких містить 50.0 мл 0.5 М розчину кислоти хлористоводневої, поміщають відповідно 5.0 мл, 7.5 мл, 10.0 мл і 12.5 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р1 і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 217.0 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із свинцевим порожнистим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Магній.** Від 17.0 % до 19.5 % Mg. Випробування проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (2.2.23, метод I).

**Випробовуваний розчин.** 0.5 мл розчину S2 доводять водою Р до об'єму 100.0 мл. До 4.0 мл одержаного розчину додають 10.0 мл кислоти хлористоводневої Р, 10 мл розчину лантану(III) хлориду Р і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** У 4 однакові мірні колби, кожна із яких містить 10.0 мл кислоти хлористоводневої Р і 10 мл розчину лантану(III) хлориду Р, поміщають відповідно 2.5 мл, 3.0 мл, 4.0 мл і 5.0 мл еталонного розчину магнію (100 ppm Mg) Р1 і доводять об'єм розчину водою Р до 100.0 мл.

Вимірюють поглинання одержаних розчинів за довжини хвилі 285.2 нм, використовуючи як джерело випромінювання лампу із магнієвим порожнистим катодом і повітряно-ацетиленове полум'я.

**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 7.0 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції спалюванням до постійної маси при температурі від 1050 °С до 1100 °С.

**Мікробіологічна чистота.** Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^2$

(аеробних бактерій і грибів сумарно) у грамі, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для місцевого застосування.

Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (2.6.12): не більше  $10^3$  аеробних бактерій і не більше  $10^2$  грибів у грамі, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для орального застосування.

## МАРКУВАННЯ

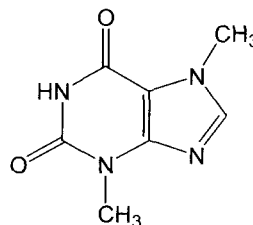
Якщо необхідно, зазначають:

— субстанція придатна для виробництва лікарських засобів для орального або місцевого застосування.

## ТЕОБРОМІН

### Theobrominum

#### THEOBROMINE



$C_7H_8N_4O_2$   
[83-67-0]

М.м. 180.2

Теобромін містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 3,7-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді Р і етанолі Р, мало розчинний в розчині аміаку Р.

(Розчиняється в розведених розчинах лужних металів та у мінеральних кислотах.)

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: В, С.

А. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ теоброміну.

**В.** Близько 20 мг субстанції розчиняють у 2 мл розчину аміаку розведеного *P1*, злегка нагріваючи, і охолоджують. До одержаного розчину додають 2 мл розчину срібла нітрату *P2*; розчин має залишатися прозорим. Розчин кип'ять протягом декількох хвилин; утворюється білий кристалічний осад.

**С.** Субстанція дає реакцію на ксантини (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність.** До 0.4 г субстанції додають 20 мл киплячої води *P*, кип'ять протягом 1 хв, охолоджують і фільтрують. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину бромтимолового синього *P1*; має з'явитися жовте або жовтувато-зелене забарвлення. Блакитне забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 *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.** До 0.2 г тонко здрібненої субстанції додають 10 мл суміші метанол *P* - хлороформ *P* (4:6), нагрівають зі зворотнім холодильником на водяній бані протягом 15 хв, іноді струшуючи. Одержаний розчин охолоджують і фільтрують.

**Розчин порівняння.** 5 мг *ФСЗ* теоброміну розчиняють у суміші метанол *P* - хлороформ *P* (4:6) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю до 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку концентрований *P* - ацетон *P* - хлороформ *P* - бутанол *P* (10:30:30:40). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**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 використаним 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 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 125 мл киплячої води *P*, охолоджують до температури від 50 °С до 60 °С, дода-

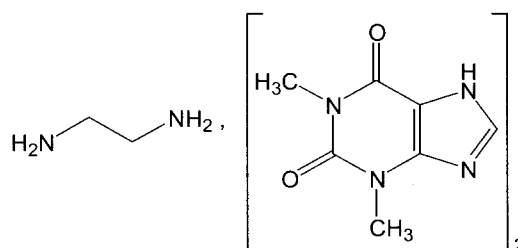
ють 25 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату і титрують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 1 мл розчину фенолфта-лейну *P*.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 18.02 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

## ТЕОФІЛІН-ЕТИЛЕНДІАМІН

### Theophyllinum et ethylenediaminum

#### THEOPHYLLINE-ETHYLENEDIAMINE



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$   
[317-34-0]

**М.м. 420.4**

Теофілін—етилендіамін містить не менше 84.0 % і не більше 87.4 % теофіліну ( $C_7H_8N_4O_2$ ; *М.м.* 180.2) та не менше 13.5 % і не більше 15.0 % етилендіаміну ( $C_2H_8N_2$ ; *М.м.* 60.1), у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або злегка жовтавого кольору, іноді гранули.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P* (розчин каламутні через поглинання вуглецю діоксиду), практично не розчинний в етанолі *P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* **В, С, Е.**

*Друга ідентифікація:* **А, С, D, Е, F.**

1.0 г субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, краплями при перемішуванні додають 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* і фільтрують. Одержаний осад використовують у випробуваннях А, В, D і F, фільтрат використовують у випробуванні С.

**А.** Одержаний осад промивають водою *P* і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Температура плавлен-

ня (2.2.14) одержаного залишку має бути від 270 °С до 274 °С.

**В.** Одержаний осад промивають водою *P* і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) одержаного залишку має відповідати спектру ФСЗ теофіліну.

**С.** До одержаного фільтрату додають 0.2 мл бензоїлхлориду *P*, підлужують розчином натрію гідроксиду розведеним *P* та енергійно струшують. Одержаний розчин фільтрують, осад промивають 10 мл води *P*, розчиняють у 5 мл гарячого 96 % спирту *P* і додають 5 мл води *P*. Одержаний осад промивають і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 248 °С до 252 °С.

**Д.** До близько 10 мг одержаного осаду додають 1.0 мл розчину 360 г/л калію гідроксиду *P*, нагрівають у водяній бані при температурі 90 °С протягом 3 хв і додають 1.0 мл розчину кислоти сульфанілової діазотованого *P*; повільно з'являється червоне забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

**Е.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**Ф.** Одержаний осад дає реакцію на ксантини (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину** (2.2.1). 0.5 г субстанції при обережному нагріванні розчиняють у 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*. Одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон ІІ.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод ІІ). Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон GY<sub>6</sub>.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель із флуоресцентним індикатором з оптимальною інтенсивністю поглинання за довжини хвилі 254 нм.

**Випробовуваний розчин.** 0.2 г субстанції розчиняють у 2 мл води *P* і нагрівають. Одержаний розчин доводять метанолом *P* до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння.** 0.5 мл випробовуваного розчину доводять метанолом *P* до об'єму 100 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 сумішню розчинників розчин аміаку концентрований *P* - ацетон *P* - хлороформ *P* - бутанол *P* (10:30:30:40). 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 будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**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 1.5 %. 2.00 г субстанції розчиняють у 20 мл піридину безводного *P*. Визначення проводять напівмікрометодом.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Етилендіамін.** 0.250 г субстанції розчиняють у 30 мл води *P*, додають 0.1 мл розчину бромкрезолового зеленого *P* і титрують 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої до зеленого забарвлення.

1 мл 0.1 *M* розчину кислоти хлористоводневої відповідає 3.005 мг C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>.

**Теофілін.** 0.200 г субстанції нагрівають до постійної маси при температурі 135 °С. Одержаний залишок розчиняють при нагріванні у 100 мл води *P* і охолоджують. До одержаного розчину додають 20 мл 0.1 *M* розчину срібла нітрату, струшують і титрують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 1 мл розчину бромтимолового синього *P1*.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 18.02 мг C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

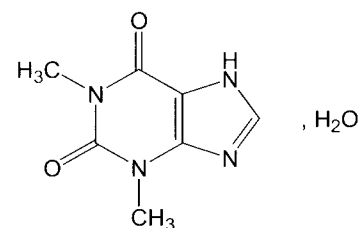
#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## ТЕОФІЛІН МОНОГІДРАТ

### Theophyllinum monohydricum

#### THEOPHYLLINE MONOHYDRATE



C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O  
[5967-84-0]

М.м. 198.2

1,3-Диметил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон моногідрат.

*Вміст*: не менше 99.0 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, помірно розчинний в етанолі *P*.

(Розчиняється у розчинах гідроксидів лужних металів, у розчині аміаку *P* та у мінеральних кислотах.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація*: **В, D.**

*Друга ідентифікація*: **А, С, D, E.**

**А.** Температура плавлення (2.2.14). Від 270 °С до 274 °С. Субстанцію попередньо сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка*: субстанцію сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

*Відповідність*: еталонному спектру ДФУ теофіліну.

**С.** 10 мг субстанції нагрівають із 1.0 мл розчину 360 г/л калію гідроксиду *P* у водяній бані при температурі 90 °С протягом 3 хв і додають 1.0 мл розчину сульфанілової кислоти діазотованого *P*; повільно з'являється червоне забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

**D.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води, зазначеним у розділі «Випробування на чистоту».

**E.** Субстанція дає реакцію на ксантини (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 0.5 г субстанції розчиняють при нагріванні у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, охолоджують і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 75 мл.

**Прозорість розчину** (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

**Кислотність.** До 50 мл розчину S додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P*; з'являється червоне забар-

влення. Жовте забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 1.0 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 40.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 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.

*Розчин порівняння (b).* 10 мг теоброміну *P* розчиняють у рухомій фазі, додають 5 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50 мл.

*Колонка*:

— *розмір*: 0.25 м × 4 мм,

— *нерухома фаза*: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (7 мкм).

*Рухома фаза*: ацетонітрил для хроматографії *P* — розчин 1.36 г/л натрію ацетату *P*, що містить 5.0 мл /л кислоти оцтової льодяної *P* (7:93).

*Швидкість рухомої фази*: 2.0 мл/хв.

*Детектування*: спектрофотометрично за довжини хвилі 272 нм.

*Об'єм проби, що вводиться*: 20 мкл.

*Час хроматографування*: у 3.5 рази більше часу утримування теофіліну.

*Відносні часи утримування* до теофіліну (час утримування теофіліну близько 6 хв): домішки С — близько 0.3; домішки В — близько 0.4, домішки D — близько 0.5; домішки А — близько 2.5.

*Придатність хроматографічної системи*: розчин порівняння (b):

— *коефіцієнт розділення*: не менше 2.0 для піків теоброміну та теофіліну.

*Нормування*:

— *домішки А, В, С, D*: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),

— *будь-яка інша домішка*: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.1 %),

— *сума домішок*: сума площ усіх піків не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %),

— *не враховують*: домішки, площа піків яких менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**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) *P*.

**Вода** (2.5.12). Від 8.0 % до 9.5 %. Визначення проводять із 0.20 г субстанції.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.160 г субстанції розчиняють у 100 мл *води P*, додають 20 мл 0.1 М розчину срібла нітрату *P*, струшують і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 1 мл розчину бромтимолового синього *PI*.

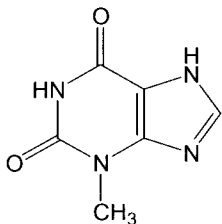
1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 18.02 мг  $C_7H_8N_4O_2$ .

#### ДОМІШКИ

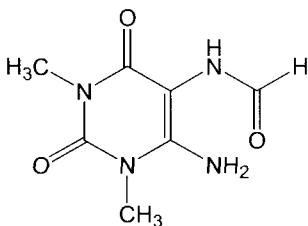
Специфіковані домішки: **A, B, C, D.**

Інші домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією Субстанції для фармацевтичного застосування. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): **E, F.**

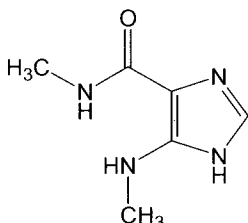
**A.** кофеїн,



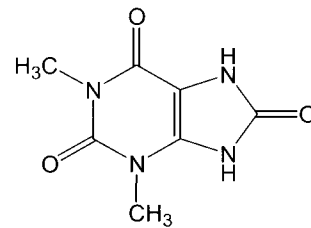
**B.** 3-метил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон,



**C.** *N*-(6-аміно-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)формаїд,



**D.** *N*-метил-5-(метиламіно)-1*H*-імідазол-4 карбоксамід,



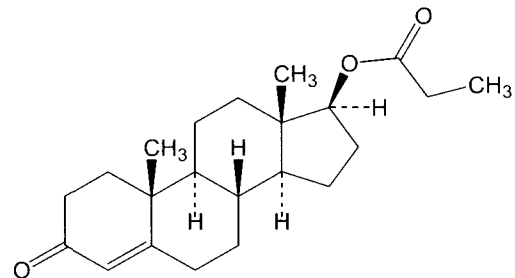
**E.** 1,3-диметил-7,9-дигідро-1*H*-пурин-2,6,8(3*H*)-тріон,

**F.** етофілін.

## ТЕСТОСТЕРОНУ ПРОПІОНАТ

### Testosteroni propionas

#### TESTOSTERONE PROPIONATE



$C_{22}H_{32}O_3$   
[57-85-2]

М.м. 344.5

3-Оксоандрост-4-ен-17β-іл пропаноат.

*Вміст:* не менше 97.0 % і не більше 103.0 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді P*, легко розчинний у *ацетоні P* і 96 % *спирті P*, розчинний у жирних оліях.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Відповідність:* еталонному спектру ДФУ тестостерону пропіонату.



**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +84° до +90°, у перерахунку на суху речовину.

0.250 г субстанції розчиняють в *етанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції розчиняють у *метанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 2 мг субстанції та 2 мг **ФСЗ тестостерону ацетату** розчиняють у *метанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять *метанолом Р* до об'єму 100.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм,

— *нерухома фаза:* силікагель октадецилсилільний для хроматографії *Р* (5 мкм).

*Рухома фаза:* вода *Р* - *метанол Р* (20:80).

*Швидкість рухомої фази:* 1.5 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* у 2 рази більше часу утримування тестостерону пропіонату.

*Відносні часи утримування:* до тестостерону пропіонату (час утримування тестостерону пропіонату близько 9 хв): домішки **С** — близько 0.5; домішки **А** — близько 0.7; домішки **Д** — близько 0.8; домішки **В** — близько 1.4.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (а):

— *коефіцієнт розділення:* не менше 4.0 для піків тестостерону пропіонату та домішки **А**.

*Нормування:*

— *будь-яка домішка:* площа піка не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.5 %),

— *сума домішок:* сума площ піків усіх домішок не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1.0 %),

— *не враховують:* піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.05 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

25.0 мг субстанції розчиняють в *етанолі Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 250.0 мл.

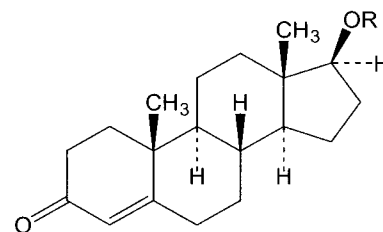
10.0 мл одержаного розчину доводять *етанолом Р* до об'єму 100.0 мл. Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 240 нм.

Вміст  $C_{22}H_{32}O_3$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 490.

**ДОМІШКИ**

*Специфіковані домішки:* **А, В, С, Д.**

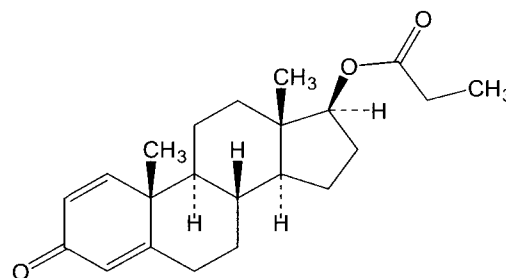
*Інші домішки, що виявляються:* **Е.**



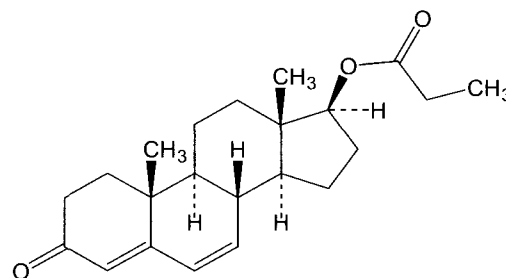
**А.** R = CO-CH<sub>3</sub>: 3-оксоандрост-4-єн-17β-іл ацетат (тестостерону ацетат),

**В.** R = CO-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 3-оксоандрост-4-єн-17β-іл 2-метилпропаноат (тестостерону ізобутират),

**С.** R = H: тестостерон,



**Д.** 3-оксоандроста-1,4-дієн-17β-іл пропаноат,

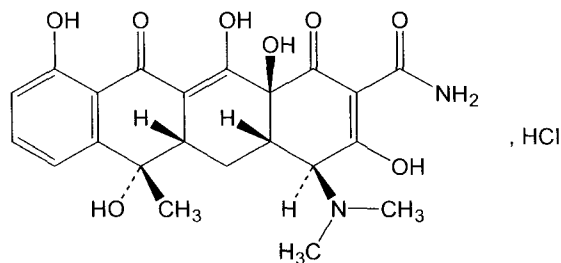


**Е.** 3-оксоандроста-4,6-дієн-17β-іл пропаноат.

## ТЕТРАЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Tetracyclini hydrochloridum

## TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$   
[64-75-5]

М.м. 480.9

(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(Диметиламіно)-3,6,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідротетрацен-2-карбоксаміду гідрохлорид.

Субстанція продукується певними штамми *Streptomyces aerofaciens* або одержується будь-якими іншими способами.

Вміст: не менше 95.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок жовтого кольору.

**Розчинність.** Розчинний у воді Р, мало розчинний у 96 % спирті Р, практично не розчинний в ацетоні Р.

(Розчиняється в розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів. Розчини субстанції у воді Р каламутніють через утворення осаду тетрацикліну.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 5 мг субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду, 5 мг демеклоцикліну гідрохлориду Р і 5 мг окситетрацикліну гідрохлориду Р розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Пластика:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю октадецилсилільного  $F_{254}$  Р.

*Рухома фаза:* ацетонітрил Р - метанол Р - розчин 63 г/л кислоти щавлевої Р, рН якого попередньо доводять до 2 розчином аміаку концентрованим Р, (20:20:60).

*Об'єм проби, що наноситься:* 1 мкл (0.5 мкг) випробовуваного розчину, 1 мкл (0.5 мкг) розчину порівняння (а) і 1 мкл (0.5 мкг тетрацикліну гідрохлориду, 0.5 мкг демеклоцикліну гідрохлориду і 0.5 мкл окситетрацикліну гідрохлориду) розчину порівняння (б).

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 3/4 довжини пластинки.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Придатність хроматографічної системи:* на хроматограмі розчину порівняння (б) мають виявлятися три чітко розділені плями.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

**В.** До близько 2 мг субстанції додають 5 мл кислоти сірчаної Р; з'являється фіолетово-червоне забарвлення, що переходить у жовте при додаванні 2.5 мл води Р.

**С.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**рН** (2.2.3). Від 1.8 до 2.8.

0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від  $-240^\circ$  до  $-255^\circ$ , у перерахунку на суху речовину.

0.250 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

*Випробовуваний розчин.* 25.0 мг субстанції розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 25.0 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 15.0 мг ФСЗ 4-епітетрацикліну гідрохлориду розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 10.0 мг ФСЗ ангідротетрацикліну гідрохлориду розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (d).* 10.0 мг ФСЗ 4-епіангідротетрацикліну гідрохлориду розчиняють в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої Р і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (e).* Змішують 1.0 мл розчину порівняння (a), 2.0 мл розчину порівняння (b), 5.0 мл розчину порівняння (d) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 25.0 мл.

*Розчин порівняння (f).* Змішують 20.0 мл розчину порівняння (b), 10.0 мл розчину порівняння (c), 5.0 мл розчину порівняння (d) і доводять об'єм розчину 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до 200.0 мл.

*Розчин порівняння (g).* 1.0 мл розчину порівняння (c) доводять 0.01 М розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 50.0 мл.

*Колонка:*

- *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм,
- *нерухома фаза:* сополімер стирол-дивінілбензолу Р (8 мкм),
- *температура:* 60 °С.

*Рухома фаза:* 80.0 г 2-метил-2-пропанолу Р переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл за допомогою 200 мл води Р, додають 100 мл розчину 35 г/л дикалію гідрофосфату Р, рН якого попередньо доводять до 9.0 кислотою фосфорною розведеною Р, 200 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідросульфату Р, рН якого попередньо доводять до 9.0 розчином натрію гідроксиду розведеним Р і 10 мл розчину 40 г/л натрію едетату Р, рН якого попередньо доводять до 9.0 розчином натрію гідроксиду розведеним Р. Одержаний розчин доводять водою Р до об'єму 1000.0 мл.

*Швидкість рухокої фази:* 1.0 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 20 мкл, вводять випробовуваний розчин і розчини порівняння (e), (f), (g).

*Придатність хроматографічної системи:*

- *коефіцієнт розділення:* не менше 2.5 для піків домішки А (1<sup>ий</sup> пік) і тетрацикліну (2<sup>ий</sup> пік), не менше 8.0 для піків тетрацикліну та домішки D (3<sup>ий</sup> пік) на хроматограмі розчину порівняння (e); якщо необхідно, коригують вміст 2-метил-2-пропанолу в рухомій фазі;
- *відношення сигнал/шум:* не менше 3 для основного піка на хроматограмі розчину порівняння (g);
- *коефіцієнт симетрії:* не більше 1.25 для піка тетрацикліну на хроматограмі розчину порівняння (e).

*Нормування:*

- *домішка А:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (f) (3.0 %);
- *домішка В* (елююється на «хвості» основного піка): площа піка не має перевищувати половину площі

піка домішки А на хроматограмі розчину порівняння (f) (1.5 %);

- *домішка С:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.5 %);
- *домішки D:* площа піка не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (f) (0.5 %).

**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.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 2.0 %. 1.000 г субстанції сушать над фосфору(V)оксидом Р при температурі 60 °С і тиску, що не перевищує 670 Па, протягом 3 год.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.5 %. 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 подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

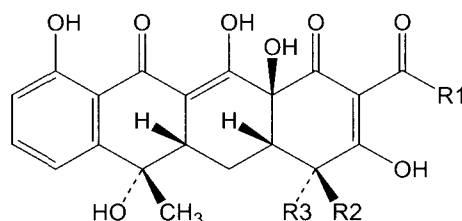
*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин і розчин порівняння (a).

