

Об утверждении общих и частных фармакопейных статей, включенных во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья»

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 марта 2020 г. № 18 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/35403 от 25.05.2020 г.) <W22035403p> (не внесены);

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 апреля 2022 г. № 27 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/38229 от 10.06.2022 г.) <W22238229p> (не внесены)

В соответствии со статьей 5¹ Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 года «О лекарственных средствах» и на основании подпункта 8.15 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 г. № 360», ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить и ввести в действие с 1 июля 2016 г. прилагаемые общие и частные фармакопейные статьи, включенные во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья» (далее – ГФ РБ II, том 2).

2. Установить, что до 1 июля 2019 г.:

2.1. являются действительными и должны быть приведены в соответствие с требованиями общих и частных фармакопейных статей, включенных в ГФ РБ II, том 2:

2.1.1. фармакопейные статьи производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) отечественного производства, согласованные Министерством здравоохранения Республики Беларусь до 1 июля 2016 г.;

2.1.2. нормативные документы производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) зарубежного производства, на которые Министерством здравоохранения Республики Беларусь до 1 июля 2016 г. выданы разрешения на применение нормативного документа производителя;

2.1.3. фармакопейные статьи производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) отечественного производства и нормативные документы производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) зарубежного производства, входящие в состав регистрационного досье, представленного до 1 ноября 2016 г. для:

проведения комплекса предварительных технических работ, связанных с проведением экспертиз, инспектирования промышленного производства лекарственных средств и фармацевтических субстанций, испытаний и других исследований, предшествующих государственной регистрации (подтверждению государственной регистрации) лекарственных средств (фармацевтических субстанций);

государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) лекарственного средства (фармацевтической субстанции);

2.2. при проведении контроля качества лекарственных средств и фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями фармакопейных статей производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) отечественного производства и нормативных документов производителей на лекарственные средства (фармацевтические субстанции) зарубежного производства, указанных в подпункте 2.1 настоящего пункта,

применяются общие и частные фармакопейные статьи, перечисленные в пункте 4 настоящего приказа.

3. Республиканскому унитарному предприятию «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»:

до 1 июня 2016 г. обеспечить за счет собственных средств редакционно-издательскую подготовку, изготовление и выпуск в свет печатного издания ГФ РБ II, том 2, в том числе с привлечением для выполнения указанных работ субподрядчиков путем заключения с ними договоров;

распространение печатного издания ГФ РБ II, том 2 осуществлять на основании возмездных договоров.

4. Признать утратившими силу:

общие и частные фармакопейные статьи, включенные во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья», введенные в действие 1 июня 2008 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 апреля 2008 г. № 258;

общие и частные фармакопейные статьи, включенные в третий том Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Контроль качества фармацевтических субстанций», введенные в действие 22 декабря 2009 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 июля 2009 г. № 691;

общие фармакопейные статьи: 1. Общие сведения; 2.2.20. Потенциометрическое титрование; 2.2.29. Жидкостная хроматография; 2.2.32. Потеря в массе при высушивании; 2.3.1. Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы; 2.4.27. Тяжелые металлы в лекарственном растительном сырье и продуктах из лекарственного растительного сырья; 2.5.1. Кислотное число; 2.5.12. Вода: полумикрометод; 2.6.31. Микробиологические испытания лекарственных средств растительного происхождения для внутреннего применения и экстрактов, использующихся для их приготовления; 2.8.2. Примеси; 2.9.10. Содержание этанола; 2.9.11. Испытание на содержание метанола и 2-пропанола; 2.9.25. Высвобождение действующего вещества из лекарственных жевательных резинок; 5.4. Остаточные количества органических растворителей; 5.12. Стандартные образцы; 5.15. Функционально-обусловленные характеристики вспомогательных веществ; Радиоактивные фармацевтические препараты (0125); Лекарственные средства для парентерального применения (0520), включенные в первый том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Общие методы контроля качества лекарственных средств», введенные в действие 1 января 2013 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 апреля 2012 г. № 453;

частную фармакопейную статью Кислород газообразный (РБ0001) введенную в действие 1 декабря 2011 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 ноября 2011 г. № 1135.

5. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания, за исключением пункта 4, вступающего в силу с 1 ноября 2016 г.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра Шило В.Д.

Первый заместитель Министра

Д.Л.Пиневич

УТВЕРЖДЕНО

Приказ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
31.03.2016 № 270

Общие и частные фармакопейные статьи, включенные во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья»

Общие сведения

Общие статьи

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (А–Г)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (Д–И)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (К–Л)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (М–О)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (П–Т)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (У–Э)

Частные фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье

Общие и частные фармакопейные статьи, включенные во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья». Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (А–Г)

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 марта 2020 г. № 18 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/35403 от 25.05.2020 г.) <W22035403р>

УТВЕРЖДЕНО

Приказ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
31.03.2016 № 270

Общие и частные фармакопейные статьи, включенные во второй том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья»

Общие сведения
Общие статьи

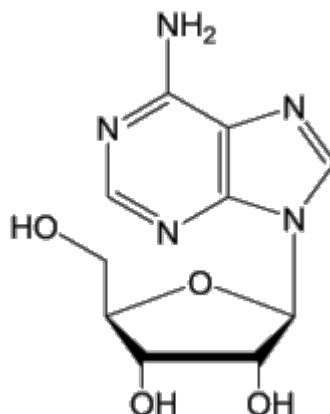
ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

07/2016:1486

АДЕНОЗИН

Adenosinum

ADENOSINE



C₁₀H₁₃N₅O₄
[58-61-7]

М.м. 267,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-β-D-Рибофуранозил-9H-пурин-6-амин.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в 96 % спирте и метиленхлориде. Растворяется в разведенных минеральных кислотах.

Температура плавления: около 234 °С.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО аденозина #или спектр, представленный на рисунке #1486.-1#.

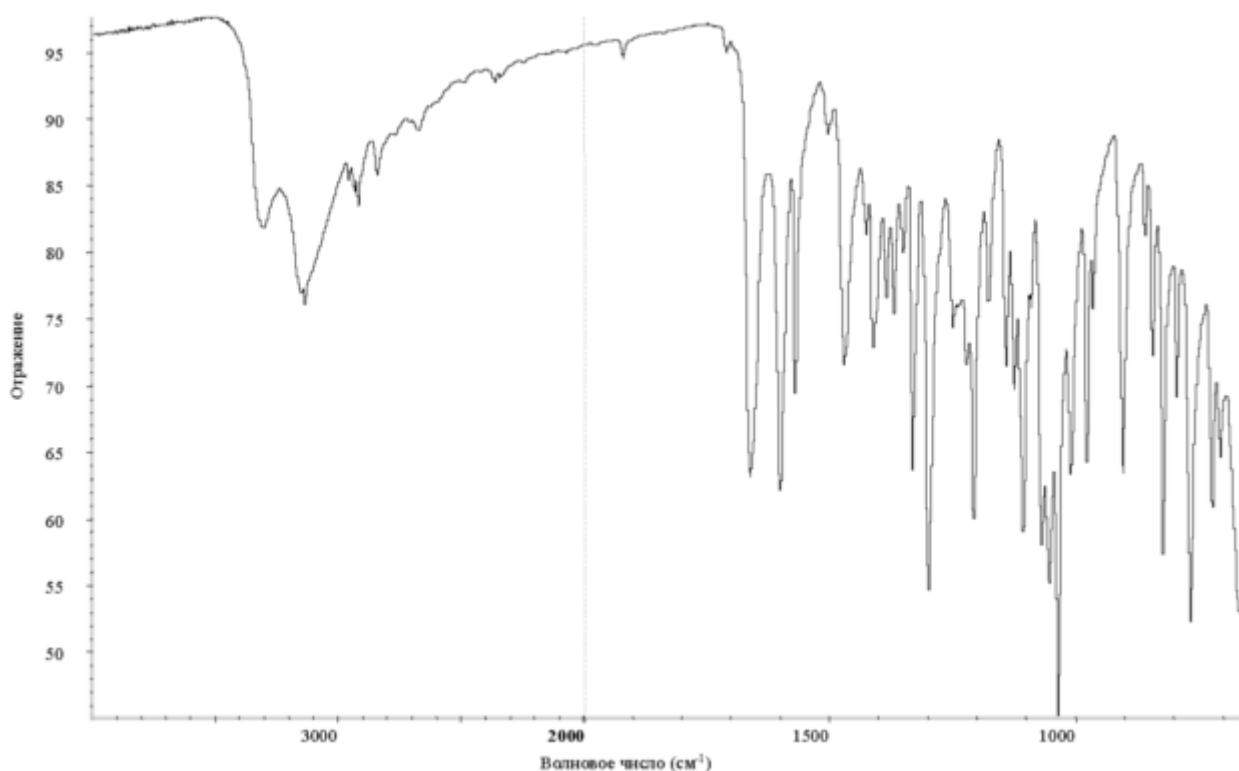


Рисунок #1486.-1. Инфракрасный спектр ФСО аденозина

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца суспендируют в 100 мл воды дистиллированной *P* и нагревают до кипения. Охлаждают, фильтруют под вакуумом и доводят водой дистиллированной *P* до объема 100 мл.