Вміст C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub> обчислюють у відсотках.

## ЗБЕРІГАННЯ

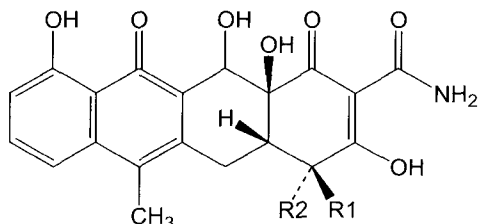
У захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному контейнері з контролем першого розкриття.

## ДОМІШКИ



**A.** R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: (4R,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(диметиламіно)-3,6,10,12,12а-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідротетрацен-2-карбоксамід (4-епітетрациклін),

**В.** R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R3 = H : (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-2-ацетил-4-(диметиламіно)-3,6,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-4a,5a,6,12a-тетрагідротетрацен-1,11(4H,5H)-діон (2-ацетил-2-декарбамоїлтетрациклін),



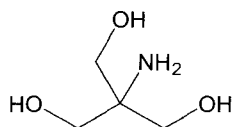
**С.** R1 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2 = H : (4S,4aS,12aS)-4-(диметиламіно)-3,10,11,12a-тетрагідрокси-6-метил-1,12-діоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагідротетрацен-2-карбоксамід (ангідротетрациклін),

**Д.** R1 = H, R2 = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : (4R,4aS,12aS)-4-(диметиламіно)-3,10,11,12a-тетрагідрокси-6-метил-1,12-діоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагідротетрацен-2-карбоксамід (4-епіангідротетрациклін).

## ТРОМЕТАМОЛ

### Trometamolum

#### ТРОМЕТАМОЛ



C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
[77-86-1]

М.м. 121.1

Трометамол містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % амінометилідинтри(метанолу), у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р, помірно розчинний у 96 % спирті Р, дуже мало розчинний в етилацетаті Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: В, С.

Друга ідентифікація: А, В, Д.

**А.** Розчин S, приготований, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», має сильнолужну реакцію (2.2.4).

**В.** Температура плавлення (2.2.14). Від 168 °С до 174 °С.

**С.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ трометамолу.

**Д.** 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 і забарвленням.

#### 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 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 10.0 до 11.5. Вимірюють pH свіжоприготованого розчину S.

**Супровідні домішки.** Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G P. Перед нанесенням розчинів пластинку промивають метанолом Р.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.20 г субстанції розчиняють при нагріванні в 1 мл води Р і доводять об'єм розчину метанолом Р до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом Р до об'єму 10 мл.

**Розчин порівняння (a).** 20 мг ФСЗ трометамолу розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять метанолом Р до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину (a), 10 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину (b), 10 мкл (20 мкг) розчину порівняння (a), 10 мкл (2 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників розчин аміаку розведений Р1 – 2-пропанол Р (10:90). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі від 100 °С до 105 °С і обприскують розчином 5 г/л калію перманганату Р у розчині 10 г/л натрію карбонату Р, витримують протягом близько 10 хв і переглядають при денному світлі.

На хроматограмі випробовуваного розчину (а) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %).

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.01 % (100 ppm). До 10 мл розчину S додають 2.5 мл *кислоти азотної розведеної Р* і доводять об'єм розчину *водою Р* до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на хлориди.

**Важкі метали** (2.4.8, метод А). Не більше 0.001 % (10 ppm). 2.0 г субстанції розчиняють у 10 мл *води Р*, нейтралізують *кислотою хлористоводневою Р1* 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 Рb) Р*.

**Залізо** (2.4.9). Не більше 0.001 % (10 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на залізо.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

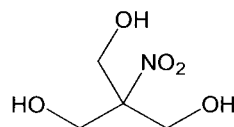
**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). Менше 0.03 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 20 мл *води Р* і титрують 0.1 М розчином *кислоти хлористоводневої* до переходу забарвлення від жовтого до червоного, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину *метилового червоного Р*.

1 мл 0.1 М розчину *кислоти хлористоводневої* відповідає 12.11 мг  $C_4H_{11}NO_3$ .

#### ДОМІШКИ



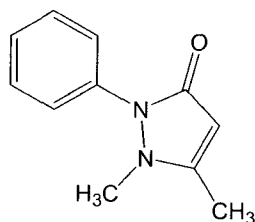
А. нітрометилідинтри(метанол).

# Ф

## ФЕНАЗОН

### Phenazonum

#### PHENAZONE



$C_{11}H_{12}N_2O$   
[60-80-0]

М.м. 188.2

Феназон містить не менше 99.0 % і не більше 100.5 % 1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, 96 % спирті *P* і метиленхлориді *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 109 °C до 113 °C.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках із калію бромідом *P*, має відповідати спектру ФСЗ феназону.

**C.** До 1 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», додають 4 мл води *P* і 0.25 мл кислоти сірчаної розведеної *P*. Додають 1 мл розчину натрію нітриту *P*; з'являється зелене забарвлення.

**D.** До 1 мл розчину *S*, приготованого, як зазначено в розділі «Випробування на чистоту», додають 4 мл води *P* і 0.5 мл розчину заліза(III) хлориду *P2*; з'являється

червоне забарвлення, що зникає при додаванні кислоти сірчаної розведеної *P*.

#### 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.

**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. До одержаного розчину додають 0.25 мл розчину метилового червоного *P* і 0.4 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; з'являється червоне або жовтаво-червоне забарвлення.

**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.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). 1.5 г субстанції розчиняють у воді дистильованій *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 15 мл. Одержаний розчин має витримувати випробування на сульфати.

**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 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі при температурі 60 °C протягом 6 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 20 мл води *P*. До одержаного розчину додають 2 г натрію ацетату *P* і 25.0 мл 0.05 *M* розчину йоду та відстоюють протягом 30 хв у за-

хищеному від світла місці. До одержаного розчину додають 25 мл метиленхлориду *P*, струшують до розчинення осаду та титрують 0.1 *M* розчином натрію тіосульфату, використовуючи наприкінці титрування як індикатор 1 мл розчину крохмалю *P*.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.05 *M* розчину йоду відповідає 9.41 мг  $C_{11}H_{12}N_2O$ .

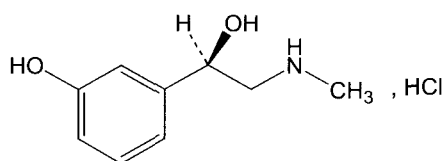
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## ФЕНІЛЕФРИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Phenylephrini hydrochloridum

#### PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE



$C_9H_{14}ClNO_2$   
[61-76-7]

М.м. 203.7

(1*R*)-1-(3-Гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид.

*Вміст*: не менше 98.5 % і не більше 101.0 % , у перерахунку на суху речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P* і 96 % спирті *P*. (Плавиться при температурі близько 143 °С.)

### 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.** Температура плавлення (2.2.14). Від 171 °С до 176 °С. 0.3 г субстанції розчиняють у 3 мл води *P*, додають 1 мл

розчину аміаку розведеного *P1* та ініціюють кристалізацію потиранням скляною паличкою стінки пробірки. Одержані кристали промивають льодяною водою *P* і сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**С.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка*: субстанцію досліджують у дисках.

*Відповідність*: спектру ФСЗ фенілефрину гідрохлориду.

**Д.** Близько 10 мг субстанції розчиняють в 1 мл води *P*, додають 0.05 мл розчину 125 г/л міді сульфату *P* і 1 мл розчину 200 г/л натрію гідроксиду *P*; з'являється фіолетове забарвлення. До одержаного розчину додають 1 мл ефіру *P* і струшують; ефірний шар має залишатися безбарвним.

**Е.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.00 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 10 мл розчину S додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P* і 0.2 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; з'являється жовте забарвлення. Червоне забарвлення має з'явитися при додаванні не більше 0.4 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від  $-43^\circ$  до  $-47^\circ$ , у перерахунку на суху речовину. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Суміш розчинників.* рухома фаза В - рухома фаза А (20:80).

*Буферний розчин рН 2.8.* 3.25 г натрію октансульфонату *P* розчиняють у 1000 мл води *P* при перемішуванні протягом 30 хв і доводять рН кислотою фосфорною розведеною *P* до 2.8.

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до 50.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 5.0 мл випробовуваного розчину розчиняють у 100.0 мл суміші розчинників. 2.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю розчинників до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). Вміст віали ФСЗ фенілефрину гідрохлориду для ідентифікації піків (що містить домішки С і Е) розчиняють у 2.0 мл суміші розчинників.

Колонка:

- розмір: 0.055 м × 4.0 мм;
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний ендкепований для хроматографії Р (3 мкм);
- температура: 45 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: ацетонітрил РІ - буферний розчин рН 2.8 (10:90);
- рухома фаза В: буферний розчин рН 2.8 - ацетонітрил РІ (10:90).

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 3	93	7
3 - 13	93 → 70	7 → 30
13 - 14	70 → 93	30 → 7

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 215 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл.

Відносні часи утримування до фенілефрину (час утримування фенілефрину близько 2.8 хв): домішки С — близько 1.3; домішки Е — близько 3.6.

Придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнт симетрії: не більше 1.9 для основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину;
- відношення  $H_p$  до  $H_v$  становить не менше 5, де  $H_p$  - висота піка домішки С над базовою лінією,  $H_v$  - висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми розчину порівняння (b) між даним піком і піком фенілефрину.

Нормування:

- поправкові коефіцієнти: для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки С — 0.5; для домішки Е — 0.5;
- домішки С і Е: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.1 %);
- неспецифіковані домішки: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.10 %);
- сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);
- не враховують: домішки, площа піків яких менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %);

Сульфати (2.4.13). Не більше 0.05 % (500 ppm). Визначення проводять, використовуючи розчин S.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 1.0 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

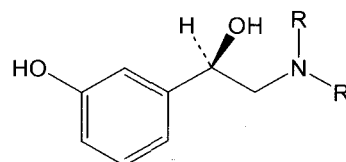
0.150 г субстанції розчиняють у суміші 0.5 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої та 80 мл 96 % спирту Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду етанольним потенціометрично (2.2.20). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду етанольного відповідає 20.37 мг  $C_9H_{14}ClNO_2$ .

### ДОМІШКИ

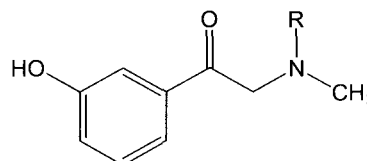
Специфіковані домішки: С, Е.

Інші домішки, що виявляються: (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуваннями монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших / неспецифікованих домішок і / або загальною монографією Субстанції для фармацевтичного застосування. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): А, D.



А. R = R' = H : (1R)-2-аміно-1-(3-гідроксифеніл)етанол (норфенілефрин),

D. R =  $CH_2-C_6H_5$ , R' =  $CH_3$  : (1R)-2-(бензилметиламіно)-1-(3-гідроксифеніл)етанол (бензилфенілефрин),



С. R = H : 1-(3-гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанон (фенілефрон),

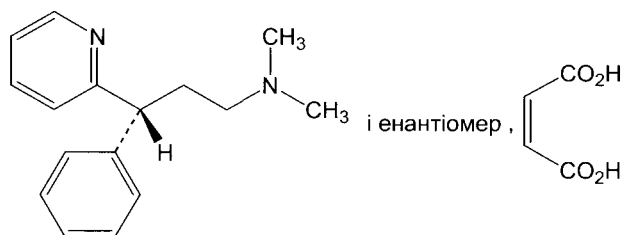
Е. R =  $CH_2-C_6H_5$  : 2-(бензилметиламіно)-1-(3-гідроксифеніл)етанон (бензилфенілефрон).



## ФЕНІРАМІНУ МАЛЕАТ

## Pheniramine maleas

## PHENIRAMINE MALEATE



$C_{20}H_{24}N_2O_4$   
[132-20-7]

М.м. 356.4

Феніраміну малеат містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 % (3*RS*)-*N,N*-диметил-3-феніл-3-(піридин-2-іл)пропан-1-амін (*Z*)-бутендіоату, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*, метанолі *P* і метиленхлориді *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **C, D.**

Друга ідентифікація: **A, B, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 106 °С до 109 °С.

**B.** 40.0 мг субстанції розчиняють у 0.1 *M* розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 *M* розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 50.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 320 нм повинен мати плече за довжини хвилі 261 нм і максимум за довжини хвилі 265 нм. Питомий показник поглинання у максимумі має бути від 200 до 220.

**C.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ феніраміну малеату.

**D.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю  $F_{254}$  *P*.

Випробовуваний розчин. 0.10 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5.0 мл.

Розчин порівняння (а). 65 мг кислоти малеїнової *P* розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння (b). 0.10 г ФСЗ феніраміну малеату розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5.0 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (32.5 мкг) розчину порівняння (а), 5 мкл (100 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода *P* - кислота мурашина безводна *P* - метанол *P* - діізопропіловий ефір *P* (3:7:20:70). Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві чітко розділені плями. Верхня пляма має виявлятися на рівні плями на хроматограмі розчину порівняння (а) і відповідати їй за розміром. Нижня пляма має виявлятися на рівні плями на хроматограмі розчину порівняння (b) і відповідати їй за розміром.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Розчин S.** 2.0 г субстанції розчиняють у воді *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).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 5.5. 0.20 г субстанції розчиняють у 20.0 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P*.

**Оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-0.10^\circ$  до  $+0.10^\circ$ . Визначення проводять, використовуючи розчин S.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 20.0 мг субстанції розчиняють у суміші ацетонітрил *P* - рухома фаза А (1:9) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю до 20.0 мл.

Розчин порівняння (а). 10.0 мг 2-бензилпіридину *P* (домішка А) розчиняють у 10.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину сумішшю ацетонітрил *P* - рухома фаза А (1:9) до 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 2.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішшю ацетонітрил *P* - рухома фаза А (1:9) до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять сумішшю ацетонітрил *P* - рухома фаза А (1:9) до об'єму 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка із нержавіючої сталі розміром 0.30 м × 3.9 мм, заповнена *силікагелем диметилоктадецилсильним для хроматографії Р* із розміром частинок 10 мкм;
- рухома фаза А: розчин 5.056 г/л *натрію гептансульфонату Р*, рН якого доводять *кислотою фосфорною Р* до 2.5;
- рухома фаза В: *ацетонітрил Р*;
- швидкість рухомої фази 1 мл/хв;
- використовують таку програму градієнта:

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)	Примітки
0	90	10	встановлення рівноваги
0 - 35	90 → 62	10 → 38	лінійний градієнт
35 - 37	62 → 90	38 → 10	лінійний градієнт

— детектування за довжини хвилі 264 нм.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину, 20 мкл розчину порівняння (а), 20 мкл розчину порівняння (б).

Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння (а) виявляються три основні піки (кислота малеїнова, домішка А та фенірамін, за порядком виходу); коефіцієнт розділення для піків домішки А та феніраміну становить не менше 8.

На хроматограмі випробовуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного піка та піка кислоти малеїнової, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.2 %); сума площ усіх піків, крім основного піка та піка кислоти малеїнової, не має перевищувати 5 площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (1 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б).

**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 *еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb) Р*.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у *вакуумі* при температурі 60 °С протягом 3 год.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.260 г субстанції розчиняють у 50 мл *кислоти оцтової безводної Р* і титрують *0.1 М розчином кислоти хлорної* потенціометрично (2.2.20).

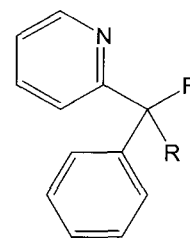
1 мл *0.1 М розчину кислоти хлорної* відповідає 17.82 мг  $C_{20}H_{24}N_2O_4$ .

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

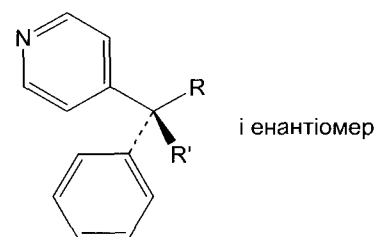
## ДОМІШКИ

*Специфіковні домішки: А, В, С, D.*



A. R = H : 2-бензилпіридин,

D. R =  $CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$  : *N,N,N',N'*-тетраметил-3-феніл-3-(піридин-2-іл)пентан-1,5-діамін,



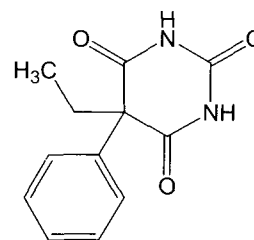
B. R = R' = H : 4-бензилпіридин,

C. R =  $CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ , R' = H : (3*RS*)-*N,N*-диметил-3-феніл-3-(піридин-4-іл)пропан-1-амін.

## ФЕНОБАРБІТАЛ

### Phenobarbitalum

#### *PHENOBARBITAL*



$C_{12}H_{12}N_2O_3$   
[50-06-6]

М.м. 232.2

Фенобарбітал містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % 5-етил-5-фенілпіримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P*.

(Утворює водорозчинні сполуки з гідроксидами та карбонатами лужних металів і з розчином аміаку.)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, В.

*Друга ідентифікація:* А, С, D.

**А.** Визначають температуру плавлення (2.2.14) випробовуваної субстанції. Змішують рівні частини субстанції та ФСЗ фенобарбіталу і визначають температуру плавлення одержаної суміші. Різниця між значеннями температур плавлення (що становлять близько 176 °С) не має перевищувати 2 °С.

**В.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ фенобарбіталу.

**С.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель GF<sub>254</sub> *P*.

*Випробовуваний розчин.* 0.1 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

*Розчин порівняння.* 0.1 г ФСЗ фенобарбіталу розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 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 рухомою фазою і хроматографують. Як рухому фазу використовують нижній шар суміші розчин аміаку концентрований *P* - 96 % спирт *P* - хлороформ *P* (5:15:80). Коли фронт розчинників пройде 18 см від лінії старту, пластинку виймають із камери та відразу 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.

**D.** Субстанція дає реакцію на барбітурати (за винятком *N*-заміщених) (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину** (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють у суміші 4 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і 6 мл води *P*. 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>6</sub>.

**Кислотність.** 1.0 г субстанції кип'ятять із 50 мл води *P* протягом 2 хв, охолоджують і фільтрують. До 10 мл одержаного фільтрату додають 0.15 мл розчину метилового червоного *P*; розчин оранжево-жовтий. Блідо-жовте забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.1 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.* 1.0 г субстанції розчиняють у 96 % спирті *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл.

*Розчин порівняння.* 0.5 мл випробовуваного розчину доводять 96 % спиртом *P* до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 20 мкл (200 мкг) випробовуваного розчину та 20 мкл (1 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із рухомою фазою і хроматографують. Як рухому фазу використовують нижній шар суміші розчин аміаку концентрований *P* - 96 % спирт *P* - хлороформ *P* (5:15:80). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери та відразу переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Пластинку обприскують дифенілкарбазон-ртутним реактивом *P*, сушать на повітрі, обприскують свіжо-приготованим розчином калію гідроксиду спиртовим *P*, розведеним 1:5 96 % спиртом, вільним від альдегідів, *P*, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5 хв і відразу переглядають.

При перегляданні в УФ-світлі та після обприскування на хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, має бути не інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.00 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у 5 мл піридину *P*, додають 10 мл розчину срібла нітрату в піридині *P* і титрують 0.1 *M* розчином натрію гідроксиду етанольним до ясно-блакитного забарвлення, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину тимолфталейну *P*.

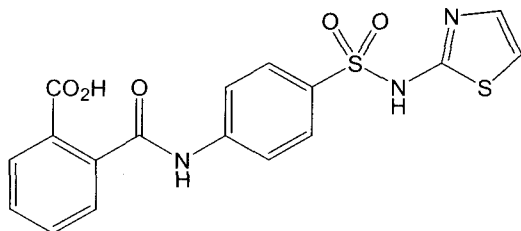
Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0.1 *M* розчину натрію гідроксиду етанольного відповідає 11.61 мг C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

## ФТАЛІЛСУЛФАТІАЗОЛ

## Phthalylsulfathiazolum

## PHTHALYLSULFATHIAZOLE



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$   
[85-73-4]

М.м. 403.4

Фталілсульфатіазол містить не менше 98,5 % і не більше 101,5 % 2-[[4-(тіазол-2-ілсульфамойл)феніл]карбамоїл]бензойної кислоти, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або жовтаво-білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у диметилформаміді *P*, мало розчинний в ацетоні *P* і 96 % спирті *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B, E.**

Друга ідентифікація: **B, C, D, E.**

**A.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ фталілсульфатіазолу.

**B.** До 1 г субстанції додають 8,5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P* і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, додають 17,5 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*, енергійно струшують і фільтрують. Одержаний фільтрат нейтралізують розчином натрію гідроксиду розведеним *P* і фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою *P*, перекристалізують із води *P* і сушать кристали при температурі від 100 °С до 105 °С. Температура плавлення (2.2.14) одержаних кристалів має бути від 200 °С до 203 °С.

**C.** 0,1 г субстанції поміщають у пробірку та додають 3 мл кислоти сірчаної розведеної *P* і 0,5 г цинку порошку *P*. Пара, що утворюється, забарвлює свинцево-ацетатний папір *P* у чорний колір.

**D.** До 0,1 г субстанції додають 0,5 г резорцину *P* і 0,3 мл кислоти сірчаної *P*, нагрівають на водяній бані до утворення гомогенної суміші, охолоджують і додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*. 0,1 мл одержаної коричнювато-червоної суміші доводять до об'єму 25 мл водою *P*; з'являється інтенсивна зелена флуоресценція, що зникає при підкислюванні.

**E.** Близько 10 мг кристалів, одержаних у випробуванні **B**, розчиняють у 200 мл 0,1 *M* розчину кислоти хлористоводневої. 2 мл одержаного розчину дають реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1) із утворенням оранжевого осаду.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину** (2.2.1). 1,0 г субстанції розчиняють в 1 *M* розчині натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 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 ВУ<sub>5</sub>.