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

Кислотность и щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового пурпурового *P* и 0,1 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться фиолетово-синее окрашивание.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -45 до -49 (в пересчете на сухое вещество). 1,25 г испытуемого образца растворяют в 1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Полученный раствор используют в течение 10 мин после приготовления.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. 6,8 г калия гидросульфата *P* и 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата *P* растворяют в воде *P*, доводят до pH 6,5 раствором 60 г/л калия гидроксида *P* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем. Используют свежеприготовленную смесь растворителей.

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг аденина *P* (примесь А) и 5 мг инозина *P* (примесь G) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. 4 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: вода *P* – смесь растворителей (40:60, об/об);
- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания аденозина.

Относительное удерживание (по отношению к аденозину, время удерживания – около 13 мин): примесь А – около 0,3; примесь G – около 0,4.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 1,5 между пиками примесей А и G.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А – 0,6; для примеси G – 1,4):

- примесь А (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);
- примесь G (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);
- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);
- сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);
- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0100 % (100 ppm). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0200 % (200 ppm). Раствор S должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод B). Не более 0,0010 % (10 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на соли аммония. Эталон готовят с использованием 5 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

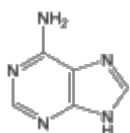
0,200 г испытуемого образца растворяют, при необходимости слегка подогревая, в смеси из 20 мл уксусного ангидрида *P* и 30 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 26,72 мг $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

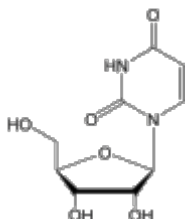
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, G.

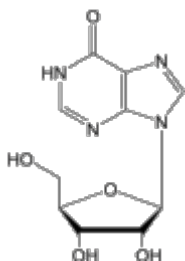
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *F, H.*



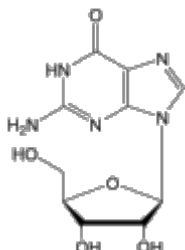
A. 7*H*-Пурин-6-амин (аденин).



F. 1-β-D-Рибофуранозилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (уридин).



G. 9-β-D-Рибофуранозил-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он (инозин).



Н. 2-Амино-9-β-D-рибофуранозил-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (гуанозин).

07/2016:1586

АДИПИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum adipicum

ADIPIC ACID



C₆H₁₀O₄
[124-04-9]

М.м. 146,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гександиовая кислота.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый кристаллический порошок.

Умеренно растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96 % спирте и метаноле, растворима в ацетоне.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Температура плавления (2.2.14). От 151 °С до 154 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО адипиновой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в *воде дистиллированной Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. Охлаждают до образования кристаллов и фильтруют через стеклянный фильтр (ПОР 40) (2.1.2). Фильтр промывают *водой дистиллированной Р*. Собирают фильтрат и промывные воды до получения 50 мл раствора.

Раствор S1. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,20 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 20 мг *кислоты глутаровой Р* растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 350 м²/г и размером пор 10 нм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: *ацетонитрил Р* – раствор 24,5 г/л кислоты фосфорной разведенной Р (3:97, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 209 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания кислоты адипиновой.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 9,0 между пиками кислоты глутаровой и кислоты адипиновой.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 2,5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Нитраты. Не более 0,0030 % (30 ppm). К 1 мл раствора S прибавляют 2 мл *раствора аммиака концентрированного Р*, 0,5 мл раствора 10 г/л *магния сульфата Р*, 1 мл раствора 10 г/л *сульфаниламида Р* и доводят *водой Р* до объема 20 мл. Прибавляют 0,10 г *порошка цинка Р* и охлаждают в ледяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая. Раствор фильтруют. 10 мл фильтрата охлаждают в ледяной бане, прибавляют 2,5 мл *кислоты хлористоводородной Р1*, 1 мл раствора 10 г/л *нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р* и выдерживают при комнатной температуре. Через 15 мин окраска смеси должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 1,5 мл *эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) Р* вместо 1 мл раствора S. Испытание недействительно, если окраска контрольного раствора, приготовленного параллельно с использованием 1 мл *воды Р* вместо 1 мл раствора S, интенсивнее окраски раствора 2 мг/л *калия перманганата Р*.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0500 % (500 ppm). 3 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 10 мл раствора S должны выдерживать испытания на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,2 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Полностью расплавляют 1,0 г испытуемого образца над пламенем газовой горелки и затем прокалывают в пламени. После прокалывания, уменьшают пламя или полностью выключают горелку для предотвращения

кипения расплавленного прокаленного образца и поддерживают такое пламя до полного обугливания. Полученный остаток используют для определения содержания сульфатной золы.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

60,0 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P*, прибавляют 0,2 мл раствора фенолфталеина *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 7,31 мг $C_6H_{10}O_4$.

ПРИМЕСИ



A. R = CH_2-CO_2H : Кислота пентандиовая (кислота глутаровая).

B. R = CO_2H : Кислота бутандиовая (кислота янтарная).

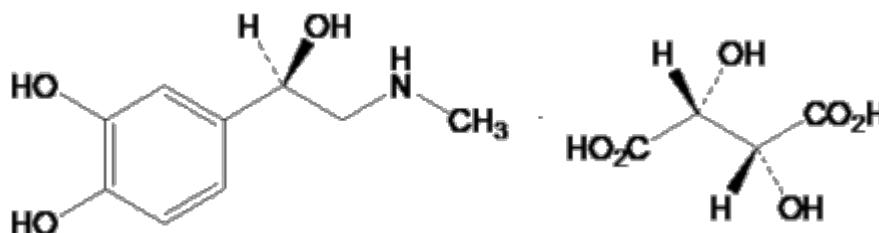
C. R = $[CH_2]_3-CO_2H$: Кислота гептандиовая (кислота пимелиновая).

07/2016:0254

АДРЕНАЛИНА ТАРТРАТ

Adrenalini tartras

ADRENALINE TARTRATE



$C_{13}H_{19}NO_9$
[51-42-3]

М.м. 333,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*R*)-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанола дигидробутандиоат.

гидро-(2*R*,3*R*)-2,3-

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или серовато-белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. 5 г испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 5 г/л натрия метабисульфита *P* и подщелачивают раствором аммиака *P*. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют. Фильтрат используют для идентификации *C*. Полученный осадок трижды промывают метанолом *P* порциями по 10 мл и сушат при температуре 80 °С. Удельное оптическое вращение (2.2.7)

остатка (адреналина основания) от –53,5 до –50, определенное с использованием раствора 20,0 г/л в 0,5 М растворе кислоты хлористоводородной.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках; используют адреналина основание, полученное в идентификации А.

Сравнение: адреналина основание, полученное как указано в идентификации А, из 50 мг ФСО адреналина тартрата, растворенного в 5 мл раствора 5 г/л натрия метабисульфита Р. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 30 мин. Фильтруют через пористый стеклянный фильтр (2.1.2).

С. 0,2 мл фильтрата, полученного в идентификации А, дают реакцию (b) на тартраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Раствор используют немедленно.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₅.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят с защитой от света.

Смесь растворителей А. 5,0 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде для хроматографии Р, в полученном растворе растворяют 2,6 г натрия октансульфоната Р и доводят водой для хроматографии Р до объема 1000 мл (для полного растворения компонентов раствор обычно перемешивают не менее 30 мин). Доводят до pH 2,8 кислотой фосфорной Р.

Смесь растворителей В. Ацетонитрил Р1 – смесь растворителей А (130:870, об/об).

Испытуемый раствор. 75 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят смесью растворителей В до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей В до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей В до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,5 мг ФСО норадреналина тартрата (примесь В) и 1,5 мг ФСО адреналона гидрохлорида (примесь С) растворяют в смеси растворителей В, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят смесью растворителей В до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (c). Содержимое контейнера с ФСО адреналина смеси примесей (примеси D и E) растворяют в 0,1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и 0,9 мл смеси растворителей В.

Раствор сравнения (d). 7,5 мг ФСО адреналина тартрата с примесью А растворяют в 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят смесью растворителей В до объема 5,0 мл.

Холостой раствор. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной – смесь растворителей В (1:9, об/об).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– температура: 50 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р1 – смесь растворителей А (5:95, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р1 – смесь растворителей А (45:55, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–15	92 → 50	8 → 50
15–20	50 → 92	50 → 8
20–25	92	8

- скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей D и E, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО адреналина смеси примесей*; идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО адреналина тартрата с примесью А*.

Относительное удерживание (по отношению к адреналину, время удерживания – около 4 мин): примесь В – около 0,8; примесь С – около 1,3; примесь А – около 3,2; примесь D – около 3,3; примесь Е – около 3,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси В и адреналина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D – 0,7; для примеси Е – 0,6):

- *примесь А* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- *примеси В, С* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- *примеси D, Е* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям D и Е, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- *сумма примесей* (не более 0,6 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме в течение 18 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты уксусной безводной Р, при необходимости слегка подогревая, и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до появления синевато-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 33,33 мг $C_{13}H_{19}NO_9$.

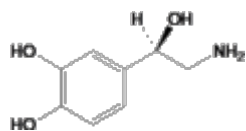
ХРАНИЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере или предпочтительнее в запаянной ампуле под вакуумом или в среде инертного газа, в защищенном от света месте.