**Кислотність.** До 2,0 г субстанції додають 20 мл води *P*, струшують протягом 30 хв і фільтрують. До 10 мл одержаного фільтрату додають 0,1 мл розчину фенолфталеїну *P*. Забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0,2 мл 0,1 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Сульфатіазол та інші первинні ароматичні аміни.** Не більше 2,0 %. 5 мг субстанції розчиняють у попередньо охолодженій до температури 15 °С суміші 3,5 мл води *P*, 6 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P* та 25 мл 96 % спирту *P*. Одержаний розчин відразу поміщають у льодяну баню, додають 1 мл розчину 2,5 г/л натрію нітриту *P*, витримують протягом 3 хв, додають 2,5 мл розчину 40 г/л кислоти сульфамінової *P* і витримують протягом 5 хв. До одержаного розчину додають 1 мл розчину 4 г/л нафтилетилендіаміну дигідрохлориду *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 50 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 550 нм, не має перевищувати оптичну густину еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням суміші 1 мл розчину, що містить у 100 мл 10 мг сульфатіазолу *P* і 0,5 мл кислоти хлористоводневої *P*, та 2,5 мл води *P*, 6 мл кислоти хлористоводневої розведеної *P*, 25 мл 96 % спирту *P*.

**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 2 %. 1,00 г субстанції сушать при температурі 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 40 мл *диметилформаміду Р* і титрують *0.1 М розчином натрію гідроксиду* до блакитного забарвлення, використовуючи як індикатор *0.2 мл розчину тимолфталейну Р*.

Паралельно поводять контрольний дослід.

1 мл *0.1 М розчину натрію гідроксиду* відповідає 20.17 мг  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ .

**ЗБЕРІГАННЯ**

У захищеному від світла місці.

*N*

**ФТАЛАЗОЛ**

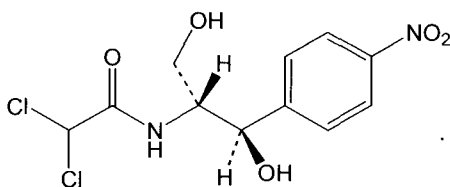
Phthalazolum

## X

## ХЛОРАМФЕНІКОЛ

## Chloramphenicolum

## CHLORAMPHENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$   
[56-75-7]

М.м. 323.1

Хлорамфенікол являє собою 2,2-дихлор-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-2-(4-нітрофеніл)етил]ацетамід, що продукується певними штамми *Streptomyces venezuelae* у підходячому середовищі. Звичайно одержується шляхом синтезу. Субстанція містить не менше 98.0 % і не більше 102.0 %  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Дрібний кристалічний порошок білого, сірувато-білого або жовтаво-білого кольору або дрібні кристали, або голчасті або довгасті пластинки.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96 % спирті *P* і пропіленгліколі *P*.

(Розчин субстанції в етанолі *P* обертає площину поляризації праворуч, в етилацетаті *P* — ліворуч).

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D, E.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 149 °С до 153 °С.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ хлорамфеніколу.

**C.** На хроматограмі випробовуваного розчину (1 мкл), одержаний при випробуванні «Супровідні домішки», має

виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром.

**D.** Близько 10 мг субстанції розчиняють в 1 мл спирту (50 % об/об) *P*, додають 3 мл розчину 10 г/л кальцію хлориду *P* і 50 мг цинку порошку *P* і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. Одержаний гарячий розчин фільтрують, охолоджують, додають 0.1 мл бензоїлхлориду *P* і струшують протягом 1 хв. Потім додають 0.5 мл розчину заліза(III) хлориду *P1* і 2 мл хлороформу *P* і струшують; водний шар має забарвлюватися у колір від світло-фіолетово-червоного до пурпурового.

**E.** 50 мг субстанції поміщають у фарфоровий тигель і додають 0.5 г натрію карбонату безводного *P*, нагрівають на відкритому полум'ї протягом 10 хв і охолоджують. Одержаний залишок змішують із 5 мл кислоти азотної розведеної *P* і фільтрують. До 1 мл одержаного фільтрату додають 1 мл води *P*. Одержаний розчин дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Кислотність або лужність.** До 0.1 г субстанції додають 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, *P* і струшують. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину бромтимолового синього *P1*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.1 мл 0.02 *M* розчину кислоти хлористоводневої *P* або 0.02 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +18.5° до +20.5°. 1.50 г субстанції розчиняють в етанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель  $GF_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин.** 0.10 г субстанції розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (а).** 0.10 г ФСЗ хлорамфеніколу розчиняють в ацетоні *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

**Розчин порівняння (б).** 0.5 мл розчину порівняння (а) доводять ацетоном *P* до об'єму 100 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 1 мкл (10 мкг) і 20 мкл (200 мкг) випробовуваного роз-

чину, 1 мкл (10 мкг) розчину порівняння (а) і 20 мкл (1 мкг) розчину порівняння (b). Пластинку помішають у камеру із сумішшю розчинників *вода Р* - *метанол Р* - *хлороформ Р* (1:10:90). 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 (20 мкл) будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.5 %).

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.01 % (100 ppm). До 1.00 г субстанції додають 20 мл *води Р*, 10 мл *кислоти азотної Р*, струшують протягом 5 хв і фільтрують крізь попередньо промитий фільтрувальний папір; 15 мл одержаного фільтрату мають витримувати випробування (а) на хлориди. Для проведення випробування фільтрувальний папір промивають *водою Р*, порціями по 5 мл, поки у 5 мл одержаного фільтрату при додаванні 0.1 мл *кислоти азотної Р* і 0.1 мл *розчину срібла нітрату Р1* буде відсутня опалесценція.

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять із 2.0 г субстанції.

**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 2.5 мл розчину, що містить в 1 мл 2 мг субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.100 г субстанції розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 500.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 278 нм.

Вміст  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 297.

## ЗБЕРІГАННЯ

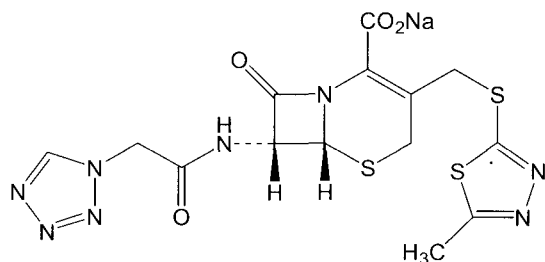
У захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

## Ц

## ЦЕФАЗОЛІН НАТРІЮ

Cefazolinum natricum

## CEFAZOLIN SODIUM



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$   
[27164-46-1]

М.м. 476.5

Натрію (6*R*,7*R*)-3-[[[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)сульфаніл]метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат.

Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.

*Вміст*: не менше 95.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, дуже мало розчинний у 96 % спирті *P*.

(Виявляє поліморфізм (5.9).)

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

*Підготування зразка*: 0.150 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, додають 0.5 мл кислоти оцтової розведеної *P*, перемішують, витримують протягом 10 хв у льодяній бані та фільтрують. Осад на фільтрі промивають 1-2 мл води *P*, розчиняють у суміші вода *P* – ацетон *P* (1:9), випарюють розчинник насухо та сушать при температурі 60 °С протягом 30 хв.

*Відповідність*: спектру ФСЗ цефазоліну.

**В.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій (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 25.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** Розчин S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину.** Оптична густина (2.2.25) розчину S, виміряна за довжини хвилі 430 нм, не має перевищувати 0.15.

**pH (2.2.3).** Від 4.0 до 6.0. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-15^\circ$  до  $-24^\circ$ , у перерахунку на безводну речовину.

1.25 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** 0.100 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять розчином натрію гідрокарбонату *P* до об'єму 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в області від 220 нм до 350 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 272 нм. Питомий показник поглинання в максимумі має бути від 260 до 300, у перерахунку на безводну речовину.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 20 мг субстанції розчиняють у 10 мл розчину 2 г/л натрію гідроксиду *P* і відстоюють протягом 15-30 хв. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 20 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.125 м × 4.0 мм,

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (3 мкм),



## Цефазолін натрію

— температура: 45 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: розчин, що містить 14.54 г/л динатрію гідрофосфату Р і 3.53 г/л калію дигідрофосфату Р,
- рухома фаза В: ацетонітрил для хроматографії Р.

Швидкість рухомої фази: 1.2 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 2	98	2
2 - 4	98 → 85	2 → 15
4 - 10	85 → 60	15 → 40
10 - 11.5	60 → 35	40 → 65
11.5 - 12	35	65
12 - 15	35 → 98	65 → 2
15 - 21	98	2

Об'єм проби, що вводиться: 5 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків цефазоліну та домішки L (див. Рис. 0988.-1).

Нормування:

- будь-яка домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %),
- сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 3.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (3.5 %),
- не враховують: піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %).

*N,N*-Диметиланілін (2.4.26, метод В). Не більше 0.002 % (20 ppm).

Вода (2.5.12). Не більше 6.0 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції.

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

Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

Розчин порівняння (a). 50.0 мг ФСЗ цефазоліну розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 50.0 мл.

Розчин порівняння (b). 5.0 мг ФСЗ цефуроксиму натрію розчиняють у 10.0 мл розчину порівняння (a) і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм).

Рухома фаза:

- ацетонітрил Р - розчин, що містить 2.77 г/л динатрію гідрофосфату Р та 1.86 г/л кислоти лимонної Р (10:90).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

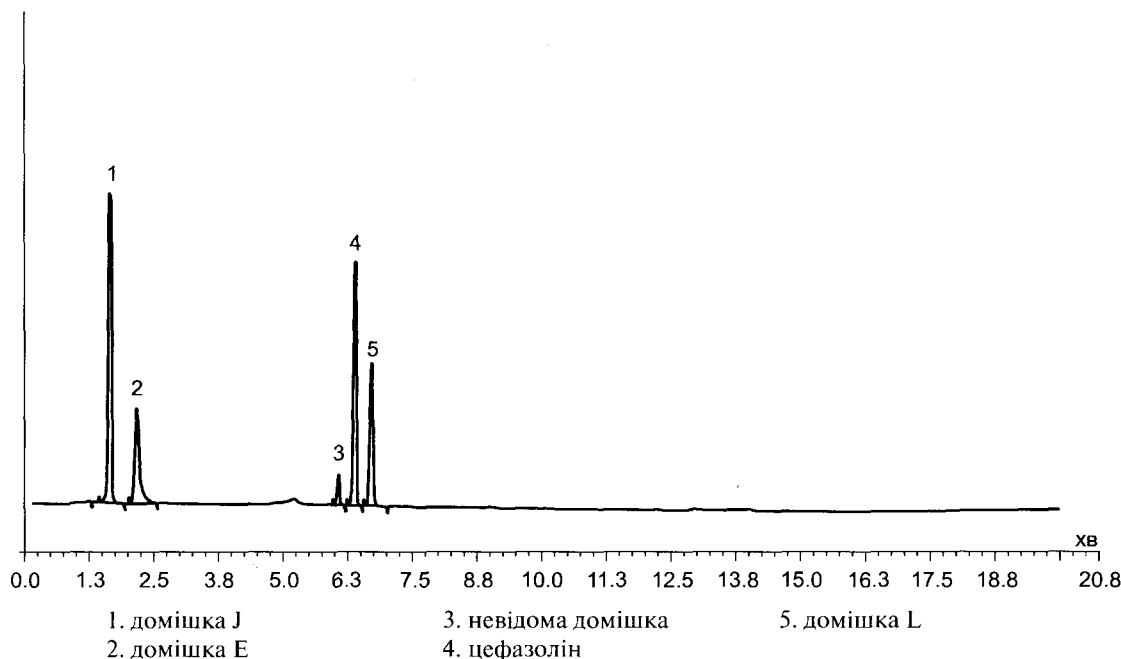


Рисунок 0988.-1. — Хроматограма розчину порівняння (b), одержана при визначенні супровідних домішок у цефазоліні натрію

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

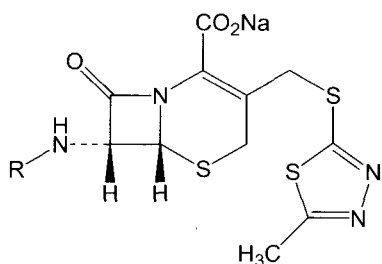
— коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків цефазоліну та цефуроксиму.

Вміст цефазоліну натрію, у відсотках, обчислюють шляхом множення відсоткового вмісту цефазоліну, у відсотках, на 1.048.

**ЗБЕРІГАННЯ**

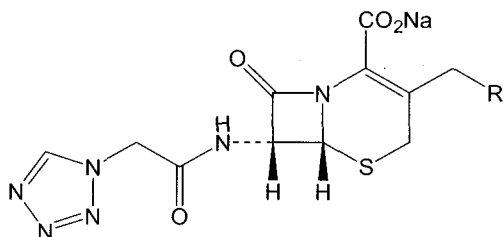
У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

**ДОМІШКИ**



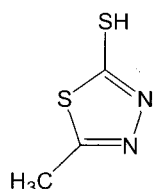
**A.** R = H : (6*R*,7*R*)-7-аміно-3-[[5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл]сульфаніл]метил]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,

**B.** R = CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> : (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-3-[[5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл]сульфаніл]метил]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,

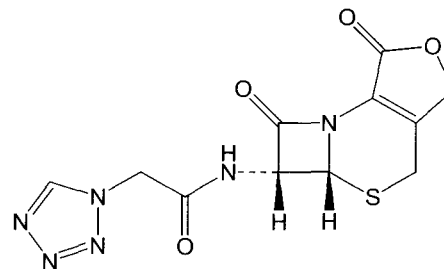


**C.** R = H : (6*R*,7*R*)-3-метил-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,

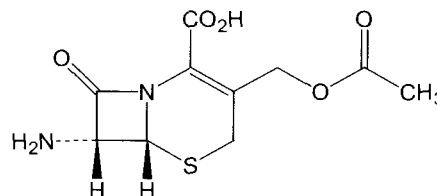
**D.** R = O-CO-CH<sub>3</sub> : (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,



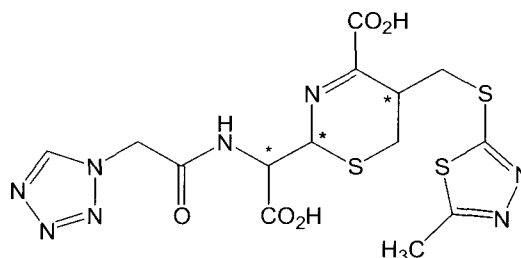
**E.** 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-тіол (ММТД),



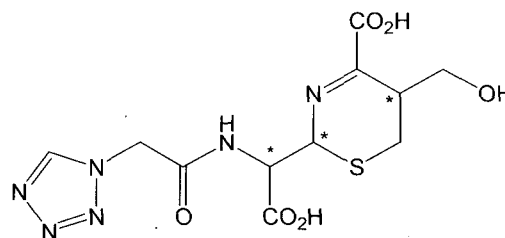
**G.** (5*aR*,6*R*)-6-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5*a*,6-дигідро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-1,7(4*H*)-діон,



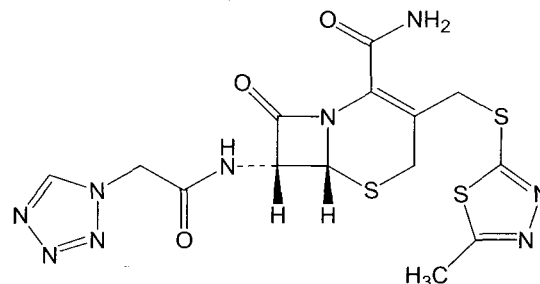
**H.** (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-аміно-8-оксо-5-тіа-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (7-ACA),



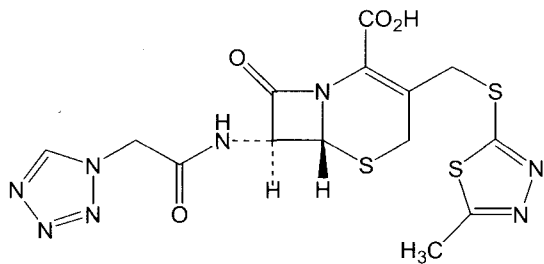
**I.** 2-[карбокси[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]метил]-5[[5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл]сульфаніл]метил]-5,6-дигідро-2*H*-1,3-тіазин-4-карбонова кислота (цефазолінова кислота),



**J.** 2-[карбокси[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]метил]-5-(гідроксиметил)-5,6-дигідро-2*H*-1,3-тіазин-4-карбонова кислота (гідролізована цефазолінова кислота),



**K.** (6*R*,7*R*)-3-[[5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл]сульфаніл]метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окто-2-ен-2-карбоксамід (цефазолінамід),

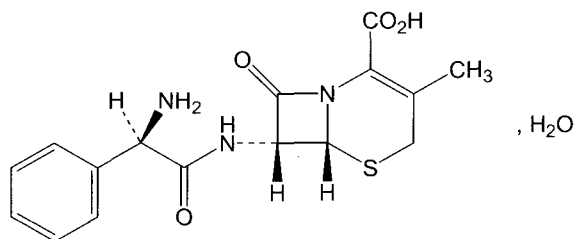


**L.** (6*R*,7*S*)-3-[[5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)сульфаніл]метил]-8-оксо-7-[(1*H*-тетразол-1-ілацетил)аміно]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота.

## ЦЕФАЛЕКСИН МОНОГІДРАТ

Cefalexinum monohydricum

### CEFALEXIN MONOHYDRATE



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$   
[23325-78-2]

М.м. 365.4

(6*R*,7*R*)-7-[[2*R*]-2-Аміно-2-фенілацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота моногідрат.

Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.▲

**Вміст:** не менше 95.0 % і ▼ не більше 102.0 % ▲, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** ▼ Помірно розчинний ▲ у воді *P*, практично не розчинний у 96 % спирті *P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ цефалексину моногідрату.

### 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.

**Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +149° до +158°, у перерахунку на безводну речовину.

0.125 г субстанції розчиняють у фталатному буферному розчині pH 4.4 *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Оптична густина** (2.2.25). 50 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Оптична густина одержаного розчину за довжини хвилі 330 нм не має перевищувати 0.05. 2.0 мл розчину доводять водою *P* до об'єму 50.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину в області від 220 нм до 300 нм повинен мати максимум за довжини хвилі 262 нм. Питомий показник поглинання в максимумі за довжини хвилі 262 нм має бути від 220 до 245, у перерахунку на безводну речовину.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 50.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 50.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10.0 мг *D*-фенілгліцину *P* розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 10.0 мг ФСЗ кислоти 7-амінодезацетоксицефалоспоринової розчиняють у фосфатному буферному розчині pH 7.0 *P5* і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (c).** 1.0 мл розчину порівняння (а) та 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять рухомою фазою А до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** 10 мг диметилформаміду *P* та 10 мг диметилацетаміду *P* розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (e).** 1.0 мл розчину порівняння (c) доводять рухомою фазою А до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (f).** 10 мг ФСЗ цефотаксиму натрію розчиняють у рухомій фазі А та доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 1.0 мл випробовуваного розчину та доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 100 мл.

Колонка:

- розмір: 0.10 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: сферичний силікагель октадецилсилільний, для хроматографії P (5 мкм).

Рухома фаза:

- рухома фаза А: фосфатний буферний розчин рН 5.0 P,
- рухома фаза В: метанол P2,

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30
20 - 23	70 → 98	30 → 2
23 - 30	98	2

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл; вводять випробувуваний розчин і розчини порівняння (с), (d), (e) та (f).

Придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення: не менше 2.0 для піків домішки А та домішки В на хроматограмі розчину порівняння (с), не менше 1.5 для піків цефалексину та цефотаксиму на хроматограмі розчину порівняння (f).

Нормування:

- домішка В: площа піка не має перевищувати площу другого піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %),
- будь-яка інша домішка (не враховують піки диметилформаміду та диметилацетаміду): площа піка не має перевищувати площу першого піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %),
- сума домішок: сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 3 площі першого піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (3.0 %),
- не враховують: піки, площа яких дорівнює площі другого піка на хроматограмі розчину порівняння (e) (0.05 %).

**N,N-Диметиланілін** (2.4.26, метод В). Не більше 0.002 % (20 ppm). ▲

**Вода** (2.5.12). Від 4.0 % до 8.0 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції.

**Сульфатна зола** (2.4.14). Не більше 0.2 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### ▼ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробувуваний розчин. 50.0 мг субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Розчин порівняння (a). 50.0 мг ФСЗ цефалексину моногідрату розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 10 мг ФСЗ цефрадину розчиняють у 20 мл розчину порівняння (a) та доводять об'єм розчину водою P до 100.0 мл.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії P (5 мкм),

Рухома фаза: метанол P - ацетонітрил P - розчин 13.6 г/л калію дигідрофосфату P - вода P (2:5:10:83).

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

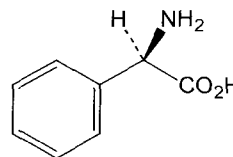
- коефіцієнт розділення: не менше 4.0 для піків цефалексину та цефрадину.

Вміст цефалексину моногідрату обчислюють у відсотках.

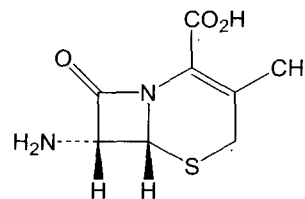
### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

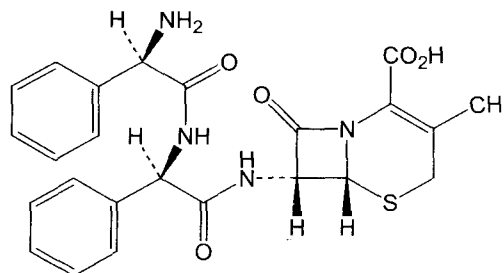
### ДОМІШКИ



**A.** (2R)-2-аміно-2-фенілоцтова кислота (D-фенілгліцин),

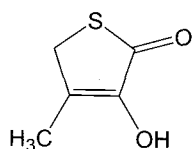


**B.** (6R,7R)-7-аміно-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабікцло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (7-амінодезацетоксицефалоспоринова кислота, 7-ADCA),

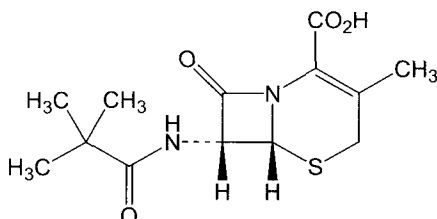


## Цефотаксим натрію

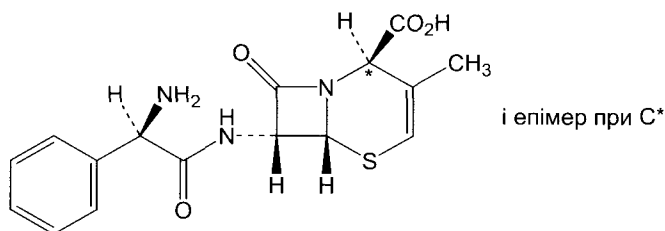
**С.** (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота,



**Д.** 3-гідрокси-4-метилтіофен-2(5*H*)-он,



**Е.** (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-диметилпропанойл)аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (7-ADCA піваламід),

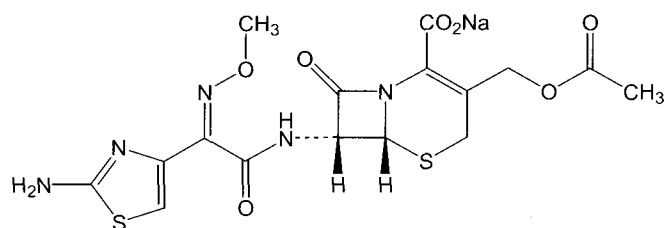


**Ф.** (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбонова кислота (дельта-2-цефалексин).▲

## ЦЕФОТАКСИМ НАТРІЮ

Cefotaximum natricum

### CEFOTAXIME SODIUM



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$   
[64485-93-4]

М.м. 477.4

Натрію (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-8-

оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат.

► Напівсинтетичний продукт, одержаний із продукту ферментації.▲

Вміст: не менше 96.0 % і ▼ не більше 102.0 % ▲, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або злегка жовтавого кольору. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний у метанолі *P*.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

■

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ цефотаксиму натрію.

■

**В.** 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, *P* 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 *P*; одержаний розчин відразу після приготування має бути прозорим.

■

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.5. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +58.0° до +64.0°, у перерахунку на безводну речовину.

0.100 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

**Оптична густина (2.2.25).** Не більше 0.40 за довжини хвилі 430 нм. Визначення проводять для розчину S.

► **Питомий показник поглинання (2.2.25).** Від 360 до 390, у перерахунку на безводну речовину. Визначення проводять у максимумі за довжини хвилі 235 нм.

20.0 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29). Розчини готують безпосередньо перед використанням.

Розчин А. Рухома фаза В - рухома фаза А (14:86).

Випробовуваний розчин. 40.0 мг субстанції розчиняють у розчині А та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл.

Розчин порівняння (а). 8.0 мг ФСЗ цефотаксиму кислоти розчиняють у розчині А та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

Розчин порівняння (b). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчином А до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (с). До 4.0 мл випробовуваного розчину додають 1.0 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і нагрівають при температурі 40 °С протягом 2 год. До одержаного розчину додають 5.0 мл буферного розчину рН 6.6 Р і 1.0 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р.

Розчин порівняння (d). 4 мг ФСЗ цефотаксиму для ідентифікації піка (що містить домішки А, В, С, Е та F) розчиняють у 5 мл розчину А.

Колонка:

- розмір: 0.15 м × 3.9 мм,
- нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії Р (5 мкм),
- температура: 30 °С.

Рухома фаза:

- рухома фаза А: розчин 7.1 г/л динатрію гідрофосфату Р, рН якого доводять до 6.25 кислотою фосфорною Р;
- рухома фаза В: метанол Р;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 7	86	14
7 - 9	86 → 82	14 → 18
9 - 16	82	18
16 - 45	82 → 60	18 → 40
45 - 50	60	40
50 - 55	60 → 86	40 → 14
55 - 60	86	14

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 235 нм.

Об'єм проби, що вводиться: 10 мкл; вводять випробовуваний розчин і розчини порівняння (b), (с), (d).

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму, що додається до ФСЗ цефотаксиму для ідентифікації піка та хроматограму розчину порівняння (d) для ідентифікації піків домішок А, В, С, Е та F.

Відносні часи утримування до цефотаксиму (час утримування цефотаксиму близько 13 хв): домішки В — близько 0.3; домішки А — близько 0.5; домішки Е — близько 0.6; домішки С — близько 1.9; домішки D — близько 2.3; домішки F — близько 2.4; домішки G — близько 3.1.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (с):

- коефіцієнт розділення: не менше 3.5 між піками домішки Е та цефотаксиму;
- коефіцієнт симетрії: не більше 2.0 для піка цефотаксиму.

Нормування:

- домішки А, В, С, D, Е, F: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %);
- будь-яка інша домішка: площа піка не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %);
- сума домішок: сума площ піків не має перевищувати 3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3.0 %);
- не враховують: домішки, площа піка яких менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

▼ Етанол (2.4.24, система А): не більше 1.0 %.

N,N-Диметиланілін (2.4.26, метод В). Не більше 0.002 % (20 ppm).

2-Етилгексанова кислота (2.4.28). Не більше 0.5 % (м/м).

▼ Вода (2.5.12). Не більше 3.0 %. Визначення проводять із 0.300 г субстанції.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Менше 0.05 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», із такими змінами.

Проби, що вводяться: випробовуваний розчин і розчин порівняння (а).

Вміст  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ , у відсотках, обчислюють шляхом множення вмісту цефотаксиму, у відсотках, на 1.048.

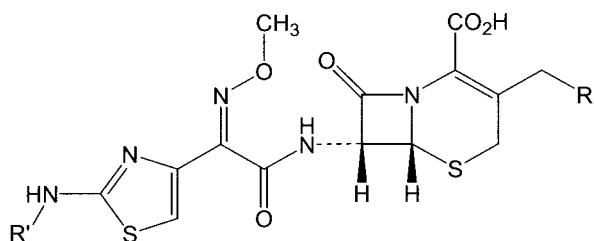
#### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

ДОМІШКИ

▼ Специфіковані домішки: А, В, С, D, E, F.

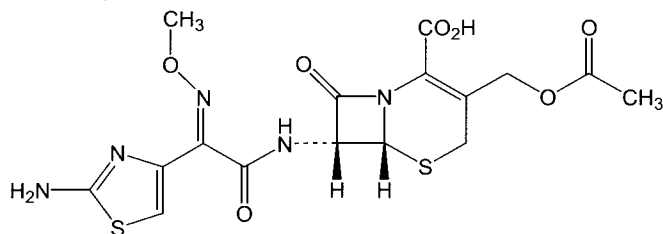
Інші, домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуваннями монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування): G. ▲



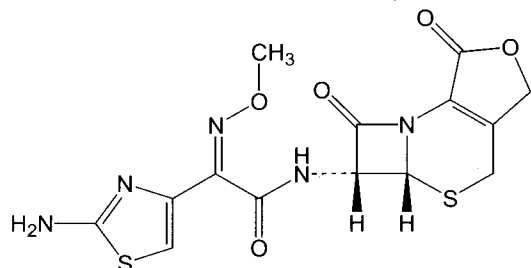
A. R = R' = H : (6*R*,7*R*)-7-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (дезацетоксицефотаксим),

B. R = OH, R' = H : (6*R*,7*R*)-7-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)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-[(ацетилокси)метил]-7-[[*(2Z)*-2-[2-(форміламіно)тіазол-4-іл]-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (*N*-формілцефотаксим),



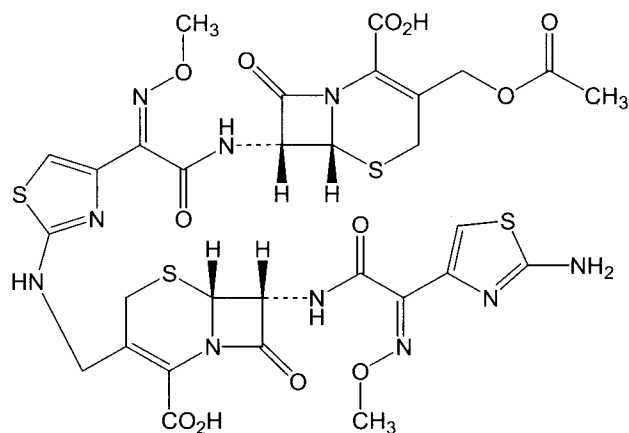
D. (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[*(2E)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (*E*-цефотаксим),



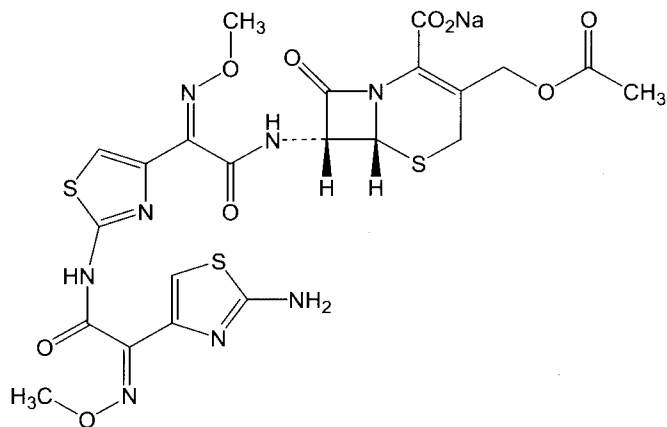
E. (5*aR*,6*R*)-6-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-5*a*,6-дигідро-3*H*,7*H*-

азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-1,7(4*H*)-діон (лактон діацетилцефотаксиму),

▼



F. (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[*(2Z)*-2-[2-[[6*R*,7*R*]-7-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-2-карбокси-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-іл]метил]аміно]тіазол-4-іл]-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (димер цефотаксиму),



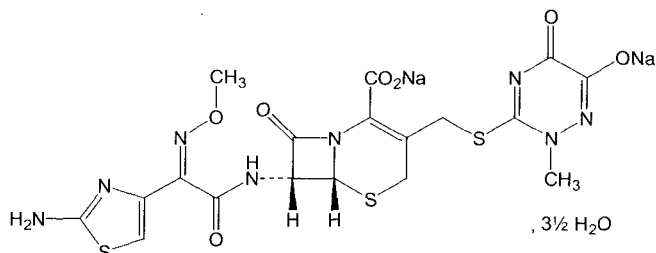
G. (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[*(2Z)*-2-[2-[[*(2Z)*-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]тіазол-4-іл]-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота (АТА цефотаксим). ▲

■

## ЦЕФТРИАКСОН НАТРІЮ

Ceftriaxonum natrium

## CEFTRIAZONE SODIUM



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$   
[104376-79-6]

М.м. 662

Динатрію (6*R*, 7*R*)-7-[[*(2Z)*-(2-амінотіазол-4-іл)(метоксидіаміно)ацетил]аміно]-3-[[*(2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-тріазин-3-іл)сульфаніл*]метил]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат 3.5 гідрат.

▼ Субстанція є напівсинтетичним продуктом, одержаним із продукту ферментації. ▲

Вміст: не менше 96.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок майже білого або жовтавого кольору. Слабко гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді *P*, помірно розчинний у метанолі *P*, дуже мало розчинний в етанолі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

■

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ цефтриаксону натрію.

■

**B.** Субстанція дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТІТУ

**Розчин S.** 2.40 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_5$  або  $BY_5$ .

**pH (2.2.3).** Від 6.0 до 8.0. Вимірюють pH розчину S.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від  $-155^\circ$  до  $-170^\circ$ , у перерахунку на безводну речовину.

0.250 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Випробовуваний розчин.** 30.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 30.0 мг ФСЗ цефтриаксону натрію розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 5.0 мг ФСЗ цефтриаксону натрію та 5.0 мг ФСЗ цефтриаксону домішки А розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм,

— нерухома фаза: силікагель октадецилсилільний для хроматографії *P* (5 мкм),

**Рухома фаза:** 2.0 г тетрадециламонію броміду *P* і 2.0 г тетраептиламонію броміду *P* розчиняють у суміші 440 мл води *P*, 55 мл 0.067 М фосфатного буферного розчину pH 7.0 *P*, 5.0 мл цитратного буферного розчину pH 5.0 і 500 мл ацетонітрилу *P*. Цитратний буферний розчин pH 5.0 готують таким чином: 20.17 г кислоти лимонної *P* розчиняють у 800 мл води *P*, доводять pH розчину до 5.0 розчином натрію гідроксиду концентрованим *P* і доводять об'єм одержаного розчину водою *P* до 1000.0 мл.

**Швидкість рухомої фази:** 1.5 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 254 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 20 мкл; вводять випробовуваний розчин, розчини порівняння (b) і (с).

**Час хроматографування:** у два рази більше часу утримування цефтриаксону.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b):

— коефіцієнт розділення: не менше 3.0 між піками цефтриаксону та домішки А.

**Нормування:**

— будь-яка домішка: площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %);



## Цефтриаксон натрію

— *сума домішок*: сума площ піків не має перевищувати 4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (4.0 %);

— *не враховують*: піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %).▲

▼ *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).▲

Вода (2.5.12). Від 8.0 % до 11.0 %. Визначення проводять із 0.100 г субстанції.

■

**Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14). ▼ Менше 0.08 МО/мг▲, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

### ▼ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

*Проби, що вводяться*: випробовуваний розчин і розчин порівняння (а).

Вміст  $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ , у відсотках, обчислюють, використовуючи зазначений вміст цефтриаксону натрію у ФСЗ цефтриаксону натрію.▲

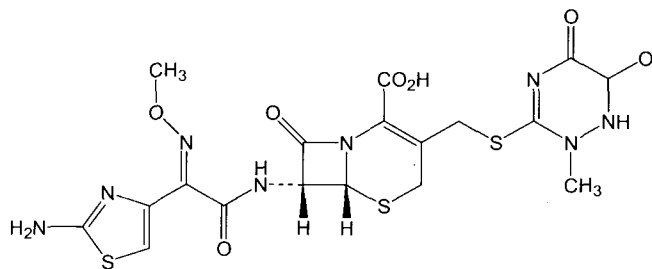
### ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

■

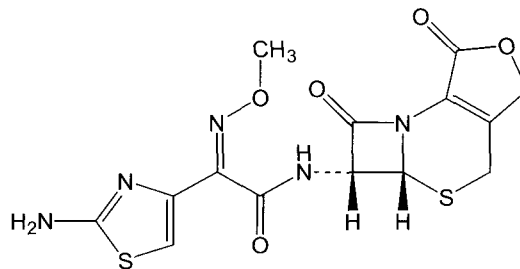
### ДОМІШКИ

▼

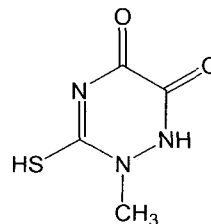


А. (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*E*)-(2-амінотіазол-4-іл)(метоксііміно)ацетил]аміно]-3-[[[2-метил-5,6-діоксо-1,2,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазин-3-іл)сульфаніл]метил]-8-оксо-5-

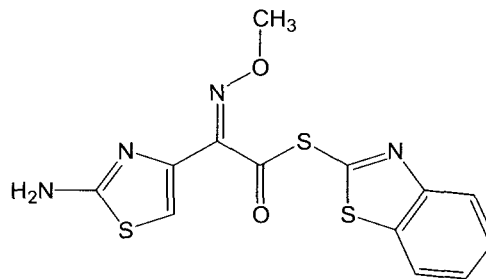
тіа-1-азабікло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксілна кислота ((*E*)-ізомер),



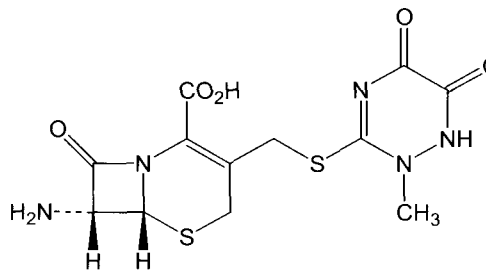
В. (5*aR*,6*R*)-6-[[[(2*Z*)-(2-амінотіазол-4-іл)(метоксііміно)ацетил]аміно]-5*a*,6-дигідро-3*H*,7*H*-азето[2,1-*b*]фуоро[3,4-*d*][1,3]тіазин-1,7(4*H*)-діон,



С. 2-метил-3-сульфаніл-1,2-дигідро-1,2,4-триазин-5,6-діон,



Д. *S*-бензотіазол-2-іл (2*Z*)-(2-амінотіазол-4-іл)(метоксііміно)тіоацетат,



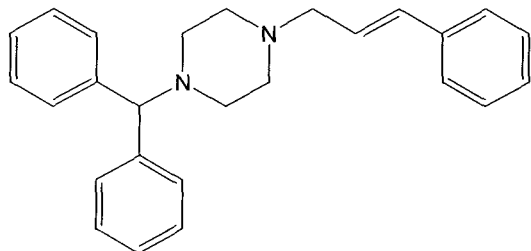
Е. (6*R*,7*R*)-7-аміно-3-[[[2-метил-5,6-діоксо-1,2,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазин-3-іл)сульфаніл]метил]-8-оксо-5-тіа-1-азабікло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксілна кислота.▲

■

## ЦИНАРИЗИН

## Cinnarizinum

## CINNARIZINE



$C_{26}H_{28}N_2$   
[298-57-7]

М.м. 368.5

Цинаризин містить не менше 99.0 % і не більше 101.0 % (*E*)-1-(дифенілметил)-4-(3-фенілпроп-2-еніл)піперазину, у перерахунку на суху речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у метиленхлориді *P*, розчинний в ацетоні *P*, мало розчинний у 96 % спирті *P* і метанолі *P*.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **A, B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Температура плавлення (2.2.14). Від 118 °С до 122 °С.

**B.** Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ цинаризину.

**C.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю октадецилсилільного  $F_{254}$  *P*.

**Випробовуваний розчин.** 10 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10 мг ФСЗ цинаризину розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

**Розчин порівняння (б).** 10 мг ФСЗ цинаризину і 10 мг ФСЗ флунаризину дигідрохлориду розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (2.5 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (2.5 мкг) розчину порівняння (а) і 5 мкл (2.5 мкг цинаризину і 2.5 мкг флунаризину дигідрохлориду) розчину порівняння (б). Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників 1 *M* розчин натрію хлориду *P* - метанол *P* - ацетон *P* (20:30:50). 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.

**D.** 0.2 г кислоти лимонної безводної *P* розчиняють у 10 мл оцтового ангідриду *P* у водяній бані при температурі 80 °С і витримують у водяній бані при температурі 80 °С протягом 10 хв. До одержаного розчину додають близько 20 мг субстанції; з'являється пурпурове забарвлення.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.5 г субстанції розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 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 ВУ<sub>7</sub>.

**Кислотність або лужність.** 0.5 г субстанції суспендують у 15 мл води *P*, кип'ять протягом 2 хв, охолоджують і фільтрують. Одержаний фільтрат доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, *P* до об'єму 20 мл. До 10 мл одержаного розчину додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну *P* і 0.25 мл 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду; з'являється рожеве забарвлення. До 10 мл одержаного розчину додають 0.1 мл розчину метилового червоного *P* і 0.25 мл 0.01 *M* розчину кислоти хлористоводневої; з'являється червоне забарвлення.

**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 порівняння (а).** 12.5 мг ФСЗ цинаризину і 15.0 мг ФСЗ флунаризину дигідрохлориду 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 20.0 мл.

*Розчин порівняння (b)*. 1.0 мл випробовуваного розчину доводять метанолом Р до об'єму 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метанолом Р до об'єму 20.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка з нержавіючій сталі розміром 0.1 м × 4.0 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним, деактивованим відносно основ, для хроматографії Р* із розміром частинок 3 мкм;
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- рухома фаза А: розчин 10 г/л амонію ацетату Р;
- рухома фаза В: розчин 0.2 % (об/об) кислоти оцтової льодяної Р в ацетонітрилі Р1;

Час (хв)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0 - 20	75 → 10	25 → 90
20 - 25	10	90

— детектування за довжини хвилі 230 нм.

Колонку врівноважують початковим складом рухомої фази протягом не менше 30 хв.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (b). Чутливість системи регулюють таким чином, щоб висота основного піка становила не менше 50 % шкали реєструючого пристрою. Якщо необхідно, для досягнення горизонтальної базової лінії на хроматограмі регулюють вміст кислоти оцтової льодяної в рухомій фазі В.

Хроматографують 10 мкл розчину порівняння (a). При хроматографуванні за зазначених умов часи утримування піків мають бути: цинаризину — близько 11 хв, флунаризину — близько 11.5 хв. Хроматографічна система вважається придатною, якщо коефіцієнт розділення піків цинаризину та флунаризину становить не менше 5.0. Якщо необхідно, коригують програму градієнтного елюювання.

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 піки, що відповідають пікам на хроматограмі контрольного досліді та піки, площа яких становить менше 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**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 додають кислоту хлористоводневу розведену Р до повного розчинення. Одержаний розчин доводять сумішшю вода Р - ацетон Р (15:85) 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), одержаного шляхом розведення еталонного розчину свинцю (100 ppm Pb) сумішшю вода Р - ацетон Р (15:85).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32)**. Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі 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

0.150 г субстанції розчиняють у 50 мл суміші кислота оцтова безводна Р - етилметилкетон Р (1:7) і титрують 0.1 М розчином кислоти хлорної, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину нафтолбензеїну Р.

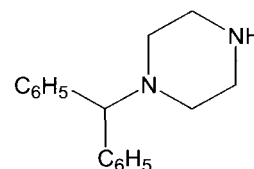
1 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної відповідає 18.43 мг C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>.