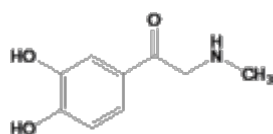
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E.

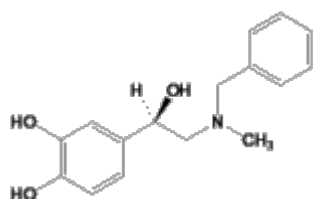
A. Структура не установлена.



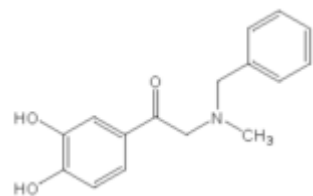
B. (1R)-2-Амино-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол (норадреналин).



C. 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанон (адреналон).



D. 4-[(1R)-2-(Бензилметиламино)-1-гидроксиэтил]бензол-1,2-диол.



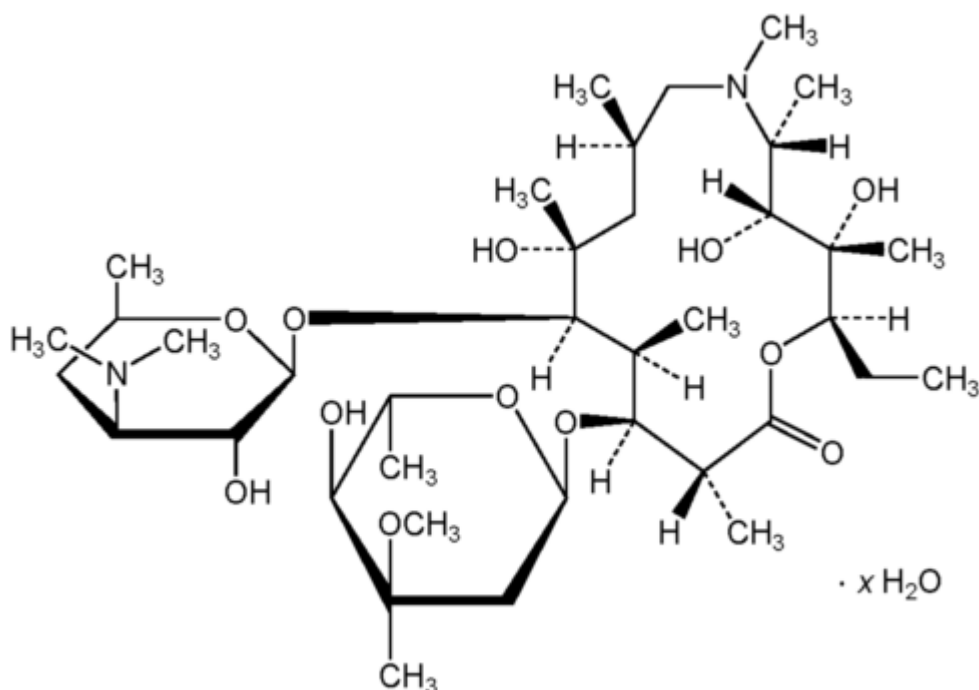
E. 2-(Бензилметиламино)-1-(3,4-дигидроксифенил)этанон.

07/2016:1649

АЗИТРОМИЦИН

Azithromycinum

AZITHROMYCIN



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$

М.м. 749 (безводное вещество)

$x = 1$ или 2

Азитромицин моногидрат: [121470-24-4]

Азитромицин дигидрат: [117772-70-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-*L*-рибо-гексопиранозил)окси]-2-этил-3,4,10-тригидрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-*D*-ксило-гексопиранозил]окси]-1-окса-6-аза-циклопентадекан-15-он. Степень гидратации – 1 или 2.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле безводном и метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО азитромицина[#] или спектр, представленный на рисунке #1649.-1[#].

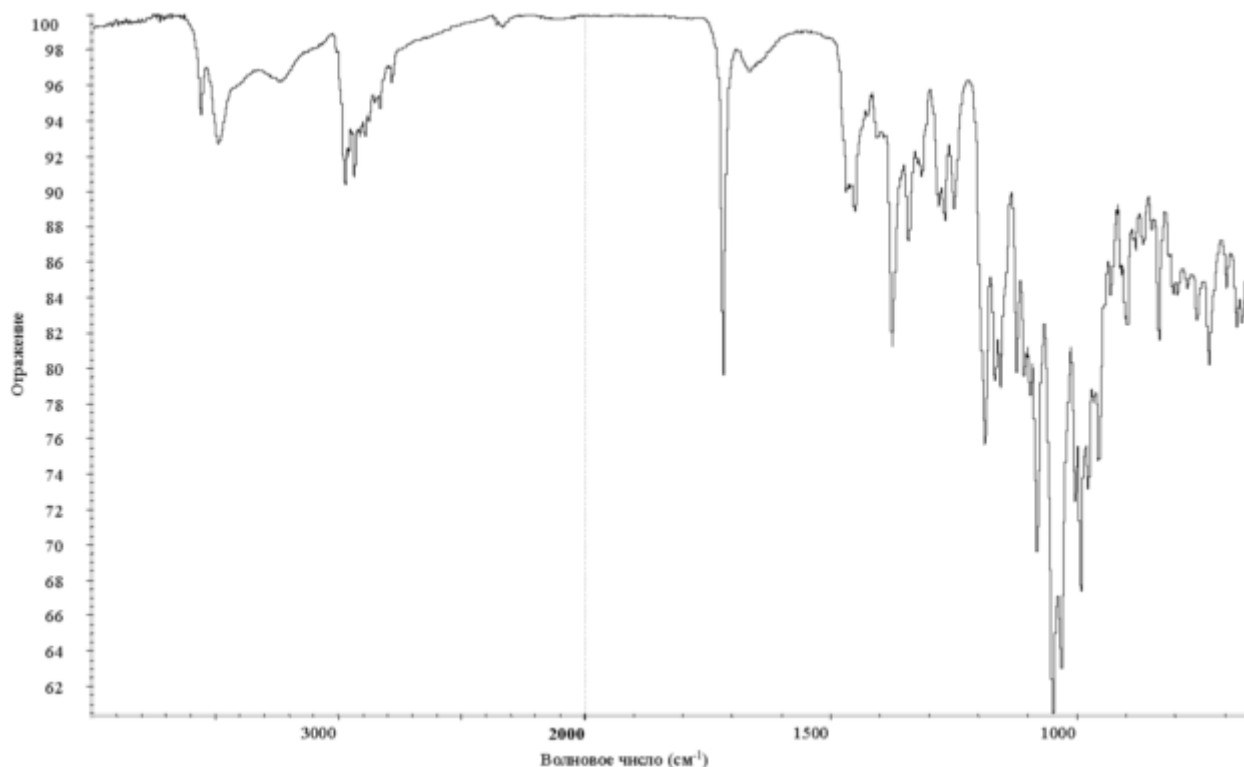


Рисунок #1649.-1. Инфракрасный спектр ФСО азитромицина

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то готовят растворы 90 г/л испытуемого образца и ФСО азитромицина в метиленхлориде *P*, которые используют для получения новых спектров.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,500 г испытуемого образца растворяют в этаноле безводном *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 9,0 до 11,0. 0,100 г испытуемого образца растворяют в 25,0 мл метанола *P* и доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 50,0 мл.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -45 до -49 (в пересчете на безводное вещество). Определение проводят с использованием раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Раствор 1,73 г/л аммония дигидрофосфата *P* доводят до pH 10,0 раствором аммиака *P*. 350 мл полученного раствора переносят в соответствующий контейнер и прибавляют 300 мл ацетонитрила *P1* и 350 мл метанола *P1* и тщательно перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера с ФСО азитромицина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси F, H и J) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин.

Раствор сравнения (с). 8,0 мг ФСО азитромицина для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С, Е, F, G, I, J, L, M, N, О и Р) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная кремнийорганическим полимером аморфным октадецилсилильным эндкепированным для масс-спектрометрии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 60 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 1,80 г/л динатрия гидрофосфата безводного Р, доведенный до рН 8,9 кислотой фосфорной разведенной Р или раствором натрия гидроксида разведенным Р;

– подвижная фаза В: метанол Р1 – ацетонитрил Р1 (250:750, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная 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

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, С, Е, F, G, I, J, L, M, N, О и Р, используя хроматограмму, прилагаемую к ФСО азитромицина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора сравнения (с); идентифицируют пик примеси Н, используя хроматограмму, прилагаемую к ФСО азитромицина для проверки пригодности хроматографической системы, и хроматограмму раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к азитромицину, время удерживания – 45–50 мин): примесь L – около 0,29; примесь М – около 0,37; примесь Е – около 0,43; примесь F – около 0,51; примесь D – около 0,54; примесь J – около 0,54; примесь I – около 0,61; примесь С – около 0,73; примесь N – около 0,76; примесь Н – около 0,79; примесь А – около 0,83; примесь Р – около 0,92; примесь О – около 1,23; примесь G – около 1,26; примесь В – около 1,31.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,4 (H_p – высота пика примеси J относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси J и примеси F).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси F – 0,3; для примеси G – 0,2; для примеси Н – 0,1; для примеси L – 2,3; для примеси М – 0,6; для примеси N – 0,7):

– примесь В (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примеси А, С, Е, F, Н, I, L, M, N, О, Р (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, С, Е, F, Н, I, L, M, N, О и Р, не должны превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей D и J (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков примесей D и J не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примесь G (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *любая другая примесь* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, L, M, N, O и Р, не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 3,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел*: на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 %) и пики, выходящие перед пиком примеси L и после пика примеси В.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 0,0025 % (25 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси *вода Р – этанол безводный Р* (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2,5 ppm Pb), полученного путем разведения *эталонного раствора свинца* (100 ppm Pb) *Р* смесью *вода Р – этанол Р* (15:85, об/об).