### ЗБЕРІГАННЯ

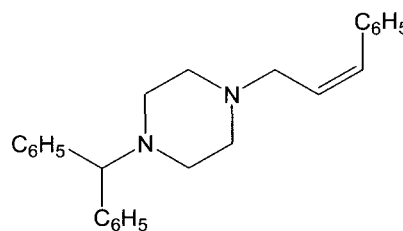
У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

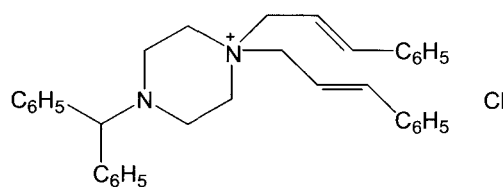
*Специфіковані домішки: А, В, С, D, Е.*



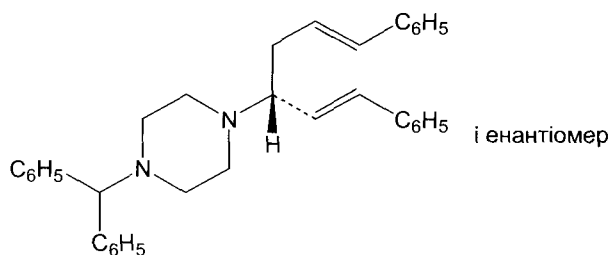
**А.** 1-(дифенілметил)піперазин,



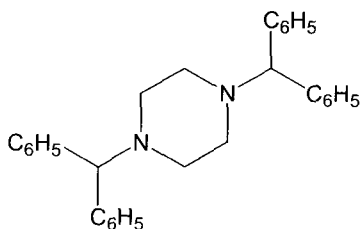
**В.** (Z)-1-(дифенілметил)-4-(3-фенілпроп-2-еніл)піперазин,



**С.** (4-(дифенілметил)-1,1-біс[(Е)-3-фенілпроп-2-еніл] піперазинію хлорид,



Д. 1-(дифенілметил)-4-[(1*RS*,3*E*)-4-феніл-1-[(*E*)-2-фенілетеніл]бут-3-еніл]піперазин,

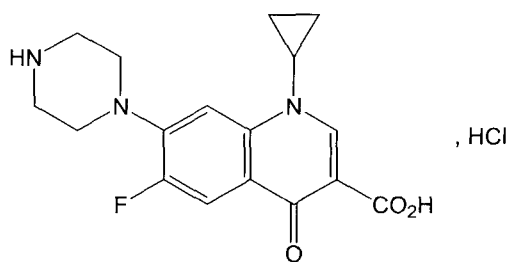


Е. 1,4-біс(дифенілметил)піперазин.

## ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИД

### Ciprofloxacinum hydrochloridum

#### CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE



$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$   
[86393-32-0]

М.м. 367.8

1-Циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид.

**Вміст:** не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору.  
▾ Слабко гігроскопічний. ▴

**Розчинність.** Розчинний у воді *P*, мало розчинний у метанолі *P*, дуже мало розчинний в етанолі *P*, практич-

но не розчинний в ацетоні *P*, етилацетаті *P* і метиленхлориді *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Абсорбційна спектrophотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Підготування зразка:** субстанцію досліджують у дисках.

**Відповідність:** спектру ФСЗ ципрофлоксацину гідрохлориду.

**В.** 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>5</sub>.

**pH** (2.2.3). Від 3.5 до 4.5. Вимірюють pH розчину S.

**Домішка А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**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 ципрофлоксацину домішки А розчиняють у суміші 0.1 мл розчину аміаку розведеного *P* і 90 мл води *P* і доводять об'єм розчину водою *P* до 100 мл. 2 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 10 мл.

**Пластинка:** ТШХ пластинка із шаром силікагелю *F*<sub>254</sub> *P*.

**Об'єм проби, що наноситься:** 5 мкл (50 мкг) випробовуваного розчину, 5 мкл (0.1 мкг) розчину порівняння.

Пластинку поміщають у камеру, на дні якої знаходиться випарна чашка, що містить 50 мл розчину аміаку концентрованого *P*, камеру закривають і витримують протягом 15 хв. Пластинку виймають, поміщають в іншу хроматографічну камеру і продовжують випробування.

**Рухома фаза:** ацетонітрил *P* - розчин аміаку концентрований *P* - метанол *P* - метиленхлорид *P* (10:20:40:40).

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 3/4 довжини пластинки.

**Висушування:** на повітрі.

**Виявлення:** в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину пляма, відповідна домішці А, не має бути інтенсивнішою за основну пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.2 %).

▼ **Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (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 об'єму 50.0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 5 мг ФСЗ ципрофлоксацину гідрохлориду для ідентифікації піка розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

**Колонка:**

- *розмір:* 0.25 м × 4.6 мм;
- *нерухома фаза:* силікагель октадецилсилільний, деактивований відносно основ, для хроматографії Р (5 мкм);
- *температура:* 40 °С.

*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:* спектрофотометрично за довжини хвилі 278 нм.

*Об'єм проби, що вводиться:* 50 мкл.

*Час хроматографування:* у 2 рази більше часу утримування ципрофлоксацину.

*Відносні часи утримування* до ципрофлоксацину (час утримування ципрофлоксацину близько 9 хв): домішки Е — близько 0.4; домішки F — близько 0.5; домішки В — близько 0.6; домішки С — близько 0.7; домішки D — близько 1.2.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (b):

- *коефіцієнт розділення:* не менше 1.3 для піків домішки В і домішки С.

**Нормування:**

- *поправковий коефіцієнт:* для розрахунку вмісту домішок В, С, D та Е площу відповідного піка множать на поправковий коефіцієнт, що дорівнює: для домішки В — 0.7, для домішки С — 0.6, для домішки D — 1.4, для домішки Е — 6.7; використовують хроматограму розчину порівняння (b) і зразок хроматограми, що додається до ФСЗ ципрофлоксацину гідрохлориду для ідентифікації піка.
- *домішки В, С, D, Е:* площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.2 %);

- *будь-яка інша домішка:* площа піка не має перевищувати половину площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %);
- *сума домішок:* сума площ піків не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %);
- *не враховують:* домішки, площа піків яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.05 %). ▲

**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. Проводять передфільтрацію. Одержаний фільтрат має витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням 5 мл еталонного розчину свинцю (1 ppm Рb) Р.

**Вода (2.5.12).** Не більше 6.7 %. Визначення проводять із 0.200 г субстанції.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції у платиновому тиглі.

▼ **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано у випробуванні «Супровідні домішки», із такими змінами.

*Проби, що вводяться:* 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння (а).

Вміст C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> обчислюють у відсотках. ▲

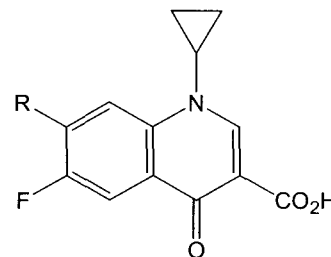
**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

**ДОМІШКИ**

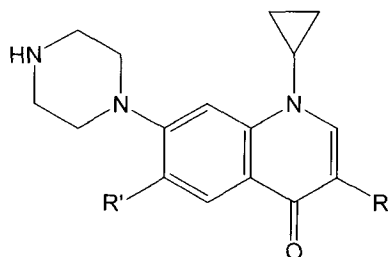
*Специфіковані домішки:* **А, В, С, D, Е.**

*Інші домішки, що виявляються* (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або загальною монографією *Субстанції для фармацевтичного застосування*. Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. *Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*): **F.**



**А.** R = Cl: 7-хлор-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (фторхінолонова кислота),

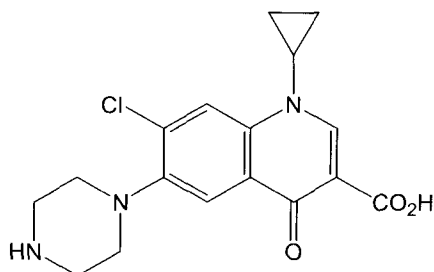
**C.** R = NH-[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ; 7-[(2-аміноетил)аміно]-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (етилендіамінова сполука),



**B.** R = CO<sub>2</sub>H, R' = H : 1-циклопропіл-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота (дефторована сполука),

**E.** R = H, R' = F : 1-циклопропіл-6-фтор-7-(піперазин-1-іл)хінолін 4(1*H*)-он (декарбоксільована сполука),

**F.** R = CO<sub>2</sub>H, R' = OH : 1-циклопропіл-6-гідрокси-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

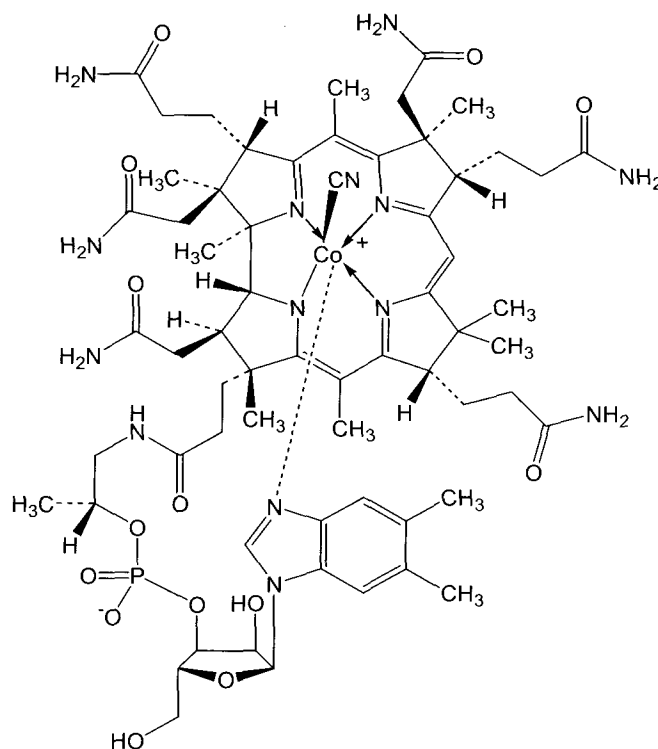


**D.** 7-хлор-1-циклопропіл-4-оксо-6-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота.

## ЦІАНОКОБАЛАМІН

Cyanocobalaminum

### CYANOCOBALAMIN



C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P  
[68-19-9]

М.м. 1355

Ціанокобаламін містить не менше 96.0 % і не більше 102.0 % α-(5,6-диметилбензімідазол-1-іл)кобаміду ціаніду, у перерахунку на суху речовину.

Дана монографія описує ціанокобаламін, одержаний ферментацією.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок темно-червоного кольору або кристали темно-червоного кольору.

**Розчинність.** Помірно розчинний у воді *P* і 96 % спирті *P*, практично не розчинний в ацетоні *P*.

(Безводна субстанція дуже гігроскопічна.)

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 2.5 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 260 нм до 610 нм повинен мати три максимуми за довжин хвиль 278 нм, 361 нм та від 547 нм до 559 нм. Відношення оптичної густини в мак-

симумі за довжини хвилі 361 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі від 547 нм до 559 нм має бути від 3.15 до 3.45. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 361 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 278 нм має бути від 1.70 до 1.90.

**В.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи *ТШХ* пластинки із шаром силікагелю *P*.

*Випробування проводять у захищеному від світла місці.*

*Випробовуваний розчин.* 2 мг субстанції розчиняють в 1 мл суміші рівних об'ємів 96 % спирту *P* і води *P*.

*Розчин порівняння.* 2 мг *ФСЗ* ціанокобаламіну розчиняють в 1 мл суміші рівних об'ємів 96 % спирту *P* та води *P*.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (20 мкг) випробовуваного розчину і 10 мкл (20 мкг) розчину порівняння. Пластинку помішають у ненасичену камеру із сумішшю розчинників *розчин аміаку розведений P1 - метанол P - метиленхлорид P* (9:30:45). Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та 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.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Супровідні домішки.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до 10.0 мл. *Одержаний розчин використовують протягом 1 год.*

*Розчин порівняння (а)* 3.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. *Одержаний розчин використовують протягом 1 год.*

*Розчин порівняння (б).* 5.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. *Одержаний розчин використовують протягом 1 год.*

*Розчин порівняння (с).* 25 мг субстанції розчиняють у 10 мл води *P*, якщо необхідно, нагріваючи, охолоджують, додають 5 мл розчину 1.0 г/л *хлораміну P* і 0.5 мл 0.05 *M* розчину кислоти *хлористоводневої*, доводять водою *P* до об'єму 25 мл, струшують і витримують про-

тягом 5 хв. 1 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10 мл і відразу хроматографують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

— колонка із нержавіючої сталі розміром 0.25 м × 4 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії P* із розміром частинок 5 мкм;

— рухома фаза: *метанол P* - розчин 10 г/л *динатрію гідрофосфату P*, рН якого попередньо доводять до 3.5 *кислотою фосфорною розведеною P*, (26.5:73.5). Рухому фазу використовують протягом 2 діб;

— швидкість рухомої фази 0.8 мл/хв;

— детектування за довжини хвилі 361 нм.

Хроматографують по 20 мкл кожного розчину. Час хроматографування має бути у 3 рази більше часу утримування ціанокобаламіну.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови:

— на хроматограмі розчину порівняння (с) виявляються 2 основних піка із коефіцієнтом розділення не менше 2.5;

— на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляється один основний пік, для якого відношення сигнал/шум становить не менше 5.

На хроматограмі випробовуваного розчину сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (3 %). Не враховують піки, площа яких менше площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (б) (0.1 %).

**Втрата в масі при висушуванні** (2.2.32). Не більше 12.0 %. 20.00 мг субстанції сушать у *вакуумі* при температурі 105 °С протягом 2 год.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

25.00 мг субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) одержаного розчину вимірюють у максимумі за довжини хвилі 361 нм.

Вміст  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  обчислюють, використовуючи питомий показник поглинання, що дорівнює 207.

## ЗБЕРІГАННЯ

У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

## Ч

## ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ОЛІЯ

*Melaleuca aetheroleum*

## TEA TREE OIL

Ефірна олія, одержана із листя та верхівкових пагонів *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller та/або інших видів *Melaleuca* методом перегонки з водяною парою.

## ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Прозора, рухома рідина від безбарвної до блідо-жовтого кольору із характерним запахом.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* В.  
*Друга ідентифікація:* А.

**А.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 0.1 мл субстанції розчиняють у 5 мл *гептану Р*.

*Розчин порівняння.* 30 мкл *цинеолу Р*, 60 мкл *терпінен-4-олу Р* і 10 мг *α-терпінеола Р* розчиняють у 10 мл *гептану Р*.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром *силікагелю Р*.

*Рухома фаза:* *етилацетат Р – гептан Р* (20:80).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 10 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* пластинку обприскують *розчином анісового альдегіду Р*, нагрівають при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 5–10 хв до проявлення плям. Переглядають при денному світлі.

*Результати:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Верхня частина пластинки	
цинеол: фіолетово-коричнева зона	фіолетово-коричнева зона, менш інтенсивно забарвлена (цинеол)
терпінен-4-ол: коричнювато-фіолетова зона	коричнювато-фіолетова зона (терпінен-4-ол)
α-терпінеола: фіолетова або коричнювато-фіолетова зона	фіолетова або коричнювато-фіолетова зона (α-терпінеола)
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**В.** Переглядають хроматограму, одержану у випробуванні на хроматографічний профіль.

*Нормування:* характерні піки на хроматограмі випробовуваного розчину повинні мати той самий час утримування, що і на хроматограмі розчину порівняння.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Відносна густина** (2.2.5). Від 0.885 до 0.906.

**Показник заломлення** (2.2.6). Від 1.475 до 1.482.

**Оптичне обергання** (2.2.7). Від +5° до +15°.

**Хроматографічний профіль.** Газова хроматографія (2.2.28): метод внутрішньої нормалізації.

*Випробовуваний розчин.* 0.15 мл субстанції розчиняють у 10 мл *гексану Р*.

*Розчин порівняння.* 5 мкл *α-пінену Р*, 5 мкл *сабінену Р*, 15 мкл *α-терпінену Р*, 5 мкл *лімонену Р*, 5 мкл *цинеолу Р*, 30 мкл *γ-терпінену Р*, 5 мкл *р-цимену Р*, 5 мкл *терпінолу Р*, 60 мкл *терпінен-4-олу Р*, 5 мкл *аромадендрену Р* і 5 мг *α-терпінеола Р* розчиняють у 10 мл *гексану Р*.

*Колонка:*

— *матеріал:* кварц,

— *розмір:* довжина від 30 м (товщина шару нерухомої фази може становити 1 мкм) до 60 м (товщина шару нерухомої фази може становити 0.2 мкм); діаметр від 0.25 мм до 0.53 мм,

— *нерухома фаза:* *макрогол 20000 Р*.

*Газ-носії:* *гелій для хроматографії Р*.

*Лінійна швидкість газу-носія:* 1.3 мл/хв.

*Поділ потоку:* 1:50.



Температура:

	Час (хв)	Температура (°С)
Колонка	0 - 1	50
	1 - 37	50 → 230
	37 - 45	230
Блок вводу проб		240
Детектор		240

Детектор: полуменево-іонізаційний.

Об'єм проби, що вводиться: 1 мкл.

Порядок виходу піків: порядок виходу піків має відповідати порядку зазначення речовин у складі розчину порівняння. Відмічають часи утримування цих субстанцій.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння:

— коефіцієнт розділення: не менше 2.7 для піків терпінен-4-олу та аромадендрену.

Використовуючи часи утримування, визначені із хроматограми розчину порівняння, визначають положення компонентів розчину порівняння на хроматограмі випробовуваного розчину. Не враховують пік гексану.

Визначають вміст кожного компонента, у відсотках.

Вміст компонентів, у відсотках, має знаходитися у таких межах:

- $\alpha$ -пінен : від 1.0 % до 6.0 %,
- сабінен: менше 3.5 %,
- $\alpha$ -терпінен: від 5.0 % до 13.0 %,
- лімонен: від 0.5 % до 4.0 %,
- цинеол: менше 15.0 %,
- $\gamma$ -терпінен: від 10.0 % до 28.0 %,
- $p$ -цимен: від 0.5 % до 12.0 %,
- терпінолен: від 1.5 % до 5.0 %,
- терпінен-4-ол: не менше 30.0 %,
- аромадендрен: менше 7.0 %,
- $\alpha$ -терпінеол: від 1.5 % до 8.0 %.

**ЗБЕРІГАННЯ**

У повітронепроникному максимально наповненому контейнері, у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

**ЧИСТОТІЛ**

*Chelidonii herba*

**GREATER CELANDINE**

Цілі або різані, висушені надземні частини *Chelidonium majus* L., зібрані у фазу цвітіння.

Вміст: не менше 0.6 % суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін ( $C_{20}H_{19}NO_5$ ; М.м. 353.4) і суху сировину.

**ІДЕНТИФІКАЦІЯ**

**А.** Стебла округлі, ребристі, жовтавого або зеленувато-коричневого кольору, частково опушені, близько від 3 мм до 7 мм у діаметрі, порожнисті та звичайно сплющені. Листки тонкі, непарноперисторозсічені, сегменти листка від овальних до видовжених із крупнозубчастими краями, кінцеві сегменти листка часто трилопатеві; адаксіальна поверхня блакитнувато-зелена і гола, абаксіальна — блідіша й опушена переважно по жилках. Квітки мають 2 глибоко ввігнуто-опуклих, рано опадаючих чашолистки та 4 жовтих широко овальних, розкидистих пелюстки довжиною близько від 8 мм до 10 мм; тичинки численні, жовті, короткий стовпчик відходить від верхньої зав'язі; зрідка трапляються недозрілі плоди — видовжені коробочки.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок темно-зеленувато-сірого або коричнювато-зеленого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошок виявляються: численні фрагменти листків, клітини епідерми зі звивистими оболонками; продихові апарати аномоцитного типу (2.8.3), що зустрічаються лише на абаксіальній поверхні листка; покривні волоски довгі, однорядні, з тонкими оболонками, часто розірвані; провідна тканина листка та стебла із груп волокон, пористих і спіральних судин та супроводжуючих їх молочників із вмістом жовтаво-коричневого кольору; зрідка фрагменти віночка із тонкостінних, зрідка сосочкоподібних клітин, що містять численні блідо-жовті крапельки олії; кулясті пилкові зерна близько від 30 мкм до 40 мкм у діаметрі із 3 порами і дрібнопористою екзиною.

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.7).

Випробовуваний розчин. До 0.4 г здрібненої на порошок сировини (710) (2.9.12) додають 50 мл кислоти оцтової розведеної Р, кип'ятять зі зворотним холодильником у водяній бані протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують. До одержаного фільтрату додають розчин аміаку концентрований Р до одержання стійкої лужної реакції та струшують із 30 мл метилхлориду Р. Органічний шар сушать над натрію сульфатом безводним Р, фільтрують і висушують у вакуумі насухо. Одержаний залишок розчиняють в 1.0 мл метанолу Р.

Розчин порівняння. 2 мг папаверину гідрохлориду Р і 2 мг метилового червоного Р розчиняють у 10 мл 96 % спирту Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: кислота мурашина безводна Р - вода Р - пропанол Р (1:9:90).

Об'єм проби, що наноситься: 10 мкл випробовуваного розчину і 10 мкл розчину порівняння, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку обприскують розчином калію йодовісмутату Р і сушать на повітрі; обприскують розчином натрію нітриту Р, знову сушать на повітрі та переглядають при денному світлі.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробуваного розчину можуть виявлятися також інші менш інтенсивні зони.

Верхня частина пластинки	
метиловий червоний: червона зона	коричнева зона коричнева зона
папаверин: сірувато-коричнева зона	сірувато-коричнева зона
	коричнева зона коричнева зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

**ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 10.0 %.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 10.0 %. 1.000 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі 105 °С протягом 2 год.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 13.0 %.

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ**

**Випробовуваний розчин.** До 0.750 г здрібноної на порошок сировини (710) (2.9.12) додають 200 мл кислоти оцтової розведеної Р, нагрівають на водяній бані протягом 30 хв, енергійно струшуючи, і охолоджують. Одержану суміш доводять кислотою оцтовою розведеною Р до об'єму 250.0 мл і фільтрують, відкидаючи перші 20 мл фільтрату. До 30.0 мл одержаного фільтрату додають 6.0 мл розчину аміаку концентрованого Р і 100.0 мл метиленхлориду Р і струшують протягом 30 хв. Органічний шар відокремлюють, 50.0 мл переносять у круглодонну колбу місткістю 100 мл і висушують насухо у вакуумі при температурі не більше 40 °С. Одержаний залишок розчиняють у близько 2-3 мл 96 % спирту Р, злегка нагріваючи. Одержаний розчин за допомогою кислоти сірчаної розведеної Р переносять у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5.0 мл розчину 10 г/л хромотропової кислоти

натрієвої солі Р у кислоті сірчаній Р, колбу закривають, обережно перемішують, доводять об'єм розчину кислотою сірчаною Р до 25.0 мл і закривають колбу.

**Компенсаційний розчин.** Готують паралельно з випробовуваним розчином. 5.0 мл кислоти сірчаної розведеної та 5.0 мл розчину 10 г/л хромотропової кислоти натрієвої солі Р у кислоті сірчаній Р поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, колбу закривають, обережно перемішують, доводять об'єм розчину кислотою сірчаною Р до 25.0 мл і закривають колбу.

Обидва розчини витримують на водяній бані протягом 10 хв, охолоджують до температури близько 20 °С і доводять, якщо необхідно, кислотою сірчаною Р до об'єму 25.0 мл. Вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробуваного розчину за довжини хвилі 570 нм.

Вміст суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 2.23}{m}$$

де:

A — оптична густина випробуваного розчину за довжини хвилі 570 нм;

m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання хелідоніну, що дорівнює 933.

N

**ЧИСТОТІЛУ ТРАВА**

Допускається використання сировини, що відповідає вимогам ідентифікації А із таким доповненням.

**А.** Насіння численне, дрібне, яйцеподібне із ямчастою поверхнею, із м'ясистим білим принасіником.

В умовах ідентифікації С допускається одержання таких результатів.

**С. Результати:** нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробуваного розчину можуть виявлятися також інші, менш інтенсивні зони.

Верхня частина пластинки	
метиловий червоний: червона зона	коричнева зона коричнева зона
папаверин: сірувато-коричнева зона	сірувато-коричнева зона коричнева зона коричнева зона
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

*Допускається використання сировини із таким нормуванням.*

**Сторонні домішки (2.8.2).** Не більше 10 %, у тому числі не більше 0.5 % домішок мінерального походження.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 14 %. 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать при температурі від 100 °С до 105 °С.

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 15.0 %.

**МОНОГРАФІЇ НА ГОТОВІ  
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

## БОРНОЇ КИСЛОТИ РОЗЧИН СПИРТОВИЙ<sup>N</sup>

### Solutio Acidi borici spirituosa

#### Склад

Борна кислота	3 г
Етанол (96 %)	65 г
Вода очищена	до 100 мл

Препарат має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.

**Вміст борної кислоти (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>).** Не менше 28.5 мг/мл і не більше 31.5 мг/мл.

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Препарат горить полум'ям, облямованим зеленим кольором.

**B.** До 1 мл препарату додають 5 мл розчину натрію гідроксиду Р, 2 мл 0.05 М розчину йоду Р і перемішують; з'являється запах йодоформу та поступово утворюється жовтий осад.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод).** Від 67 % до 73 %.

25 мл препарату поміщають у круглодонну колбу місткістю 200–250 мл, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, додають воду Р до об'єму 75 мл і проводять визначення вмісту етанолу.

**Прозорість (2.2.1).** Препарат має бути прозорим.

**Кольоровість (2.2.2, метод II).** Препарат має бути безбарвним.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

2.0 мл препарату поміщають у колбу місткістю 100 мл, додають 20.0 мл гліцерину Р, попередньо нейтралізованого за розчином фенолфталеїну Р1 (0.75 мл), перемішують і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Потім до розчину додають ще 10.0 мл нейтралізованого гліцерину Р і, якщо забарвлення при цьому зникає, знову титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Додавання гліцерину та титрування 0.1 М розчином натрію гідроксиду продовжують, доки забарвлення не перестане зникати.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 6.183 мг H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>.

#### ЗБЕРІГАННЯ

При температурі не вище 25 °С.

#### МАРКУВАННЯ

Зазначають:

— препарат призначений для зовнішнього застосування.

## ЙОДУ РОЗЧИН СПИРТОВИЙ<sup>N</sup>

### Solutio Iodi spirituosa

#### Склад

Йод	5 г
Калію йодид	2 г
Етанол (96 %)	41 г
Вода очищена	до 100 мл

**Вміст йоду (I).** Не менше 47.5 мг/мл і не більше 52.5 мг/мл.

**Вміст калію йодиду (KI).** Не менше 19 мг/мл і не більше 21 мг/мл.

**Опис.** Прозора у тонкому шарі рідина червоно-бурого кольору, із характерним запахом.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** До 0.05 мл препарату додають 10 мл води Р, 1 мл розчину крохмалю, вільного від йодидів, Р і перемішують; з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

**B.** 2 мл препарату поміщають у ділильну лійку місткістю 25 мл, додають 5 мл води Р і витягають йод хлороформом Р порціями по 10 мл до знебарвлення водного шару. Водний шар відділяють. 2 мл одержаного розчину дають реакцію (а) на калій (2.3.1).

**C.** 0.2 мл розчину, приготованого у випробуванні В, дають реакцію (b) на йодиди (2.3.1).

**D.** До 2 мл препарату додають 4 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р і перемішують; рідина каламутніє та з'являється запах йодоформу.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод).** Від 46 % до 52 %.

50 мл препарату помішають у колбу місткістю 250 мл, додають при постійному збовтуванні невеликими порціями цинку порошок Р до знебарвлення розчину, потім додають 25 мл води Р і проводять визначення вмісту етанолу.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Йод.** 2.0 мл препарату помішають у конічну колбу місткістю 100 мл із притертою пробкою і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення розчину.

Вміст йоду, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{V_1 \times K_1 \times 12.69}{2},$$

де:

- $V_1$  — об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування препарату, у мілілітрах,  
 $K_1$  — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину натрію тіосульфату,  
 12.69 — кількість І (йоду атомарного), що відповідає 1 мл 0.1 М розчину натрію тіосульфату, у міліграмах.

**Калію йодид.** До розчину, одержаного після кількісного визначення йоду, додають 25 мл води Р, 2 мл кислоти оцтової Р, 0.2 мл розчину 1 г/л еозину Н Р<sup>N</sup> і титрують 0.1 М розчином срібла нітрату до переходу забарвлення осаду від жовтого до рожевого.

Вміст калію йодиду, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{(V_2 \times K_2 - V_1 \times K_1) \times 16.6}{2},$$

де:

- $V_2$  — об'єм 0.1 М розчину срібла нітрату, витрачений на титрування суми йоду та калію йодиду, у мілілітрах,  
 $V_1$  — об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування йоду у препараті, у мілілітрах,  
 $K_2$  — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину срібла нітрату,  
 $K_1$  — поправковий коефіцієнт до молярності 0.1 М розчину натрію тіосульфату,  
 16.6 — кількість калію йодиду, що відповідає 1 мл 0.1 М розчину срібла нітрату, у міліграмах.

#### ЗБЕРІГАННЯ

При температурі не вище 25 °С, у захищеному від світла місці.

## КАМФОРНИЙ СПИРТ<sup>N</sup>

### Spiritus camphoratus

#### Склад

Камфора рацемічна	10 г
Спирт (70 % об/об)	до 100 мл

Препарат має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.

**Вміст камфори (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O).** Не менше 95 мг/мл і не більше 105 мг/мл.

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина зі специфічним запахом камфори.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) випробовуваного розчину, приготованого для кількісного визначення, в області від 240 нм до 340 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (290±2) нм.

**В.** До 1 мл препарату додають 1 мл розчину 10 г/л ваніліну Р у кислоті сірчаній Р; з'являється червоне забарвлення.

**С.** До 0.5 мл препарату додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р і 2 мл 0.05 М розчину йоду; з'являється запах йодоформу та поступово утворюється жовтий осад.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Густина** (2.2.5 N, метод I). Від 0.886 г/см<sup>3</sup> до 0.895 г/см<sup>3</sup>.

**Етанол** (2.9.10, N, пікнометричний метод). Від 60 % до 65 %.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

**Випробовуваний розчин.** 1.0 мл препарату розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до 50.0 мл.

**Розчин порівняння.** 0.20 г ФСЗ камфори рацемічної розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 290 нм, використовуючи як компенсаційний розчин 96 % спирт Р.

Вміст камфори, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{A_1 \times m}{A_0 \times 2 \times 1000},$$

де:

$A_t$  — оптична густина випробовуваного розчину,

$A_0$  — оптична густина розчину порівняння,

$m$  — маса наважки ФСЗ камфори рацемічної, у грамах.

## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці, при температурі від 8 °С до 15 °С.

## МАРКУВАННЯ

Зазначають:

— препарат призначений для зовнішнього застосування.

# КЛОПІДОГРЕЛЮ ТАБЛЕТКИ<sup>N</sup>

## Clopidogreli tabulettae

Клопідогрелю таблетки містять клопідогрелю гідросульфат, у перерахунку на клопідогрель.

*Препарат має відповідати вимогам статті «Таблетки» та наведеним нижче вимогам.*

**Вміст клопідогрелю (C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S).** Не менше 92.5 % і не більше 107.5 % від зазначеного вмісту.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) розчину, приготованого у випробуванні «Однорідність дозованих одиниць», в області від 250 нм до 300 нм повинен мати максимуми за тих самих довжин хвиль, що і розчин порівняння, приготований у випробуванні «Однорідність дозованих одиниць».

**В.** Переглядають хроматограму, одержану в розділі «Кількісне визначення».

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

## ВИПРОБУВАННЯ

### Розчинення (2.9.3).

*Середовище розчинення:* буферний розчин рН 2.0 Р; 1000 мл.

*Прилад:* прилад із лопаттю, швидкість обертання 50 об/хв.

*Час розчинення:* 30 хв.

*Розчин порівняння.* Наважку ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату розчиняють у метанолі Р до одержання розчину із концентрацією 5 мг/мл. Одержаний розчин доводять буферним розчином рН 2.0 Р до одержання розчину із концентрацією 0.1 мг/мл.

Визначення проводять спектрофотометрично у максимумі за довжини хвилі близько 240 нм.

*Нормування:* не менше 80 % (Q) від зазначеного вмісту C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S.

### Однорідність дозованих одиниць (2.9.40).

1 таблетку поміщають у мірну колбу, додають 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої до об'єму 50.0 мл, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, охолоджують і фільтрують крізь підхожий фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, відкидаючи перші 5 мл фільтрату. Одержаний фільтрат розводять 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої до одержання розчину із концентрацією клопідогрелю 0.15 мг/мл.

Визначення проводять спектрофотометрично в максимумі за довжини хвилі 270 нм, використовуючи розчин порівняння, приготований таким чином: 100.0 мг ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату розчиняють у 0.1 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50.0 мл, 5.0 мл одержаного розчину доводять 0.1 М розчином кислоти хлористоводневої до об'єму 50.0 мл.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у розділі «Кількісне визначення».

*Випробовуваний розчин.* Зважують і тонко здрібнюють на порошок 20 таблеток. Наважку порошку, еквівалентну 75 мг клопідогрелю, розчиняють у 5 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину рухомою фазою до 200.0 мл, перемішують, витримують протягом 10 хв і знову перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь підхожий фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

*Розчин порівняння (а).* Наважки ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату, ФСЗ ДФУ клопідогрелю домішки А, ФСЗ ДФУ клопідогрелю домішки С розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину метанолом Р до одержання розчину із концентраціями 40 мкг/мл, 250 мкг/мл, 300 мкг/мл, відповідно. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл і перемішують, одержуючи таким чином розчин із концентраціями близько 1 мкг/мл, 6 мкг/мл, 7.5 мкг/мл, відповідно.

Хроматографують розчин порівняння (б), приготований, як зазначено в розділі «Кількісне визначення», і розчин порівняння (а).

*Відносні часи утримування* до клопідогрелю (час утримування клопідогрелю близько 5.3 хв), визначені із хроматограми розчину порівняння (б): двох енантіомерів домішки В — близько 0.8 і 1.2, відповідно; ви-

значені із хроматограми розчину порівняння (а): домішки А – близько 0.5; домішки С – близько 2.0.

*Придатність хроматографічної системи:*

– коефіцієнт розділення: не менше 2.5 для піків клопідогрелю та першого енантіомера домішки В на хроматограмі розчину порівняння (b).

Хроматографують декілька разів ( $n_o$ ) розчин порівняння (а).

Визначають відносне стандартне відхилення для площі піка кожної домішки ( $RSD_i$ ). Величина  $n_o$  є достатньою, якщо одержане значення  $RSD_i$  не перевищує  $RSD_{max}$ , наведене нижче.

$n_o$	2	3	4
$RSD_{max} \%$	2.5	6.7	9.6

Якщо одержана величина  $RSD_i$  не перевищує  $RSD_{max}$ , поперемінно хроматографують однакову кількість  $n \geq n_o$  разів розчин порівняння (а) та випробовуваний розчин.

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (а).

Вміст домішки А та домішки С, у відсотках до зазначеного вмісту клопідогрелю у таблетці, обчислюють за формулою:

$$\frac{20 \times 321.82 \times C \times m_o \times S}{419.90 \times t \times a \times S_o}$$

де:

321.82 — молекулярна маса клопідогрелю,

419.90 — молекулярна маса клопідогрелю гідросульфату,

$C$  — вміст домішки А або домішки С у розчині порівняння (а), у мікрограмах на мілілітр,

$t$  — маса наважки порошку таблеток, що взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах,

$m_o$  — середня маса однієї таблетки, у міліграмах,

$a$  — зазначений вміст клопідогрелю в одній таблетці, у міліграмах,

$S$  — площа піка домішки А або домішки С на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_o$  — площа піка домішки А або домішки С на хроматограмі розчину порівняння (а).

Вміст будь-якої іншої домішки (крім домішки В), у відсотках до зазначеного вмісту клопідогрелю у таблетці, обчислюють за формулою:

$$\frac{20 \times 321.82 \times C_c \times m_o \times S}{419.90 \times t \times a \times S_o}$$

де:

321.82 — молекулярна маса клопідогрелю,

419.90 — молекулярна маса клопідогрелю гідросульфату,

$C_c$  — вміст клопідогрелю гідросульфату в розчині порівняння (а), у мікрограмах на мілілітр,

$t$  — маса наважки порошку таблеток, що взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах,

$m_o$  — середня маса однієї таблетки, у міліграмах,

$a$  — зазначений вміст клопідогрелю в одній таблетці, у міліграмах,

$S$  — площа піка будь-якої іншої домішки на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_o$  — площа піка будь-якої іншої домішки на хроматограмі розчину порівняння (а).

*Нормування:*

Вміст усіх супровідних домішок обчислюють у перерахунку на гідросульфат, виходячи із заявленого вмісту гідросульфату у ФСЗ відповідної домішки.

– домішка А: не більше 1.2 %,

– домішка С: не більше 1.5 %,

– будь-яка інша домішка (крім домішки В): не більше 0.2 %,

– сума домішок (крім домішки В): не більше 2.5 %.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Випробовуваний розчин.* Зважують і тонко здрібнюють на порошок 20 таблеток. До наважки порошку, еквівалентної 75 мг клопідогрелю, додають 50 мл метанолу Р, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, перемішують протягом 30 хв, доводять об'єм розчину метанолом Р до 100.0 мл і знову перемішують. 5.0 мл одержаного розчину доводять метанолом Р до об'єму 50.0 мл і перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь підходящий фільтр із розміром пор 0.45 мкм або менше, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

*Розчин порівняння (а).* Наважку ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину метанолом Р до одержання розчину із концентрацією 0.1 мг/мл.

Вміст усіх супровідних домішок обчислюють у перерахунку на гідросульфат, виходячи із заявленого вмісту гідросульфату у ФСЗ відповідної домішки.

*Розчин порівняння (b).* Наважки ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату, ФСЗ ДФУ клопідогрелю домішки В розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину метанолом Р до одержання розчину із концентраціями 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, відповідно. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл і перемішують.

*Колонка:*

– розмір: 0.15 м × 4.6 мм,

– нерухома фаза: овомукоїд, білок, що здатний розпізнавати оптичні ізомери, хімічно прищеплений до частинок силікагелю близько 5 мкм діаметром і розміром пор близько 120 Å.



**Рухома фаза:** суміш фосфатний буферний розчин — ацетонітрил Р (75:25) фільтрують та дегазують. Фосфатний буферний розчин готують таким чином: 1.36 г калію дигідрофосфату Р розчиняють у 500 мл води Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000 мл. Якщо необхідно, регулюють склад рухомої фази.

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

**Об'єм проби, що вводиться:** 10 мкл.

Хроматографують розчини порівняння (b) і (a).

**Відносні часи утримування** до клопідогрелю (час утримування клопідогрелю близько 5.3 хв), визначені із хроматограми розчину порівняння (b): двох енантіомерів домішки В — близько 0.8 і 1.2, відповідно.

**Придатність хроматографічної системи:**

— коефіцієнт розділення: не менше 2.5 для піків клопідогрелю та першого енантіомера домішки В на хроматограмі розчину порівняння (b).

Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (a).

Вміст клопідогрелю ( $C_6H_{16}ClNO_2S$ ) в одній таблетці, рахуючи на середню масу таблетки, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$\frac{1000 \times 321.82 \times C \times m_0 \times S}{419.90 \times t \times S_0}$$

де:

321.82 — молекулярна маса клопідогрелю,

419.90 — молекулярна маса клопідогрелю гідросульфату,

$C$  — вміст ФСЗ ДФУ клопідогрелю гідросульфату у розчині порівняння, у міліграмах на мілілітр,

$S$  — площа піка клопідогрелю на хроматограмі випробовуваного розчину,

$S_0$  — площа піка клопідогрелю на хроматограмі розчину порівняння,

$m_0$  — середня маса однієї таблетки, у міліграмах,

$t$  — маса наважки порошку таблеток, що взята для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах.

## САЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ РОЗЧИН СПИРТОВИЙ<sup>N</sup>

### Solutio Acidi salicylici spirituosae

**Склад**

Кислота саліцилова 1 г  
Спирт (70 %, об/об) до 100 мл

**Препарат має відповідати вимогам статті «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» та наведеним нижче вимогам.**

**Вміст саліцилової кислоти ( $C_7H_6O_3$ ).** Не менше 9.5 мг/мл і не більше 10.5 мг/мл.

**Опис.** Прозора, безбарвна рідина.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** 5.0 мл препарату розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину самим розчинником до 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 0.5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і доводять об'єм розчину 96 % спиртом Р до позначки.

Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 220 нм до 350 нм повинен мати два максимуми за довжин хвиль 236 нм і 304 нм.

**B.** До 0.5 мл препарату додають 1 мл води Р, 0.05 мл розчину заліза(III) хлориду РЗ і перемішують; з'являється фіолетове забарвлення, що зникає при додаванні 0.5 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р.

**C.** До 0.5 мл препарату додають 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, 2 мл 0.05 М розчину йоду і перемішують; з'являється запах йодоформу та поступово утворюється жовтий осад.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Прозорість (2.2.1).** Препарат має бути прозорим.

**Кольоровість (2.2.2, метод ІІ).** Препарат має бути безбарвним.

**Етанол (2.9.10, N, пікнометричний метод).** Від 67 % до 73 %.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

10.0 мл препарату поміщають у колбу місткістю 50 мл і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0.5 мл розчину фенофталеїну Р1.

1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 13.81 мг  $C_7H_6O_3$ .

### ЗБЕРІГАННЯ

При температурі від 8 °С до 15 °С, у захищеному від світла місці.

### МАРКУВАННЯ

Зазначають:

— препарат призначений для зовнішнього застосування.

## ЦЕФАЗОЛІН НАТРІЮ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ<sup>N</sup>

### Cefazolinum sodium for injection

**Склад.** Цефазолін натрію для ін'єкцій є стерильний порошок цефазоліну натрію, вміщений у герметично закупорений контейнер.

*Препарат має відповідати вимогам статті «Лікарські засоби для парентерального застосування. Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів» та наведеним нижче вимогам.*

**Вміст цефазоліну ( $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ ).** Не менше 90.0 % і не більше 105.0 % від вмісту, зазначеного на етикетці.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) препарату має відповідати спектру *ФСЗ цефазоліну натрію*.

**C.** Препарат дає реакцію (a) на натрій (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 2.50 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено в розділі «Супровідні домішки», 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).** Розчину S має бути прозорим.

**Кольоровість розчину.** Оптична густина розчину S, виміряна за довжини хвилі 430 нм, не має перевищувати 0.15.

**pH (2.2.3).** Від 4.0 до 6.0. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначають масу вмісту 10 контейнерів (2.9.5) і змішують вміст цих 10 контейнерів.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Супровідні домішки» монографії *Цефазолін натрію*, використовуючи для приготування випробовуваного розчину 50.0 мг наважки змішаного вмісту 10 контейнерів.

*Нормування:*

- *будь-яка домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %),
- *сума домішок:* сума площ піків не має перевищувати 4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (4.0 %),
- *не враховують:* піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %).

**Вода (2.5.12).** Не більше 6.0 %. Визначення проводять із 0.100 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено в розділі «Супровідні домішки».

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.15 МО/мг цефазоліну, якщо препарат застосовують у максимальній дозі 33.3 міліграмів на кілограм маси тіла за годину або менше. Якщо препарат застосовують у максимальній дозі більше 33.3 міліграмів на кілограм маси тіла за годину, граничний вміст ендотоксинів розраховують як зазначено.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Кількісне визначення» монографії *Цефазолін натрію*, використовуючи для приготування випробовуваного розчину 50.0 мг наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено в розділі «Супровідні домішки».

Обчислюють вміст  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$  (цефазоліну) в одному контейнері, розраховуючи на середню масу вмісту контейнера, виходячи із заявленого вмісту цефазоліну у *ФСЗ цефазоліну натрію*.

#### ЗБЕРІГАННЯ

У герметично закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

#### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають вміст цефазоліну натрію у контейнері, у перерахунку на цефазолін.

*Час розчинення препарату та розчинники зазначають в окремій статті.*

## ЦЕФОТАКСИМ НАТРІЮ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ<sup>N</sup>

### Cefotaximum sodium for injection

**Склад.** Цефотаксим натрію для ін'єкцій є стерильний порошок цефотаксиму натрію, вміщений у герметично закупорений контейнер.

Препарат має відповідати вимогам статті «Лікарські засоби для парентерального застосування. Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів» та наведеним нижче вимогам.

**Вміст цефотаксиму ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ).** Не менше 90.0 % і не більше 110.0 % від вмісту, зазначеного на етикетці.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) препарату має відповідати спектру *ФСЗ цефотаксиму натрію*.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при визначенні супровідних домішок, час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**С.** Препарат дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 2.5 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено у розділі «Супровідні домішки», 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.

**Кольоровість розчину.** Оптична густина (2.2.25) розчину S, виміряна за довжини хвилі 430 нм, не має перевищувати 0.60.