Вода (2.5.12). Не менее 1,8 % и не более 6,5 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

Раствор А. Смешивают 60 объемов *ацетонитрила Р1* и 40 объемов раствора 6,7 г/л *дикалия гидрофосфата Р*, доведенного до pH 8,0 *кислотой фосфорной Р*.

Испытуемый раствор. 53,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *ацетонитрила Р1* и доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 53,0 мг *ФСО азитромицина* растворяют в 2 мл *ацетонитрила Р1* и доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг испытуемого образца и 5 мг *ФСО азитромицина примеси А* растворяют в 0,5 мл *ацетонитрила Р1* и доводят раствором А до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *винилполимером октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза: смешивают 60 объемов *ацетонитрила Р1* и 40 объемов раствора 6,7 г/л *дикалия гидрофосфата Р*, доведенного до pH 11,0 раствором 560 г/л *калия гидроксида Р*;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания азитромицина.

Время удерживания: азитромицин – около 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси А и азитромицина.

Содержание $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ рассчитывают в процентах с учетом содержания азитромицина в *ФСО азитромицина*.

#КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят микробиологическим методом (2.7.2, метод А).

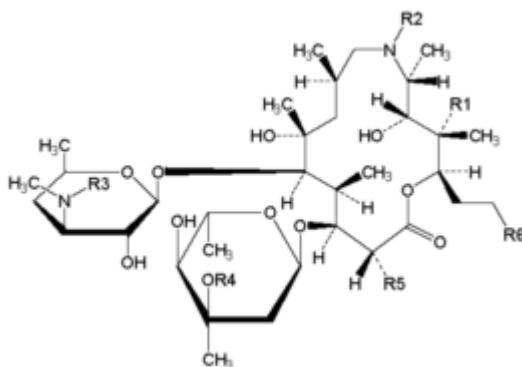
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, L, M, N, O, P.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): К.



A. R1 = OH, R2 = R6 = H, R3 = R4 = R5 = CH₃: 6-Деметилазитромицин.

B. R1 = R6 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH₃: 3-Дезоксазитромицин (азитромицин В).

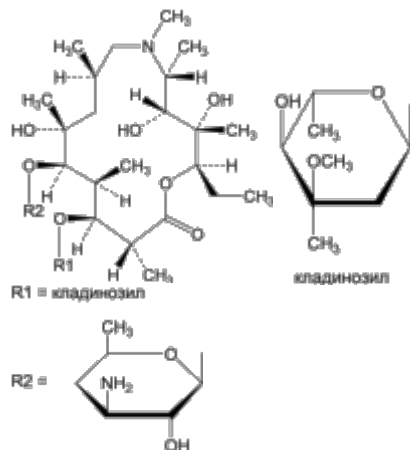
C. R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH₃, R4 = R6 = H: 3'-O-Деметилазитромицин (азитромицин С).

D. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH₃, R5 = CH₂OH, R6 = H: 14-Деметил-14-(гидроксиметил)азитромицин (азитромицин F).

F. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = CHO, R6 = H: 3'-N-Деметил-3'-N-формилазитромицин.

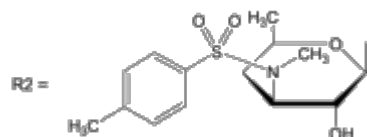
I. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH₃, R3 = R6 = H: 3'-N-Деметилазитромицин.

O. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = CH₃: 2-Дезэтил-2-пропилазитромицин.



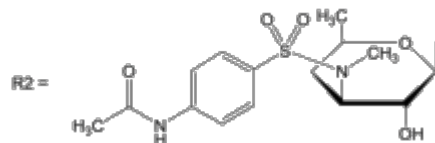
E. 3'-(N,N-Дидеметил)азитромицин (аминоазитромицин).

R1 = кладиназил



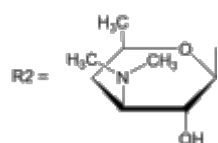
G. 3'-N-Деметил-3'-N-[(4-метилфенил)сульфонил]азитромицин.

R1 = кладиназил



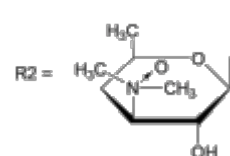
H. 3'-N-[[4-(ацетиламино)фенил]сульфонил]-3'-N-деметилазитромицин.

R1 = H



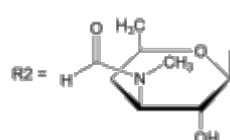
J. 13-O-Декладинозилазитромицин.

R1 = кладиназил



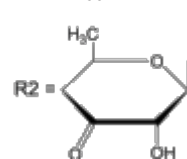
L. Азитромицина 3'-N-оксид.

R1 = кладиназил

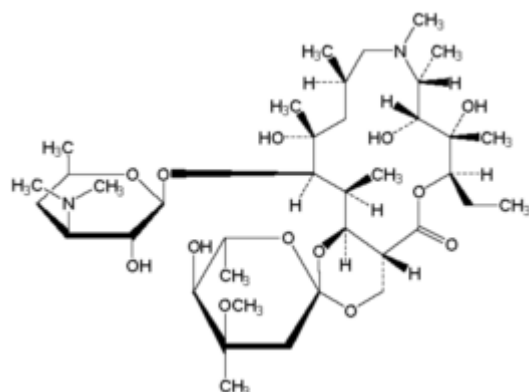


M. 3'-(N,N-Дидеметил)-3'-N-формазитромицин.

R1 = кладиназил



N. 3'-Де(диметиламино)-3'-оксоазитромицин.



К. С¹⁴,1"-Эпоксизитромицин (азитромицин Е).
Р. Структура не установлена.

07/2016:0416

АЗОТА ЗАКИСЬ

Dinitrogenii oxidum

NITROUS OXIDE

N₂O

М.м. 44,01

[10024-97-2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 98,0 % (об/об) N₂O (азота (I) оксид) в газовой фазе при температуре 15 °С.

Данная частная статья распространяется на азота закись для медицинского применения.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветный газ.

Растворимость: при температуре 20 °С и при давлении 101 кПа 1 объем закиси азота растворяется примерно в 1,5 объемах воды.

ПРОИЗВОДСТВО

Азота закись получают термическим разложением аммония нитрата.

Проводят испытания газовой фазы.

Если проводят испытание баллона, баллон выдерживают при комнатной температуре в течение не менее 6 ч перед проведением испытаний. Баллон держат в вертикальном положении таким образом, чтобы вентиль был расположен сверху.

Углерода диоксид. Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый газ. Испытуемый образец.

Газ сравнения. Смесь, содержащая 300 ppm (об/об) углерода диоксида Р1 в азота закиси Р.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали длиной 3,5 м и диаметром 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 15 мл/мин;
- температура колонки: 40 °С;
- температура детектора: 90 °С;
- детектор по теплопроводности;
- вводимая проба: через петлевой инжектор.

Условия работы прибора и объем вводимой пробы регулируют таким образом, чтобы высота пика углерода диоксида на хроматограмме газа сравнения составляла не менее 35 % от полной шкалы регистрирующего устройства.

Пригодность хроматографической системы:

- пики углерода диоксида и азота закиси на хроматограммах полностью разделяются.

Предельное содержание:

- углерода диоксид (не более 300 ppm (об/об)): на хроматограмме испытуемого газа площадь пика, соответствующего углерода диоксиду, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме газа сравнения.

Углерода монооксид. Газовая хроматография (2.2.28). При проведении испытания газа в баллоне используют первую порцию отбираемого газа.

Испытуемый газ. Испытуемый образец.

Газ сравнения. Смесь, содержащая 5 ppm (об/об) углерода монооксида Р в азота закиси Р.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 2 м и диаметром 4 мм, заполненная подходящим молекулярным ситом для хроматографии (0,5 нм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость газа-носителя: 60 мл/мин;

– температура колонки: 50 °С;

– температура детектора: 130 °С;

– детектор: пламенно-ионизационный детектор с метанизатором;

– вводимая проба: через петлевой инжектор.

Условия работы прибора и объем вводимой пробы регулируют таким образом, чтобы высота пика углерода монооксида на хроматограмме газа сравнения составляла не менее 35 % от полной шкалы регистрирующего устройства.

Предельное содержание:

– углерода монооксид (не более 5 ppm (об/об)): на хроматограмме испытуемого газа площадь пика, соответствующего углерода монооксиду, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме газа сравнения.

Азота монооксид и азота диоксид. Не более 2 ppm (об/об) суммарно в газовой и жидкой фазах. Хемилюминесцентный анализ (2.5.26).

Испытуемый газ. Испытуемый образец.

Газ сравнения (а). Азота закись Р.

Газ сравнения (б). Смесь, содержащая 2 ppm (об/об) азота монооксида Р в азоте Р1.

Анализаторы калибруют и настраивают чувствительность с помощью газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание азота монооксида и азота диоксида при раздельном исследовании газовой и жидкой фаз испытуемого газа.

Полученный результат умножают на поправочный фактор для учета гашения отклика анализатора, вызываемого матричным эффектом азота закиси. Поправочный фактор определяют на известной стандартной смеси азота монооксида в азота закиси и сравнивают фактическое содержание с показаниями анализатора, откалиброванного при помощи стандартной смеси NO/N₂:

$$\text{Поправочный фактор} = \frac{\text{Фактическое содержание (азота монооксид)}}{\text{Показания анализатора (азота монооксид)}}$$

Вода. Не более 67 ppm (об/об). Определение проводят на электролитическом гигрометре (2.5.28).

Количественное определение. Инфракрасный анализатор (2.5.35).

Испытуемый газ. Испытуемый образец фильтруют, чтобы избежать светорассеяния.

Газ сравнения (а). Азота закись Р.

Газ сравнения (б). Смесь, состоящая из 5,0 % (об/об) азота Р1 и 95,0 % (об/об) азота закиси Р.

Анализатор калибруют и настраивают чувствительность при помощи газов сравнения (а) и (б). Измеряют содержание азота закиси в испытуемом газе.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение».

В. В испытуемый газ вносят тлеющую деревянную лучину. Лучина должна загореться.

С. Испытуемый газ пропускают через *раствор пирогаллола щелочной Р*. Не должно появляться коричневое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Проводят испытания газовой фазы.

Если проводят испытание баллона, баллон выдерживают при комнатной температуре в течение не менее 6 ч перед проведением испытаний. Баллон держат в вертикальном положении таким образом, чтобы вентиль был расположен сверху.

Углерода диоксид (2.1.6). Не более 300 ppm (об/об). Определение проводят с помощью индикаторной трубки для углерода диоксида.

Углерода монооксид (2.1.6). Не более 5 ppm (об/об). Определение проводят с помощью индикаторной трубки для углерода монооксида. *При проведении испытания с использованием баллона используют первую порцию отбираемого газа.*

Азота монооксид и азота диоксид (2.1.6). Не более 2 ppm (об/об). Определение проводят с помощью индикаторной трубки для азота монооксида и азота диоксида.

Пары воды (2.1.6). Не более 67 ppm (об/об). Определение проводят с помощью индикаторной трубки для паров воды.

ХРАНЕНИЕ

В виде сжиженного газа под давлением в контейнерах, соответствующих установленным требованиям. Клапаны и вентили не должны подвергаться обработке маслами и смазочными материалами.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.

А. CO₂: углерода диоксид.

В. CO: углерода монооксид.

С. NO: азота монооксид.

D. NO₂: азота диоксид.

E. H₂O: вода.

07/2016:1549

АЗОТНАЯ КИСЛОТА

Acidum nitricum

NITRIC ACID

HNO₃

[7697-37-2]

М.м. 63,0

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 68,0 % (м/м) и не более 70,0 % (м/м).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Смешивается с водой.

Относительная плотность: около 1,41.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 1 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 100 мл. Полученный раствор имеет сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Раствор, полученный в испытании А, дает реакцию (а) на нитраты.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 10 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,00005 % (0,5 ppm).

К 5 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *воды Р*, 0,3 мл *раствора серебра нитрата Р2* и выдерживают в защищенном от света месте в течение 2 мин. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного аналогично с использованием 13 мл *воды Р*, 0,5 мл *азотной кислоты Р*, 0,5 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р* и 0,3 мл *раствора серебра нитрата Р2*.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0010 % (10 ppm).

К 15 г испытуемого образца добавляют 0,2 г *натрия карбоната Р*. После испарения углерода диоксида выпаривают досуха. Остаток растворяют в 15 мл *воды дистиллированной Р*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm).

Остаток, полученный при проведении испытания «Сульфатная зола», растворяют в 1 мл *хлористоводородной кислоты разведенной Р* и доводят до объема 20 мл *водой Р*. 1 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0004 % (4 ppm).

10,0 г испытуемого образца осторожно выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают несколькими каплями *хлористоводородной кислоты разведенной Р* и доводят до объема 20 мл *водой Р*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р*.

Сульфатная зола. Не более 0,01 %.

20,00 г испытуемого образца осторожно выпаривают досуха. Остаток смачивают несколькими каплями *серной кислоты Р* и сжигают до красного каления.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,750 г испытуемого образца прибавляют 50 мл *воды Р* и титруют 1 М раствором *натрия гидроксида* потенциметрически (2.2.20).

1 мл 1 М раствора *натрия гидроксида* соответствует 63,0 мг HNO_3 .

ХРАНЕНИЕ

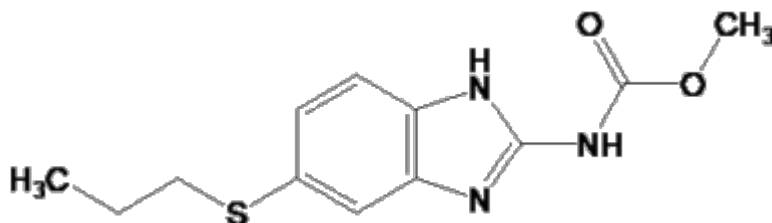
В защищенном от света месте.

07/2016:1386

АЛБЕНДАЗОЛ

Albendazolum

ALBENDAZOLE



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$
[54965-21-8]

М.м. 265,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил[5-(пропилсульфанил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]карбамат.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтоватый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в кислоте муравьиной безводной, очень мало растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО албендазола.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,10 г испытуемого образца растворяют в смеси из кислоты муравьиной безводной *P* и метиленхлорида *P* (1:9, об/об) и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл метанола *P*, содержащего 1 % (об/об) кислоты серной *P*, и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 10,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл метанола *P*, содержащего 1 % (об/об) кислоты серной *P*, и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (b). 50,0 мг испытуемого раствора и 50 мг ФСО оксибендазола растворяют в 5 мл метанола *P*, содержащего 1 % (об/об) кислоты серной *P*, и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с размером пор 10 нм и содержанием углерода 19 %;

– подвижная фаза: раствор 1,67 г/л аммония дигидрофосфата *P* – метанол *P* (300:700, об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,7 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания албендазола.

Относительное удерживание (по отношению к албендазолу): примесь D – около 0,40; примеси В и С – около 0,43; примесь Е – около 0,47; примесь F – около 0,57; примесь А – около 0,80.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками албендазола и оксибендазола.

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В, С, D, Е, F (не более 0,75 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, Е, F, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Во избежание перегрева необходимо тщательно перемешивать раствор на протяжении всего титрования и прекратить титрование незамедлительно после достижения конечной точки титрования.

0,250 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 40 мл кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

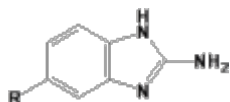
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 26,53 мг $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

ХРАНЕНИЕ

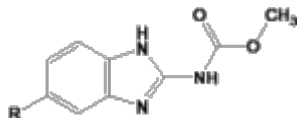
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е, F.



- A. R = S-CH₂-CH₂-CH₃: 5-(Пропилсульфанил)-1*H*-бензимидазол-2-амин.
 D. R = SO₂-CH₂-CH₂-CH₃: 5-(Пропилсульфонил)-1*H*-бензимидазол-2-амин.



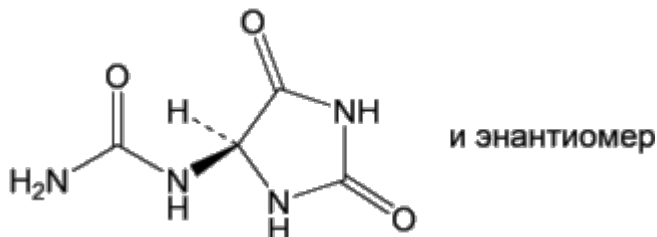
- B. R = SO-CH₂-CH₂-CH₃: Метил[5-(пропилсульфинил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]карбамат.
 C. R = SO₂-CH₂-CH₂-CH₃: Метил[5-(пропилсульфонил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]карбамат.
 E. R = H: Метил(1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат.
 F. R = S-CH₃: Метил[5-(метилсульфанил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]карбамат.

07/2016:1288

АЛЛАНТОИН

Allantoinum

ALLANTOIN



C₄H₆N₄O₃
 [97-59-6]

М.м. 158,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*RS*)-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)мочевина.
 Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.
 Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.
 Температура плавления: около 225 °С с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.
 Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).
 Сравнение: ФСО аллантиина[#] или спектр, представленный на рисунке #1288.-1[#].