**pH (2.2.3).** Від 4.5 до 6.5. Вимірюють pH розчину S.

**Супровідні домішки.** Визначають масу вмісту 10 контейнерів (2.9.5) і змішують вміст цих 10 контейнерів.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Супровідні домішки» монографії *Цефотаксим натрію*, використовуючи для приготування випробовуваного розчину 40.0 мг наважки змішаного вмісту 10 контейнерів.

*Нормування:*

- *будь-яка домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (1.0 %);
- *сума домішок:* сума площ піків на має перевищувати 4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (4 %);
- *не враховують:* домішки, площа піка яких менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**Вода (2.5.12).** Не більше 3.0 %. Визначення проводять із 0.300 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено у розділі «Супровідні домішки».

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.05 МО/1 мг цефотаксиму.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Супровідні домішки» із такими змінами.

*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин, розчин порівняння (а).

Обчислюють вміст цефотаксиму ( $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ ) в одному контейнері, розраховуючи на середню масу вмісту контейнера, виходячи із заявленого вмісту цефотаксиму в *ФСЗ цефотаксиму натрію*.

## ЗБЕРІГАННЯ

У герметично закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

## МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають вміст цефотаксиму натрію у контейнері, у перерахунку на цефотаксим.

*Час розчинення препарату та розчинники зазначають в окремій статті.*

ЦЕФТРИАКСОН НАТРІЮ  
ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ<sup>N</sup>

## Ceftriaxonum sodium for injection

**Склад.** Цефтриаксон натрію для ін'єкцій є стерильний порошок цефтриаксону натрію, вміщений у герметично закупорений контейнер.

*Препарат має відповідати вимогам статті «Лікарські засоби для парентерального застосування. Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів» та наведеним нижче вимогам.*

**Вміст цефтриаксону ( $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ ).** Не менше 92.0 % і не більше 108.0 % від вмісту, зазначеного на етикетці.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) препарату має відповідати спектру *ФСЗ цефтриаксону натрію*.

**В.** На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у випробуванні «Кількісне визначення», час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

**С.** Препарат дає реакцію (а) на натрій (2.3.1).

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 2.40 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено у розділі «Супровідні домішки»,

розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

**Прозорість розчину (2.2.1).** 2 мл розчину *S* доводять водою *P* до об'єму 20 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон  $Y_3$  або  $BY_5$ .

**pH (2.2.3).** Від 6.0 до 8.0. Вимірюють pH розчину *S*.

**Супровідні домішки.** Визначають масу вмісту 10 контейнерів (2.9.5) і змішують вміст цих 10 контейнерів.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Супровідні домішки» монографії *Цефтриаксон натрію*, використовуючи для приготування випробовуваного розчину 30.0 мг наважки змішаного вмісту 10 контейнерів.

*Нормування:*

- *будь-яка домішка:* площа піка не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.0 %);
- *сума домішок:* сума площ піків не має перевищувати 4 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (4.0 %);
- *не враховують:* піки, площа яких становить менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %).

**Вода (2.5.12).** Не більше 11.0 %. Визначення проводять із 0.100 г наважки змішаного вмісту 10 контейнерів, як зазначено у розділі «Супровідні домішки».

**Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).** Менше 0.08 МО/мг цефтриаксону, якщо препарат застосовують у максимальній дозі 62.5 міліграмів на кілограм маси тіла за годину або менше. Якщо препарат застосовують у максимальній дозі більше 62.5 міліграмів на кілограм маси тіла за годину, граничний вміст ендотоксинів розраховують як зазначено.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29), як зазначено в розділі «Супровідні домішки» із такими змінами.

*Проби, що вводяться:* випробовуваний розчин, розчин порівняння (а).

Обчислюють вміст  $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$  (цефтриаксону) в одному контейнері, розраховуючи на середню масу вмісту контейнера, виходячи із заявленого вмісту цефтриаксону у *ФСЗ цефтриаксону натрію*.

### ЗБЕРІГАННЯ

У герметично закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

### МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають вміст цефтриаксону натрію у контейнері, у перерахунку на цефтриаксон.

*Час розчинення препарату та розчинники зазначають в окремій статті.*

## ЗАГАЛЬНИЙ ЗМІСТ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ

Для зручності користування загальний зміст включає посилання на том ДФУ, що містить останню версію відповідної статті. Наприклад,

Дигітоксин .....1.1 - 322

означає, що остання версія монографії на *Дигітоксин* знаходиться у Доповненні 1 на с. 322.

Основний том ДФУ позначено **1.0**.

I.	РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ .....	1.0 - 1
II.	СЕКРЕТАРІАТ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ .....	1.2 - 13
III.	ВІДПОВІДАЛЬНІ ОСОБИ .....	1.2 - 15
IV.	ОРГАНІЗАЦІ ТА УСТАНОВИ УКРАЇНИ, ЩО БРАЛИ УЧАСТЬ У РОЗРОБЦІ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ .....	1.2 - 17
V.	ОРГАНІЗАЦІЇ ТА УСТАНОВИ, ЩО СПРИЯЛИ ВИДАННЮ ДОПОВНЕННЯ 2 ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ 1 ВИДАННЯ .....	1.2 - 19
VI.	ВСТУП .....	1.2 - 21
VII.	ДОДАТКИ ДО ДІЮЧИХ ТЕКСТІВ ДФУ .....	1.2 - 23

## ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ

1.	ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ .....	1.2 - 33
1.1.	ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ .....	1.2 - 33
1.2.	ІНШІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ НА ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ Й МОНОГРАФІЇ .....	1.2 - 34
1.3.	ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ .....	1.2 - 35
1.4.	МОНОГРАФІЇ .....	1.2 - 35
1.5.	СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ .....	1.2 - 39
1.6.	ОДИНИЦІ МІЖНАРОДНОЇ СИСТЕМИ (СИ), ВИКОРИСТОВУВАНІ У ФАРМАКОПЕЇ, І ЇХНЯ ВІДПОВІДНІСТЬ ІНШИМ ОДИНИЦЯМ .....	1.2 - 40
2.	МЕТОДИ АНАЛІЗУ	
2.1.	ОБЛАДНАННЯ	
2.1.1.	Краплеміри .....	1.2 - 45
2.1.2.	Порівняльна таблиця пористості скляних фільтрів .....	1.0 - 13
2.1.4.	Сита .....	1.0 - 14
2.1.5.	Пробірки для порівняльних випробувань .....	1.2 - 45
1.2.	ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ	
2.2.1.	Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин .....	1.0 - 15
2.2.2.	Визначення ступеня забарвлення рідин .....	1.0 - 15
2.2.3.	Потенціометричне визначення рН .....	1.2 - 46
2.2.4.	Залежність між реакцією розчину, приблизним значенням рН і кольором індикаторів .....	1.2 - 47

2.2.5.	Відносна густина .....	<b>1.0</b> - 19
2.2.6.	Показник заломлення (індекс рефракції) .....	<b>1.2</b> - 47
2.2.7.	Оптичне обертання .....	<b>1.2</b> - 49
2.2.8.	Вязкість .....	<b>1.0</b> - 23
2.2.9.	Метод капілярної віскозиметрії .....	<b>1.0</b> - 23
2.2.10.	Метод ротаційної віскозиметрії .....	<b>1.0</b> - 24
2.2.11.	Температурні межі перегонки .....	<b>1.0</b> - 25
2.2.12.	Температура кипіння .....	<b>1.1</b> - 9
2.2.13.	Визначення води методом відгону .....	<b>1.0</b> - 26
2.2.14.	Температура плавлення — капілярний метод .....	<b>1.0</b> - 27
2.2.15.	Температура плавлення — відкритий капілярний метод .....	<b>1.2</b> - 50
2.2.16.	Температура плавлення — метод миттєвого плавлення .....	<b>1.0</b> - 28
2.2.17.	Температура краплепадіння .....	<b>1.0</b> - 28
2.2.18.	Температура твердіння .....	<b>1.0</b> - 29
2.2.19.	Амперометричне титрування .....	<b>1.0</b> - 30
2.2.20.	Потенціометричне титрування .....	<b>1.0</b> - 30
2.2.21.	Флуориметрія .....	<b>1.1</b> - 9
2.2.22.	Атомно-емісійна спектрометрія .....	<b>1.0</b> - 32
2.2.23.	Атомно-абсорбційна спектрометрія .....	<b>1.0</b> - 32
2.2.24.	Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області .....	<b>1.0</b> - 34
2.2.25.	Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях .....	<b>1.2</b> - 50
2.2.26.	Хроматографія на папері .....	<b>1.1</b> - 9
2.2.27.	Тонкошарова хроматографія .....	<b>1.2</b> - 56
2.2.28.	Газова хроматографія .....	<b>1.2</b> - 59
2.2.29.	Рідинна хроматографія .....	<b>1.2</b> - 60
2.2.30.	Ексклюзивна хроматографія .....	<b>1.2</b> - 62
2.2.31.	Електрофорез .....	<b>1.1</b> - 12
2.2.32.	Втрата в масі при висушуванні .....	<b>1.2</b> - 63
2.2.33.	Спектрометрія ядерного магнітного резонансу .....	<b>1.1</b> - 18
2.2.34.	Термічний аналіз .....	<b>1.2</b> - 64
2.2.35.	Осмоляльність .....	<b>1.0</b> - 50
2.2.36.	Потенціометричне визначення концентрації іонів з використанням іонселективних електродів .....	<b>1.1</b> - 20
2.2.38.	Питома електропровідність .....	<b>1.1</b> - 22
2.2.39.	Молекулярно-масовий розподіл декстранів .....	<b>1.1</b> - 23
2.2.40.	Спектрометрія у ближній інфрачервоній області спектра .....	<b>1.2</b> - 67
2.2.42.	Густина твердих речовин .....	<b>1.2</b> - 72
2.2.43.	Мас-спектрометрія .....	<b>1.2</b> - 73
2.2.44.	Визначення вмісту загального органічного вуглецю у воді для фармацевтичного застосування .....	<b>1.1</b> - 26
2.2.45.	Надкритична хроматографія .....	<b>1.2</b> - 77
2.2.46.	Методи хроматографічного розділення .....	<b>1.2</b> - 78
2.2.N.1.	Титрування у неводних розчинниках .....	<b>1.0</b> - 51
2.2.N.2.	Валідація аналітичних методик і випробувань .....	<b>1.2</b> - 85
<b>2.3.</b>	<b>ІДЕНТИФІКАЦІЯ</b>	
2.3.1.	Реакції ідентифікації на іони і функціональні групи .....	<b>1.0</b> - 68
2.3.2.	Ідентифікація жирних олій методом тонкошарової хроматографії .....	<b>1.2</b> - 101
2.3.3.	Ідентифікація феногіазинів методом тонкошарової хроматографії .....	<b>1.0</b> - 74
2.3.4.	Визначення запаху .....	<b>1.0</b> - 74
<b>2.4.</b>	<b>ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК</b>	
2.4.1.	Амонію солі .....	<b>1.0</b> - 75
2.4.2.	Арсен .....	<b>1.0</b> - 75
2.4.3.	Кальцій .....	<b>1.0</b> - 76
2.4.4.	Хлориди .....	<b>1.0</b> - 76
2.4.5.	Фториди .....	<b>1.0</b> - 77
2.4.6.	Магній .....	<b>1.0</b> - 77
2.4.7.	Магній і лужноземельні метали .....	<b>1.0</b> - 77
2.4.8.	Важкі метали .....	<b>1.0</b> - 78

2.4.9.	Залізо .....	1.0 - 80
2.4.10.	Свинець у цурках .....	1.0 - 80
2.4.11.	Фосфати .....	1.0 - 80
2.4.12.	Калій .....	1.0 - 80
2.4.13.	Сульфати .....	1.0 - 81
2.4.14.	Сульфатна зола .....	1.0 - 81
2.4.15.	Нікель у поліолах .....	1.0 - 81
2.4.16.	Загальна зола .....	1.0 - 81
2.4.17.	Алюміній .....	1.0 - 82
2.4.18.	Вільний формальдегід .....	1.0 - 82
2.4.19.	Лужні домішки у жирних оліях .....	1.0 - 82
2.4.20.	Антиоксиданти у жирних оліях .....	1.0 - 83
2.4.21.	Сторонні олії у жирних оліях методом тонкошарової хроматографії .....	1.0 - 84
2.4.22.	Сторонні олії у жирних оліях методом газової хроматографії .....	1.0 - 85
2.4.23.	Стерини у жирних оліях .....	1.0 - 88
2.4.24.	Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей .....	1.1 - 27
2.4.25.	Залишкові кількості етиленоксиду і діоксану .....	1.0 - 90
2.4.26.	N,N-диметиланілін .....	1.0 - 91
2.4.27.	Важкі метали у препаратах рослинного походження і жирних оліях .....	1.2 - 102
2.4.28.	2-етилгексанова кислота .....	1.0 - 92
2.4.N.1.	Цинк .....	1.0 - 93
2.4.N.2.	Речовини, що легко обвуглюються .....	1.0 - 93
2.5.	<b>МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ</b>	
2.5.1.	Кислотне число .....	1.0 - 94
2.5.2.	Ефірне число .....	1.0 - 94
2.5.3.	Гідроксильне число .....	1.0 - 94
2.5.4.	Йодне число .....	1.1 - 34
2.5.5.	Перекисне число .....	1.0 - 96
2.5.6.	Число омилення .....	1.0 - 97
2.5.7.	Неомилювані речовини .....	1.0 - 97
2.5.8.	Визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу .....	1.1 - 34
2.5.9.	Визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою .....	1.0 - 98
2.5.10.	Метод спалювання у колбі з киснем .....	1.1 - 35
2.5.11.	Комплексометричне титрування .....	1.0 - 98
2.5.12.	Визначення води напівмікрометодом (метод К. Фішера) .....	1.0 - 99
2.5.13.	Алюміній в адсорбованих вакцинах .....	1.2 - 104
2.5.14.	Кальцій в адсорбованих вакцинах .....	1.2 - 104
2.5.15.	Фенол у імуносироватках і вакцинах .....	1.2 - 104
2.5.16.	Протеїн у полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 104
2.5.17.	Нуклеїнові кислоти в полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 104
2.5.18.	Фосфор у полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 105
2.5.19.	O-Ацетил у полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 105
2.5.20.	Гексозаміни в полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 105
2.5.21.	Метилпентози в полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 106
2.5.22.	Уронові кислоти в полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 106
2.5.23.	Сіалова кислота в полісахаридних вакцинах .....	1.2 - 107
2.5.32.	Визначення води мікрометодом .....	1.2 - 107
2.6.	<b>БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b>	
2.6.1.	Стерильність .....	1.2 - 109
2.6.8.	Пірогени .....	1.0 - 107
2.6.9.	Аномальна токсичність .....	1.0 - 109
2.6.11.	Депресорні речовини .....	1.1 - 37
2.6.12.	Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів) .....	1.1 - 37
2.6.13.	Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (випробування на окремі види мікроорганізмів) .....	1.1 - 42

2.6.14.	Бактеріальні ендотоксини .....	<b>1.2 - 115</b>
<b>2.7.</b>	<b>БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ</b>	
2.7.1.	Імунохімічні методи .....	<b>1.1 - 55</b>
2.7.2.	Кількісне визначення антибіотиків мікробіологічним методом .....	<b>1.0 - 139</b>
<b>2.8.</b>	<b>МЕТОДИ ФАРМАКОГНОЗІЇ</b>	
2.8.1.	Зола, не розчинна в хлористоводневій кислоті .....	<b>1.2 - 126</b>
2.8.2.	Сторонні домішки в лікарській рослинній сировині .....	<b>1.1 - 59</b>
2.8.3.	Продихи та продиховий індекс .....	<b>1.2 - 126</b>
2.8.4.	Показник набухання .....	<b>1.2 - 126</b>
2.8.5.	Вода в ефірних оліях .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.6.	Сторонні ефіри в ефірних оліях .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.7.	Жирні олії й осмолені ефірні олії в ефірних оліях .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.8.	Запах та смак ефірних олій .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.9.	Залишок після випарювання ефірних олій .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.10.	Розчинність ефірних олій у спирті .....	<b>1.2 - 127</b>
2.8.11.	Кількісне визначення 1,8-цинеолу в ефірних оліях .....	<b>1.2 - 128</b>
2.8.12.	Визначення вмісту ефірних олій у лікарських засобах рослинного походження .....	<b>1.1 - 59</b>
2.8.13.	Залишкові кількості пестицидів .....	<b>1.1 - 60</b>
2.8.14.	Визначення танінів у лікарських засобах рослинного походження .....	<b>1.2 - 128</b>
2.8.15.	Показник гіркоти .....	<b>1.2 - 129</b>
2.8.16.	Визначення сухого залишку екстрактів .....	<b>1.1 - 63</b>
2.8.17.	Визначення втрати в масі при висушуванні екстрактів .....	<b>1.1 - 64</b>
<b>2.9.</b>	<b>ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ</b>	
2.9.1.	Розпадання таблеток і капсул .....	<b>1.2 - 131</b>
2.9.2.	Розпадання супозиторіїв і песаріїв .....	<b>1.0 - 151</b>
2.9.3.	Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм .....	<b>1.2 - 134</b>
2.9.4.	Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів .....	<b>1.2 - 143</b>
2.9.5.	Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу .....	<b>1.1 - 70</b>
2.9.6.	Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу .....	<b>1.1 - 71</b>
2.9.7.	Стираність таблеток без оболонки .....	<b>1.2 - 146</b>
2.9.8.	Стійкість таблеток до роздавлювання .....	<b>1.0 - 161</b>
2.9.9.	Вимірювання консистенції методом пенетрометрії .....	<b>1.1 - 74</b>
2.9.10.	Вміст етанолу й алкоголеметричні таблиці .....	<b>1.1 - 76</b>
2.9.11.	Визначення вмісту метанолу і 2-пропанолу .....	<b>1.1 - 82</b>
2.9.12.	Ситовий аналіз .....	<b>1.0 - 162</b>
2.9.13.	Визначення розміру часток порошків методом мікроскопії <i>(вилучено)</i> .....	<b>1.0 - 162</b>
2.9.14.	Визначення питомої площі поверхні методом проникності повітря .....	<b>1.2 - 147</b>
2.9.15.	Насипний об'єм .....	<b>1.0 - 162</b>
2.9.16.	Плинність .....	<b>1.0 - 163</b>
2.9.17.	Об'єм лікарських засобів парентерального застосування, що витягається .....	<b>1.2 - 149</b>
2.9.18.	Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток .....	<b>1.2 - 150</b>
2.9.19.	Механічні включення: невидимі частки .....	<b>1.2 - 164</b>
2.9.20.	Механічні включення: видимі частки .....	<b>1.0 - 166</b>
2.9.21.	Механічні включення: невидимі частки <i>(вилучено, введено у статтю 2.9.19)</i> .....	<b>1.0 - 166</b>
2.9.22.	Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв .....	<b>1.1 - 83</b>
2.9.23.	Пікнометричне визначення густини твердих речовин .....	<b>1.2 - 167</b>
2.9.24.	Стійкість супозиторіїв і песаріїв до руйнування <i>(вилучено)</i> .....	<b>1.1 - 84</b>
2.9.25.	Тест «Розчинення» для гумок жувальних медичних .....	<b>1.2 - 168</b>
2.9.26.	Визначення питомої площі поверхні адсорбцією газу .....	<b>1.2 - 170</b>
2.9.27.	Однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів .....	<b>1.1 - 86</b>
2.9.28.	Визначення маси або об'єму вмісту контейнера для рідких і м'яких лікарських форм <i>(вилучено)</i> .....	<b>1.1 - 86</b>
2.9.29.	Власне розчинення .....	<b>1.2 - 174</b>



2.9.37.	Оптична мікроскопія .....	<b>1.2</b> - 175
2.9.38.	Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням .....	<b>1.2</b> - 177
2.9.40.	Однорідність дозованих одиниць .....	<b>1.2</b> - 181
2.9.42.	Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм .....	<b>1.2</b> - 184
2.9.43.	Спостережуване розчинення .....	<b>1.2</b> - 185

### **3. МАТЕРІАЛИ ТА КОНТЕЙНЕРИ**

#### **3.1. МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА КОНТЕЙНЕРІВ**

3.1.1.	Матеріали для контейнерів для людської крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 87
3.1.1.1.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для людської крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 87
3.1.1.2.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для трубок, використовуваних в комплектах для переливання крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 91
3.1.3.	Поліолефіни .....	<b>1.1</b> - 94
3.1.4.	Поліетилен без добавок для контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів .....	<b>1.1</b> - 99
3.1.5.	Поліетилен з добавками для контейнерів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів .....	<b>1.1</b> - 100
3.1.6.	Поліпропілен для контейнерів і закупорювальних засобів для лікарських засобів для парентерального застосування і очних лікарських засобів .....	<b>1.1</b> - 105
3.1.7.	Поліетиленвінілацетат для контейнерів і трубок для лікарських засобів для загального парентерального живлення .....	<b>1.1</b> - 109
3.1.8.	Силіконове масло, що використовується як змащувальна добавка .....	<b>1.1</b> - 112
3.1.9.	Силіконові еластомери для закупорювальних засобів і трубок .....	<b>1.1</b> - 113
3.1.10.	Матеріали на основі неластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для неін'єкційних водних розчинів .....	<b>1.1</b> - 114
3.1.11.	Матеріали на основі неластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для твердих лікарських форм для орального застосування .....	<b>1.1</b> - 117
3.1.13.	Добавки до пластмаси .....	<b>1.1</b> - 120
3.1.14.	Матеріали на основі пластифікованого полівінілхлориду для контейнерів для водних розчинів для внутрішньовенного введення .....	<b>1.1</b> - 123
3.1.15.	Поліетилентерефталат для контейнерів для лікарських засобів непарентерального застосування .....	<b>1.1</b> - 126