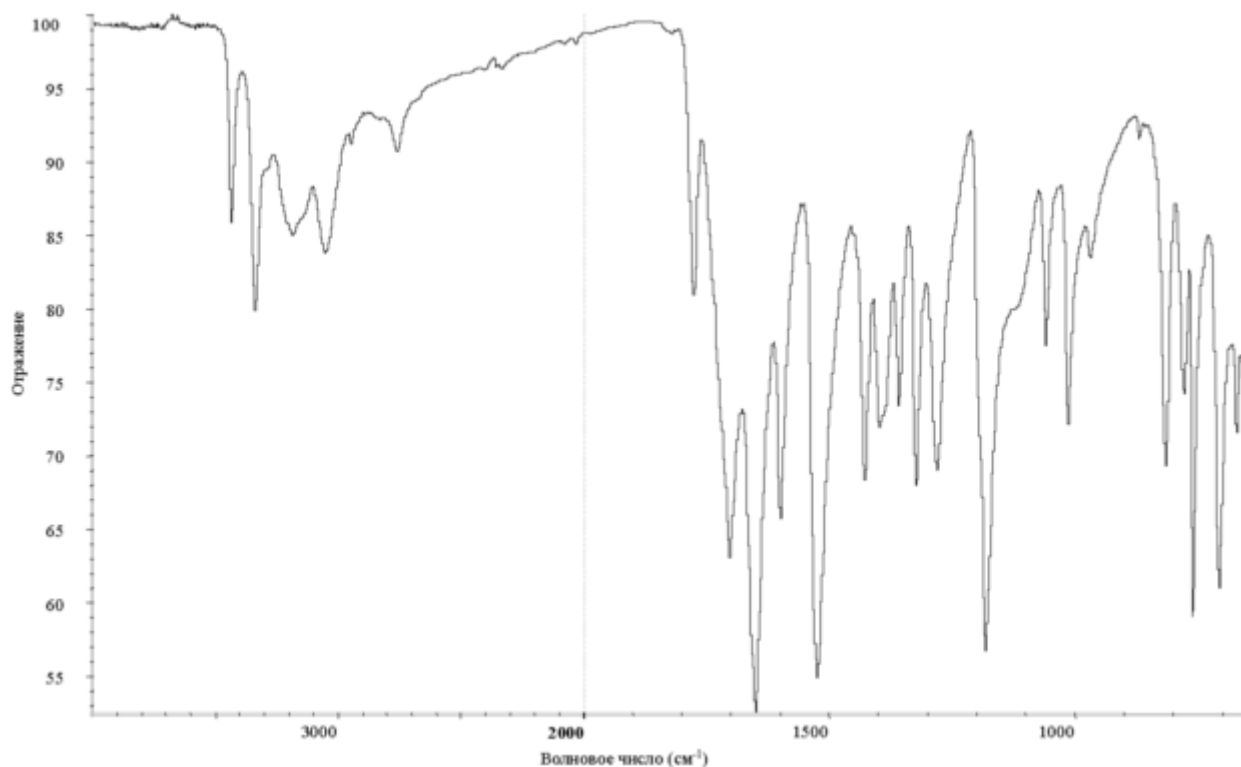


Рисунок #1288.-1. Инфракрасный спектр ФСО аллантина

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

С. 20 мг испытуемого образца кипятят в смеси из 1 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р* и 1 мл *воды Р*. Охлаждают, прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л *калия бромид Р*, 0,1 мл раствора 20 г/л *резорцина Р* и 3 мл *кислоты серной Р*. Нагревают в течение (5–10) мин на водяной бане. Появляется темно-синее окрашивание, переходящее в красное после охлаждения и прибавления около 10 мл *воды Р*.

Д. Нагревают около 0,5 г испытуемого образца. Выделяется аммиак, который обнаруживают по синему окрашиванию *красной лакмусовой бумаги Р*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, нагревая при необходимости, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора S прибавляют 5 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*, 0,1 мл *раствора метилового красного Р* и 0,2 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной* окраска раствора должна измениться на красную.

Угол оптического вращения (2.2.7). От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Восстанавливающие вещества. 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 2 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1,5 мл 0,02 М *раствора калия перманганата*. Окраска раствора должна оставаться фиолетовой в течение не менее 10 мин.

Сопутствующие примеси. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в 5,0 мл воды *P* при нагревании. Охлаждают и доводят метанолом *P* до объема 10 мл. *Раствор используют немедленно после приготовления.*

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью из метанола *P* и воды *P* (1:1, об/об) до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО аллантина растворяют в смеси из метанола *P* и воды *P* (1:1, об/об) и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 10 мг мочевины *P* растворяют в 10 мл воды *P*. 1 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (с). 1 мл раствора сравнения (а) смешивают с 1 мл раствора сравнения (b).

Пластика: ТСХ пластинка со слоем подходящей целлюлозы для хроматографии *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – вода *P* – бутанол *P* (15:25:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл испытуемого раствора (а); по 5 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (а), (b) и (с).

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором 5 г/л диметиламинобензальдегида *P* в смеси из 1 объема кислоты хлористоводородной *P* и 3 объемов метанола *P* и сушат в потоке горячего воздуха. Через 30 мин пластинку просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,1 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

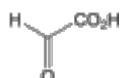
#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

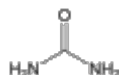
120,0 мг испытуемого образца растворяют в 40 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 15,81 мг C₄H₆N₄O₃.

ПРИМЕСИ



А. Глиоксиловая кислота.



В. Карбамид (мочевина).

АЛЮМИНИЯ ОКСИД ГИДРАТИРОВАННЫЙ

Aluminii oxidum hydricum

ALUMINIUM OXIDE, HYDRATED

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 47,0 % и не более 60,0 % Al_2O_3 (М.м. 102,0).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый аморфный порошок.

Практически нерастворим в воде. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию на алюминий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *кислоты хлористоводородной P* при нагревании на водяной бане и доводят *водой дистиллированной P* до объема 100 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)₆.

Щелочные примеси. 1,0 г испытуемого образца встряхивают с 20 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P* в течение 1 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина P*. После прибавления не более 0,3 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* не должно наблюдаться розовое окрашивание.

Нейтрализующая способность. Испытание проводят при температуре 37 °C. 0,5 г испытуемого образца диспергируют в 100 мл *воды P*, нагревают и прибавляют при непрерывном перемешивании 100,0 мл предварительно подогретого 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной*. Значения pH (2.2.3) полученного раствора, измеренные через 10 мин, 15 мин и 20 мин, должны быть не менее 1,8, 2,3 и 3,0 соответственно и не должны превышать 4,5. Прибавляют 10,0 мл предварительно подогретого 0,5 М *раствора кислоты хлористоводородной*, непрерывно перемешивают в течение 1 ч и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до значения pH 3,5. На титрование должно быть израсходовано не более 35,0 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида*.

Хлориды (2.4.4). Не более 1 %. 0,1 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 10 мл *кислоты азотной разведенной P* и доводят *водой P* до объема 100 мл. 5 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 15 мл.

Сульфаты (2.4.13). Не более 1 %. 4 мл раствора S доводят *водой дистиллированной P* до объема 100 мл.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более 0,0004 % (4 ppm). 10 мл раствора S должны выдерживать испытания на мышьяк.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0060 % (60 ppm). 20 мл раствора S нейтрализуют *раствором аммиака концентрированным Р*, используя в качестве внешнего индикатора *раствор метанилового желтого Р*. При необходимости раствор фильтруют и доводят *водой Р* до объема 30 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Микробиологическая чистота

ОКА: допустимый критерий приемлемости 10^3 КОЕ/г (2.6.12).

ОКГ: допустимый критерий приемлемости 10^2 КОЕ/г (2.6.12).

Отсутствие грамотрицательных бактерий, толерантных к желчи (2.6.13).

Отсутствие *Escherichia coli* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,800 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной Р1* при нагревании на водяной бане. Охлаждают и доводят *водой Р* до объема 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют *раствор аммиака разведенного Р1* до появления осадка. К полученной смеси прибавляют *кислоту хлористоводородную разведенную Р* в минимально необходимом количестве для растворения осадка, доводят *водой Р* до объема 20 мл и проводят комплексометрическое определение алюминия (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 5,098 мг Al_2O_3 .

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 30 °С.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе приведена информация о характеристиках, которые являются важными параметрами, связанными с одной или более функцией субстанции, используемой в качестве вспомогательного вещества (см. статью 5.15). Данный раздел не является обязательным, и для подтверждения соответствия требованиям частной статьи проверка указанных характеристик необязательна. Однако контроль данных характеристик может вносить вклад в качество лекарственного средства путем достижения постоянства производственного процесса и улучшения свойств лекарственного средства при его использовании. Предлагаемые методы испытаний являются подходящими для указанных целей, однако другие методы также могут быть использованы. В случае указания результатов конкретных характеристик требуется указывать также и методы проведения испытаний.

Следующие характеристики могут быть важны для алюминия оксида гидратированного, используемого в качестве адсорбента.

Распределение частиц по размерам (2.9.31).

Удельная площадь поверхности (2.9.26).

07/2016:1598

АЛЮМИНИЯ ФОСФАТ ГИДРАТИРОВАННЫЙ

Aluminii phosphas hydricus

ALUMINIUM PHOSPHATE, HYDRATED

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 94,0 % и не более 102,0 % AlPO_4 (М.м. 122,0) (в пересчете на прокаленное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (b) на фосфаты (2.3.1).

В. Раствор S дает реакцию на алюминий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,00 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной разведенной P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 5,5 до 7,2. 4,0 г испытуемого образца встряхивают с *водой, свободной от углерода диоксида, P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Хлориды (2.4.4). Не более 1,3 %. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *кислоты азотной разведенной P* и доводят *водой P* до объема 200 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды.