#### **1.2. КОНТЕЙНЕРИ**

3.2.1.	Скляні контейнери для фармацевтичного застосування .....	<b>1.1</b> - 129
3.2.2.	Пластмасові контейнери і закупорювальні засоби для фармацевтичного застосування .....	<b>1.1</b> - 133
3.2.2.1.	Пластмасові контейнери для водних розчинів для парентерального застосування .....	<b>1.1</b> - 134
3.2.3.	Стерильні пластмасові контейнери для людської крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 135
3.2.4.	Порожні стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 138
3.2.5.	Стерильні контейнери з пластифікованого полівінілхлориду для людської крові, що містять розчин антикоагулянта .....	<b>1.1</b> - 139
3.2.6.	Комплекти для переливання крові та компонентів крові .....	<b>1.1</b> - 139
3.2.8.	Стерильні одноразові пластмасові шприци .....	<b>1.1</b> - 141
3.2.9.	Гумові закупорювальні засоби для контейнерів з водними лікарськими засобами для парентерального застосування, для порошків і ліофілізованих порошків .....	<b>1.1</b> - 143

### **4. РЕАКТИВИ .....** **1.0** - 169, **1.1** - 4, **1.2** - 23

### **5. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ**

#### **5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ ПО СТЕРИЛЬНОСТІ**

5.1.1.	Методи приготування стерильних продуктів .....	<b>1.0</b> - 297
--------	--	------------------

5.1.2.	Біологічні індикатори стерилізації .....	1.0 -299
5.1.3.	Ефективність антимікробних консервантів .....	1.0 -301
5.1.4.	Мікробіологічна чистота лікарських засобів .....	1.0 -303
5.1.5.	Застосування концепції $F_0$ при паровій стерилізації водних лікарських засобів .....	1.0 -297
5.1.7.	Вірусна безпека .....	1.2 -189
5.2.	<b>ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ НА БІОЛОГІЧНІ ПРОДУКТИ</b>	
5.2.1.	Термінологія, яку використовують в монографіях на біологічні продукти .....	1.2 -190
5.3.	<b>СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ І КІЛЬКІСНИХ ВИЗНАЧЕНЬ</b> .....	1.1 -151
5.3.N.	<b>СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ</b> .....	1.1 -187
5.4.	<b>ЗАЛИШКОВІ КІЛЬКОСТІ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ</b> .....	1.1 -215
5.5.	<b>АЛКОГОЛЕМЕТРИЧНІ ТАБЛИЦІ</b> .....	1.1 -227
5.7.	<b>ТАБЛИЦЯ ФІЗИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДІОНУКЛІДІВ, НАВЕДЕНИХ У ФАРМАКОПЕЇ</b> .....	1.2 -192
5.9.	<b>ПОЛІМОРФІЗМ</b> .....	1.2 -199
5.10.	<b>КОНТРОЛЬ ДОМІШОК У СУБСТАНЦІЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ</b> .....	1.2 -200
5.11.	<b>РОЗДІЛ «ВЛАСТИВОСТІ» У МОНОГРАФІЯХ</b> .....	1.2 -205
5.N.1.	<b>ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ</b> .....	1.2 -206
5.N.1.1.	Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби .....	1.2 -206
5.N.1.1.1.	Терміни й умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів .....	1.2 -212
5.N.1.1.2.	Дані для розрахунків при приготуванні 1 л концентрованого розчину в масооб'ємній концентрації .....	1.2 -215
5.N.1.1.3.	Коефіцієнти збільшення об'єму водного розчину при розчиненні лікарських речовин .....	1.2 -216
5.N.1.2.	Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дорослих .....	1.2 -218
5.N.1.3.	Вищі разові та добові дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей .....	1.2 -228
5.N.2.	<b>ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ТА БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ</b> .....	1.2 -231
6.	<b>ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ</b>	
	Алергенні продукти .....	1.2 -257
	Вакцини для застосування людиною .....	1.2 -259
	Екстракти .....	1.1 -269
	Ефірні олії .....	1.2 -263
	Імуносироватка тварин для застосування людиною .....	1.2 -265
	Лікарські рослинні засоби .....	1.2 -268
	Лікарська рослинна сировина .....	1.2 -269
	Лікарські рослинні чаї .....	1.2 -270
	Продукти, одержувані за допомогою технології рекомбінантної ДНК .....	1.2 -271
	Продукти ферментації .....	1.1 -274
	Радіофармацевтичні лікарські засоби .....	1.2 -274
	Рослинні жирні олії .....	1.2 -282
	Субстанції для фармацевтичного застосування .....	1.1 -275

## 7. ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Вушні лікарські засоби .....	1.2 -287
Гранули .....	1.2 -289
Гумки жувальні медичні .....	1.2 -291
Капсули .....	1.2 -291
Лікарські засоби для вагінального застосування .....	1.2 -294
Лікарські засоби для зрошення .....	1.2 -297
Лікарські засоби для інгаляції .....	1.2 -298
Лікарські засоби для парентерального застосування .....	1.2 -303
Лікарські засоби для ректального застосування .....	1.2 -308
Лікарські засоби що знаходяться під тиском .....	1.2 -311
М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування .....	1.2 -312
Назальні лікарські засоби .....	1.2 -315
Настойки ( <i>вилучено, введено у загальну монографію «Екстракти»</i> ) .....	1.1 -269
Оромукосні лікарські засоби .....	1.2 -318
Очні лікарські засоби .....	1.2 -322
Палички .....	1.2 -326
Піни медичні .....	1.0 -518
Пластири трансдермальні .....	1.2 -327
Порошки для зовнішнього застосування .....	1.2 -328
Порошки для орального застосування .....	1.2 -329
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування .....	1.2 -330
Рідкі лікарські засоби для орального застосування .....	1.2 -331
Таблетки .....	1.2 -335
Тампони медичні .....	1.2 -340

## 12. ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Гомеопатичні лікарські засоби .....	1.1 -491
Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів .....	1.1 -492
Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів .....	1.1 -493

## МОНОГРАФІЇ

Адреналіну тартрат .....	1.1 -283
Азитроміцин .....	1.2 -343
Аланін .....	1.0 -313
Алтеї корені .....	1.2 -346
Алтеї листя .....	1.2 -347
Алтеї трава .....	1.2 -348
Амброксолу гідрохлорид .....	1.2 -350
Аміаку розчин концентрований .....	1.0 -314
Амітриптиліну гідрохлорид .....	1.2 -352
Амоксицилін тригідрат .....	1.2 -354
Амонію хлорид .....	1.1 -284
Ампіциліну натрієва сіль .....	1.1 -285
Ампіцилін тригідрат .....	1.2 -357
Анісова олія .....	1.2 -360
Арахісова олія гідрогенізована .....	1.2 -362
Арахісова олія рафінована .....	1.2 -363
Аргінін .....	1.0 -319
Аргініну гідрохлорид .....	1.0 -320
Артикаїну гідрохлорид .....	1.2 -364
Атенолол .....	1.0 -322
Атропіну сульфат .....	1.0 -323
Ацетилцестеїн .....	1.0 -325
Ацетон .....	1.2 -366
Ацикловір .....	1.1 -290
Бавовняна олія гідрогенізована .....	1.2 -369
Барію сульфат .....	1.2 -370
Бензилбензоат .....	1.2 -371

Бензилпеніциліну калієва сіль .....	1.0 -329
Бензилпеніциліну натрієва сіль .....	1.1 -295
Бензокаїн .....	1.2 -372
Бетаметазону дипропіонат .....	1.1 -298
Бісакодил .....	1.0 -334
Бобівника трилистого листя .....	1.2 -373
Бромгексину гідрохлорид .....	1.2 -375
Бузини квітки .....	1.2 -377
Бупівакаїну гідрохлорид .....	1.1 -300
Бупренорфіну гідрохлорид .....	1.0 -336
Бура .....	1.2 -378
Бутилгідрокситолуол .....	1.1 -302
Бутилгідроксіанізол .....	1.1 -303
Вазелін .....	1.2 -381
Вазелінове масло .....	1.2 -382
Валеріани корені .....	1.2 -383
Валін .....	1.0 -339
Ванілін .....	1.0 -340
Верапамілу гідрохлорид .....	1.0 -342
Вовчуга корені .....	1.2 -385
Вода високоочищена .....	1.2 -386
Вода для ін'єкцій .....	1.2 -388
Вода очищена .....	1.2 -391
Водню пероксиду розчин (3 %) .....	1.1 -309
Водню пероксиду розчин (30 %) .....	1.1 -310
Вугілля активоване .....	1.2 -394
Галоперидол .....	1.0 -345
Гвоздика .....	1.2 -397
Гвоздична олія .....	1.2 -398
Гентаміцину сульфат .....	1.2 -399
Гепарин натрію .....	1.2 -402
Гепарини низькомолекулярні .....	1.2 -403
Гібіскус .....	1.2 -407
Гідрокортизону ацетат .....	1.1 -313
Гінкго листя .....	1.2 -408
Гістидин .....	1.0 -349
Гістидину гідрохлорид моногідрат .....	1.0 -351
Глібенкламід .....	1.1 -315
Гліцерин .....	1.2 -409
Гліцерин (85 %) .....	1.2 -412
Гліцерину тринітрату розчин .....	1.0 -357
Гліцин .....	1.0 -359
Глоду плоди .....	1.2 -414
Глюкоза безводна .....	1.0 -360
Глюкоза моногідрат .....	1.2 -417
Декстран 40 для ін'єкцій .....	1.1 -321
Деревій .....	1.2 -421
Дигітоксин .....	1.1 -322
Дигоксин .....	1.1 -324
Дикалію фосфат .....	1.1 -326
Дилтіазему гідрохлорид .....	1.2 -423
Диметилсульфоксид .....	1.2 -425
Динатрію едетат .....	1.2 -426
Динатрію фосфат дигідрат .....	1.0 -364
Дипіридамол .....	1.2 -428
Дисульфірам .....	1.0 -366
Дифенгідраміну гідрохлорид .....	1.2 -429
Діазепам .....	1.0 -363
Доксицикліну хіклат .....	1.1 -329

Доксорубіцину гідрохлорид .....	1.1 - 332
Допаміну гідрохлорид .....	1.0 - 367
Евкаліпта листя .....	1.2 - 433
Евкаліптова олія .....	1.2 - 434
Еконазолу нітрат .....	1.0 - 369
Еналаприлу малеат .....	1.2 - 435
Еноксапирин натрію .....	1.2 - 437
Ергокальциферол .....	1.1 - 335
Ергометрину малеат .....	1.1 - 337
Етамбутолу гідрохлорид .....	1.2 - 438
Етамзилат .....	1.2 - 440
Етанол (96 %) .....	1.1 - 339
Етанол безводний .....	1.1 - 343
Етилморфіну гідрохлорид .....	1.2 - 441
Етилолеат .....	1.0 - 371
Ефір для наркозу .....	1.1 - 348
Заліза сульфат гептагідрат .....	1.1 - 351
Звіробій .....	1.2 - 443
Ібупрофен .....	1.1 - 353
Ізолейцин .....	1.0 - 373
Ізоніазид .....	1.2 - 447
Ізопропілміристат .....	1.2 - 448
Ізосорбїду динітрат розведений .....	1.0 - 374
Індометацин .....	1.2 - 449
Йод .....	1.1 - 357
Калію ацетат .....	1.1 - 359
Калію бромід .....	1.1 - 360
Калію гідроксид .....	1.1 - 361
Калію дигідрофосфат .....	1.1 - 362
Калію йодид .....	1.1 - 363
Калію перманганат .....	1.1 - 364
Калію хлорид .....	1.1 - 365
Калію цитрат .....	1.1 - 366
Кальцію гліцерофосфат .....	1.2 - 451
Кальцію глюконат .....	1.0 - 379
Кальцію глюконат для ін'єкцій .....	1.2 - 452
Кальцію карбонат .....	1.1 - 367
Кальцію лактат пентагідрат .....	1.1 - 368
Кальцію хлорид гексагідрат .....	1.1 - 369
Кальцію хлорид дигідрат .....	1.1 - 370
Камфора рацемічна .....	1.0 - 382
Канаміцину моносульфат .....	1.0 - 383
Каптоприл .....	1.0 - 385
Карбамазепін .....	1.2 - 454
Кетаміну гідрохлорид .....	1.0 - 386
Кетопрофен .....	1.2 - 456
Кетотифену гідрофумарат .....	1.2 - 458
Кислота аскорбінова .....	1.0 - 388
Кислота аспарагінова .....	1.0 - 389
Кислота ацетилсаліцилова .....	1.0 - 391
Кислота бензойна .....	1.1 - 371
Кислота борна .....	1.0 - 392
Кислота винна .....	1.1 - 372
Кислота глютамінова .....	1.0 - 393
Кислота лимонна безводна .....	1.2 - 460
Кислота лимонна моногідрат .....	1.2 - 462
Кислота малеїнова .....	1.1 - 374
Кислота нікотинаова .....	1.0 - 396
Кислота олеїнова .....	1.2 - 463

Кислота саліцилова .....	1.2 -464
Кислота сорбінова .....	1.0 -397
Кислота фолієва .....	1.1 -376
Кислота фосфорна концентрована .....	1.1 -378
Кислота фосфорна розведена .....	1.1 -378
Кислота хлористоводнева концентрована .....	1.1 -379
Клонідину гідрохлорид .....	1.0 -398
Клопідогрелю гідросульфат <sup>N</sup> .....	1.2 -465
Кодеїн .....	1.2 -468
Кокосова олія рафінована .....	1.2 -470
Кориці китайської олія .....	1.2 -471
Кориці цейлонської кори олія .....	1.2 -472
Кориці цейлонської листя олія .....	1.2 -473
Кофеїн .....	1.2 -474
Кофеїн моногідрат .....	1.2 -476
Кунжутна олія рафінована .....	1.2 -477
Лавандова олія .....	1.2 -481
Лактоза безводна .....	1.2 -483
Лактоза моногідрат .....	1.2 -485
Леводопа .....	1.2 -487
Левоментол .....	1.1 -383
Левотироксину натрієва сіль .....	1.1 -385
Лейцин .....	1.0 -403
Лимонна олія .....	1.2 -489
Липи квітки .....	1.2 -490
Лідокаїну гідрохлорид .....	1.2 -492
Лізіну гідрохлорид .....	1.0 -404
Лінкоміцину гідрохлорид .....	1.0 -406
Ліотироніну натрієва сіль .....	1.1 -387
Лопераміду гідрохлорид .....	1.2 -493
Магнію карбонат важкий .....	1.1 -389
Магнію карбонат легкий .....	1.1 -390
Магнію оксид важкий .....	1.0 -409
Магнію оксид легкий .....	1.0 -410
Магнію сульфат гептагідрат .....	1.1 -391
Магнію хлорид гексагідрат .....	1.1 -391
Макроголи .....	1.1 -393
Малтітол .....	1.2 -497
Маніт .....	1.2 -499
Маслинова олія нерафінована .....	1.2 -501
Маслинова олія рафінована .....	1.2 -502
Ментол рацемічний .....	1.1 -395
Меркаптопурин .....	1.1 -397
Метамізолу натрієва сіль .....	1.1 -398
Метилпарагідроксибензоат .....	1.0 -411
Метилсаліцилат .....	1.2 -504
Метилцелюлоза .....	1.1 -400
Метіонін .....	1.0 -412
Метоклопраміду гідрохлорид .....	1.2 -505
Метронідазол .....	1.2 -506
Мигдальна олія нерафінована .....	1.2 -507
Мигдальна олія рафінована .....	1.2 -508
Міді сульфат безводний .....	1.1 -401
Міді сульфат пентагідрат .....	1.1 -402
Міконазолу нітрат .....	1.1 -402
Нагідок квітки .....	1.2 -511
Налоксону гідрохлорид дигідрат .....	1.0 -415
Напроксен .....	1.0 -417
Натрію амідотризоат .....	1.1 -405
Натрію ацетат тригідрат .....	1.1 -406
Натрію бензоат .....	1.1 -407

Натрію бромід .....	1.1 -409
Натрію гідрокарбонат .....	1.1 -410
Натрію гідроксид .....	1.1 -411
Натрію дигідрофосфат дигідрат .....	1.0 -418
Натрію диклофенак .....	1.0 -419
Натрію йодид .....	1.1 -412
Натрію карбонат безводний .....	1.1 -413
Натрію карбонат декагідрат .....	1.1 -414
Натрію карбонат моногідрат .....	1.1 -415
Натрію лаурилсульфат .....	1.1 -415
Натрію метабісульфіт .....	1.0 -420
Натрію саліцилат .....	1.1 -416
Натрію сульфат безводний .....	1.1 -417
Натрію сульфат декагідрат .....	1.1 -418
Натрію сульфат безводний .....	1.1 -419
Натрію сульфат гептагідрат .....	1.1 -420
Натрію тетраборат .....	1.0 -421
Натрію тіосульфат .....	1.1 -421
Натрію фторид .....	1.0 -422
Натрію хлорид .....	1.1 -422
Натрію цетостеарилсульфат .....	1.1 -424
Натрію цитрат .....	1.0 -423
Нікотинамід .....	1.0 -424
Ністатин .....	1.2 -513
Нігразепам .....	1.0 -425
Нітрофурал .....	1.0 -426
Ніфедипін .....	1.2 -514
Оксазепам .....	1.2 -517
Окситетрацикліну гідрохлорид .....	1.2 -519
Омепразол .....	1.1 -427
Орнітину гідрохлорид <sup>N</sup> .....	1.0 -430
Папаверину гідрохлорид .....	1.2 -523
Парацетамол .....	1.1 -432
Пасифлора .....	1.2 -525
Пентоксифілін .....	1.0 -433
Піперазину адипінат .....	1.0 -434
Пірацетам .....	1.2 -526
Піридоксину гідрохлорид .....	1.0 -435
Піроксикам .....	1.2 -528
Повідон .....	1.1 -436
Повідон-йод .....	1.1 -439
Полісорбат 20 .....	1.2 -529
Преднізолон .....	1.2 -531
Преднізолон натрію фосфат .....	1.2 -532
Прокаїнамід гідрохлорид .....	1.0 -437
Прокаїну гідрохлорид .....	1.0 -438
Пролін .....	1.0 -439
Прометазину гідрохлорид .....	1.0 -441
Пропіленгліколь .....	1.1 -441
Пропілпарагідроксибензоат .....	1.0 -442
Пшениці зародків олія нерафінована .....	1.2 -534
Пшениці зародків олія рафінована .....	1.2 -535
Ранітидину гідрохлорид .....	1.2 -537
Резорцин .....	1.0 -445
Рибофлавін .....	1.0 -446
Рифампіцин .....	1.1 -446
Розмаринова олія .....	1.2 -539
Ртуті хлорид .....	1.1 -448
Серин .....	1.0 -449
Сечовина .....	1.2 -543

Сірка для зовнішнього застосування .....	1.1 -450
Собача кропива .....	1.2 -544
Соева олія гідрогенізована .....	1.2 -546
Соева олія рафінована .....	1.2 -547
Солодки корені .....	1.2 -548
Спирт бензиловий .....	1.1 -451
Спирт ізопропіловий .....	1.0 -450
Срібла нітрат .....	1.1 -453
Стрептоміцину сульфат .....	1.1 -453
Сульфаметоксазол .....	1.1 -456
Сульфаніламід .....	1.2 -550
Сульфациетамід натрію .....	1.2 -551
Тальк .....	1.2 -553
Твердий жир .....	1.0 -453
Теобромін .....	1.2 -555
Теофілін-етилендіамін .....	1.2 -556
Теофілін моногідрат .....	1.2 -557
Тестостерону пропіонат .....	1.2 -559
Тетрацикліну гідрохлорид .....	1.2 -561
Тимол .....	1.1 -459
Тирозин .....	1.0 -458
Титану діоксид .....	1.1 -460
Тіаміну гідробромід <sup>N</sup> .....	1.0 -454
Тіаміну гідрохлорид .....	1.0 -456
Треонін .....	1.0 -459
Триметоприм .....	1.1 -463
Триптофан .....	1.0 -461
Трифторпіразину гідрохлорид .....	1.1 -466
Трометамол .....	1.2 -563
Уабаїн .....	1.1 -469
Феназон .....	1.2 -565
Фенілаланін .....	1.0 -465
Фенілефрину гідрохлорид .....	1.2 -566
Феніраміну малеат .....	1.2 -568
Фенобарбітал .....	1.2 -569
Фенол .....	1.0 -466
Фентаніл .....	1.1 -471
Флуоксетину гідрохлорид .....	1.1 -472
Формальдегіду розчин (35 %) .....	1.1 -474
Фруктоза .....	1.1 -475
Фталілсульфатіазол .....	1.2 -571
Фторурацил .....	1.0 -469
Фуросемід .....	1.0 -470
Хлорамін .....	1.0 -473
Хлорамфенікол .....	1.2 -573
Хлорбутанол безводний .....	1.1 -477
Хлорбутанол гемігідрат .....	1.1 -478
Хлорпромазину гідрохлорид .....	1.0 -474
Цефазолін натрію .....	1.2 -575
Цефалексин моногідрат .....	1.2 -578
Цефіксим .....	1.1 -479
Цефотаксим натрію .....	1.2 -580
Цефтриаксон натрію .....	1.2 -583
Циклофосфамід .....	1.0 -481
Цинаризин .....	1.2 -585
Цинку оксид .....	1.1 -483
Цинку сульфат гептагідрат .....	1.1 -484
Цинку хлорид .....	1.1 -485
Ципрофлоксацину гідрохлорид .....	1.2 -585
Цистеїн <sup>N</sup> .....	1.0 -483
Ціанокобаламін .....	1.2 -589



Чайного дерева олія .....	1.2 - 591
Чистотіл .....	1.2 - 592

**N МОНОГРАФІЇ НА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Борної кислоти розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	1.2 - 597
Йоду розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	1.2 - 597
Камфорний спирт <sup>N</sup> .....	1.2 - 598
Клопідогрелю таблетки <sup>N</sup> .....	1.2 - 599
Саліцилової кислоти розчин спиртовий <sup>N</sup> .....	1.2 - 601
Цефазолін натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	1.2 - 602
Цефотаксим натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	1.2 - 602
Цефтриаксон натрію для ін'єкцій <sup>N</sup> .....	1.2 - 603

# Державна Фармакопея України

1-е видання

Доповнення 2

Державним підприємством «Науково-експертний фармакопейний центр»



Підписано до друку 29.01.2008 року. Формат 60×90/8.

Папір офсетний. Гарн. Ньютон. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 78.

Тираж 1000 прим.

Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»  
(свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців серія ДК № 1924 від 01.09.2004)  
61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33

Друк ФОП Наумов В.Ф.  
61085, м. Харків, вул. Продольна, 2