Растворимые фосфаты. Не более 1,0 % в пересчете на PO_4^{3-} .

Испытуемый раствор. К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 150 мл *воды P* и перемешивают в течение 2 ч. Фильтруют и промывают фильтр 50 мл *воды P*. Фильтрат и промывные воды объединяют и доводят *водой P* до объема 250,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (a). 2,86 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (a) доводят *водой P* до объема 5 мл.

Раствор сравнения (c). 3 мл раствора сравнения (a) доводят *водой P* до объема 5 мл.

Испытуемый раствор и растворы сравнения обрабатывают следующим образом. К 5,0 мл раствора прибавляют 4 мл *кислоты серной разведенной P*, 1 мл *раствора аммония молибдата P*, 5 мл *воды P* и 2 мл раствора, содержащего 0,10 г *4-метиламинофенола сульфата P*, 0,5 г *натрия сульфита безводного P* и 20,0 г *натрия метабисульфита P* в 100 мл *воды P*, встряхивают и выдерживают в течение 15 мин. Полученный раствор доводят *водой P* до объема 25,0 мл и выдерживают в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов при длине волны 730 нм. Содержание растворимых фосфатов рассчитывают по градуировочному графику, полученному с использованием обработанных растворов сравнения (a), (b) и (c).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,6 %. 8 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 100 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод A). Не более 0,0001 % (1 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на мышьяк.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при прокаливании. Не менее 10,0 % и не более 20,0 %. 1,000 г испытуемого образца прокалывают при температуре (800±50) °C.

Нейтрализующая способность. 0,50 г испытуемого образца прибавляют к 30 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной, предварительно нагретой до температуры 37 °C, и выдерживают при этой температуре в течение 15 мин при перемешивании. Значение pH (2.2.3) полученной смеси через 15 мин при температуре 37 °C должно быть от 2,0 до 2,5.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 10,0 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата и 30 мл смеси из равных объемов раствора аммония ацетата *P* и кислоты уксусной разведенной *P*, кипятят в течение 3 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 25 мл 96 % спирта *P* и 1 мл свежеприготовленного раствора 0,25 г/л дитизона *P* в 96 % спирте *P*. Избыток натрия эдетата титруют 0,1 *M* раствором цинка сульфата до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдетата соответствует 12,20 мг AlPO_4 .

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

07/2016:0971

АЛЮМИНИЯ ХЛОРИД ГЕКСАГИДРАТ

Aluminii chloridum hexahydricum

ALUMINIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
[7784-13-6]

М.м. 241,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 95,0 % и не более 101,0 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Расплавается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в глицерине.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 0,1 мл раствора S2, приготовленного, как указано в разделе «Испытания», доводят *водой Р* до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

В. 0,3 мл раствора S2 доводят *водой Р* до объема 2 мл. Полученный раствор дает реакцию на алюминий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Раствор S2. 50 мл раствора S1 доводят *водой Р* до объема 100 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, *метод II*). Окраска раствора S2 должна быть не интенсивнее эталона В(К)₇.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0100 % (100 ppm). Раствор S1 должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). Раствор S1 должен выдерживать испытание на железо.

Щелочи и щелочноземельные металлы. Не более 0,5 %. К 20 мл раствора S2 прибавляют 100 мл *воды Р* и нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 0,2 мл *раствора метилового красного Р*. К полученному раствору прибавляют *раствор аммиака разведенный Р1* до появления желтого окрашивания, доводят *водой Р* до объема 150 мл, нагревают до кипения и фильтруют. 75 мл полученного фильтрата выпаривают на водяной бане досуха и прокаливают до постоянной массы. Масса полученного остатка не должна превышать 2,5 мг.

Тяжелые металлы (2.4.8, *метод А*). Не более 0,0020 % (20 ppm). 12 мл раствора S1 должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р*.

Вода (2.5.12). Не менее 42,0 % и не более 48,0 %. Определение проводят из 50,0 мг испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в 25,0 мл *воды Р* и проводят комплексометрическое определение алюминия (2.5.11). Титруют 0,1 М *раствором цинка сульфата* до перехода окраски раствора от серовато-зеленой до розовой. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия эдетата* соответствует 24,14 мг $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

ХРАНЕНИЕ

В воздуонепроницаемом контейнере.

07/2016:0463

АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИД

Amantadini hydrochloridum

AMANTADINE HYDROCHLORIDE

C₁₀H₁₈ClN
[665-66-7]

М.м. 187,7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-амина гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде и в 96 % спирте.

При нагревании сублимируется.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амантадина гидрохлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #0463.-1[#].

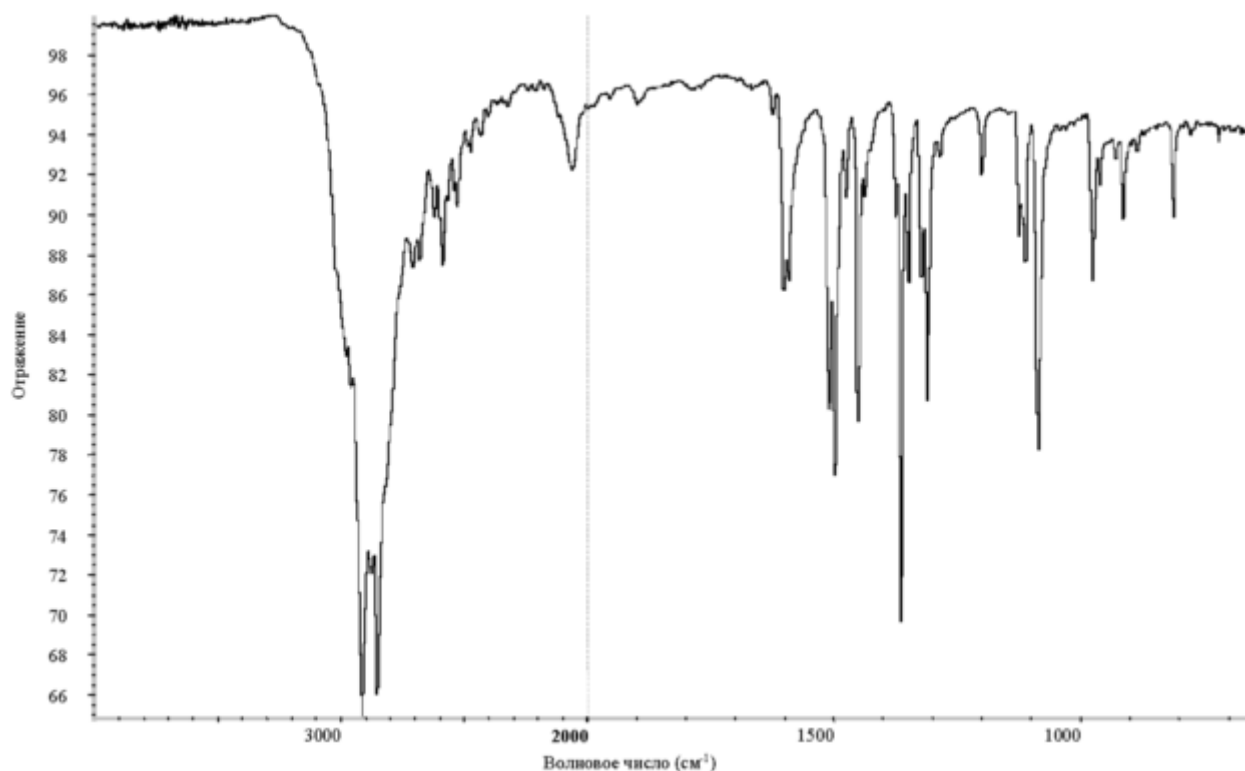


Рисунок #0463.-1. Инфракрасный спектр ФСО амантадина гидрохлорида

В. К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 1 мл *пиридина Р*, перемешивают и прибавляют 0,1 мл *уксусного ангидрида Р*. Нагревают до кипения в течение 10 с. Выливают горячий раствор в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, охлаждают до температуры 5 °С и фильтруют. Осадок промывают *водой Р* и сушат при температуре 60 °С в вакууме в течение 1 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 147 °С до 151 °С.

С. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной* и прибавляют 1 мл раствора 500 г/л *натрия нитрита Р*. Образуется белый осадок.

Д. 1 мл раствора *S*, приготовленного, как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

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

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона $Y(J)_7$.

Кислотность или щелочность. 2 мл раствора *S* доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объема 10 мл, прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного Р* и 0,2 мл 0,01 М раствора *натрия гидроксида*. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М *кислоты хлористоводородной* должно появиться красное окрашивание.

Сопутствующие примеси. Газовая хроматография (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 0,500 г *адамантина Р* растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор. 0,5 г испытуемого образца помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 9 мл *метиленхлорида Р*, 10 мл раствора 210 г/л *натрия гидроксида Р* и встряхивают в течение 10 мин. Верхний слой отбрасывают. Нижний слой высушивают с использованием *натрия сульфата безводного Р*, фильтруют, фильтрат собирают в мерную колбу, прибавляют 0,1 мл раствора внутреннего стандарта и доводят *метиленхлоридом Р* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения. 5 мг *ФСО амантадина гидрохлорида* помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 9 мл *метиленхлорида Р*, 10 мл раствора 210 г/л *натрия гидроксида Р* и встряхивают в течение 10 мин. Верхний слой отбрасывают. Нижний слой высушивают с использованием *натрия сульфата безводного Р*, фильтруют, фильтрат собирают в мерную колбу, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят *метиленхлоридом Р* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем *поли(диметил)(дифенил)силоксана, деактивированного по отношению к основаниям, Р* (толщина слоя 1 мкм);
- газ-носитель: *гелий для хроматографии Р*;
- скорость газа-носителя: 4 мл/мин;
- деление потока: 1:50;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–5	70
	5–23	70 → 250

	23–40	250
Блок ввода проб		220
Детектор		300

– *детектор*: пламенно-ионизационный;

– *объем вводимой пробы*: 1 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к амантадину, время удерживания – около 14 мин): внутренний стандарт – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– *разрешение*: не менее 5,0 между пиками внутреннего стандарта и амантадина.

Предельное содержание примесей:

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): используя хроматограмму раствора сравнения, рассчитывают отношение (R_1) площади пика амантадина к площади пика внутреннего стандарта; используя хроматограмму испытуемого раствора, рассчитывают отношение площади любого пика, кроме основного пика и пика внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта: полученное значение не должно превышать значение R_1 ;

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): используя хроматограмму раствора сравнения, рассчитывают отношение (R_2) 3-кратной площади пика амантадина к площади пика внутреннего стандарта; используя хроматограмму испытуемого раствора, рассчитывают отношение суммы площадей всех пиков, кроме основного пика и пика внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта: полученное значение не должно превышать значение R_2 ;

– *неучитываемый предел* (0,05 %): используя хроматограмму раствора сравнения, рассчитывают отношение (R_3) 0,5 площади пика амантадина к площади пика внутреннего стандарта; используя хроматограмму испытуемого раствора рассчитывают отношение площади любого пика, кроме пиков амантадина и внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта: не учитывают пики, для которых полученные значения менее значения R_3 .

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0020 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) P.

Вода (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 2,00 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,77 мг $C_{10}H_{18}ClN$.

ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для*

фармацевтического использования (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): А, В.

А. 1-Хлортрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.

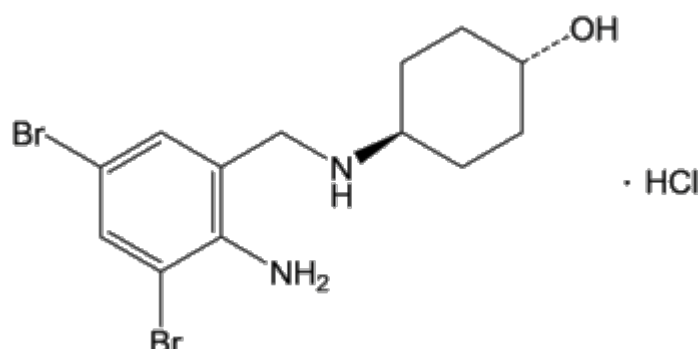
В. N-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-1-ил)ацетамид.

07/2016:1489

АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД

Ambroxoli hydrochloridum

AMBROXOL HYDROCHLORIDE



C₁₃H₁₉Br₂ClN₂O
[23828-92-4]

М.м. 414,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

транс-4-[(2-Амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтоватый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,05 М растворе кислоты серной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 0,05 М раствором кислоты серной до объема 10,0 мл.

Диапазон длин волн: от 200 нм до 350 нм.

Максимумы поглощения: при 245 нм и при 310 нм.

Отношение оптических плотностей:

A_{245}/A_{310} – от 3,2 до 3,4.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амброксола гидрохлорида # или спектр, представленный на рисунке #1489.-1#.

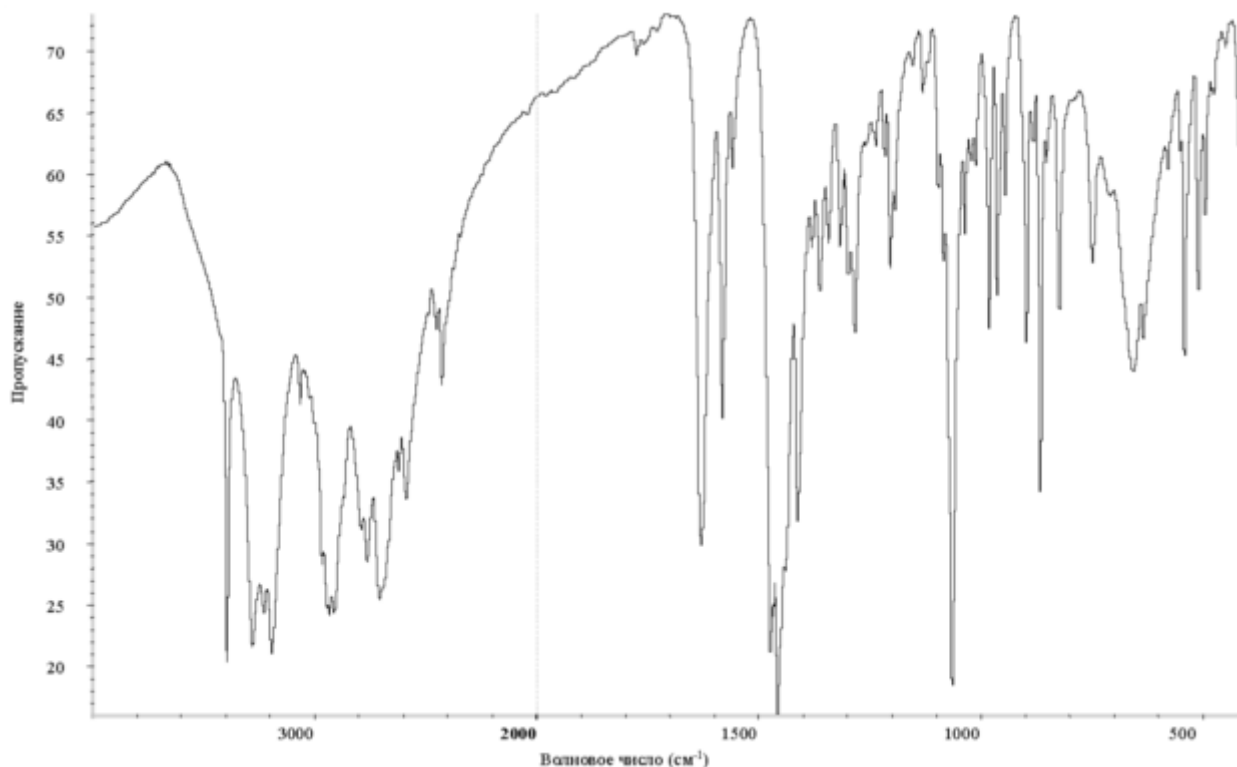


Рисунок #1489.-1. Инфракрасный спектр ФСО амброксола гидрохлорида

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 50 мг ФСО амброксола гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} *P*.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный *P* – пропанол *P* – этилацетат *P* – гексан *P* (1:10:20:70, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Д. 25 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл воды *P*, смешивают с 1,0 мл раствора аммиака разведенного *PI*, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат подкисляют кислотой азотной разведенной *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,75 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод *И*). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона $Y(J)_6$.

pH (2.2.3). От 4,5 до 6,0. 0,2 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). Для приготовления примеси *B in situ* 5 мг испытуемого образца растворяют в 0,2 мл метанола *P*, прибавляют 0,04 мл смеси раствор формальдегида *P* – вода *P* (1:99, об/об), нагревают при температуре 60 °С в течение 5 мин и выпаривают досуха в потоке азота. Остаток растворяют в 5 мл воды *P* и доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из равных объемов ацетонитрила *P* и раствора, приготовленного следующим образом: 1,32 г аммония фосфата *P* растворяют в 900 мл воды *P*, доводят до pH 7,0 кислотой фосфорной *P* и разводят водой *P* до объема 1000 мл;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания амброксола.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси *B*, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к амброксолу, время удерживания – около 9 мин): примесь *B* – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 4,0 между пиками примеси *B* и амброксола.

Предельное содержание примесей:

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *C*). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 5 мл 0,03 футь раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

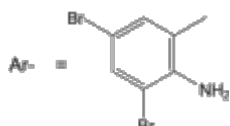
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,46 мг $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$.

ХРАНЕНИЕ

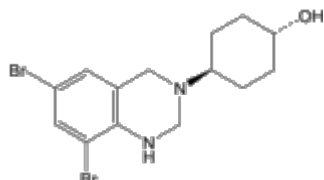
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

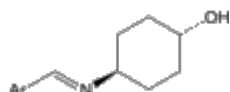
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, B, C, D, E.



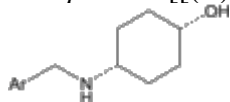
A. $Ar-CH_2OH$: (2-Амино-3,5-дибромфенил)метанол.



B. *транс*-4-(6,8-Дибром-1,4-дигидрохиназолин-3(2*H*)-ил)циклогексанол.



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



D. *цис*-4-[(2-Амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанол.

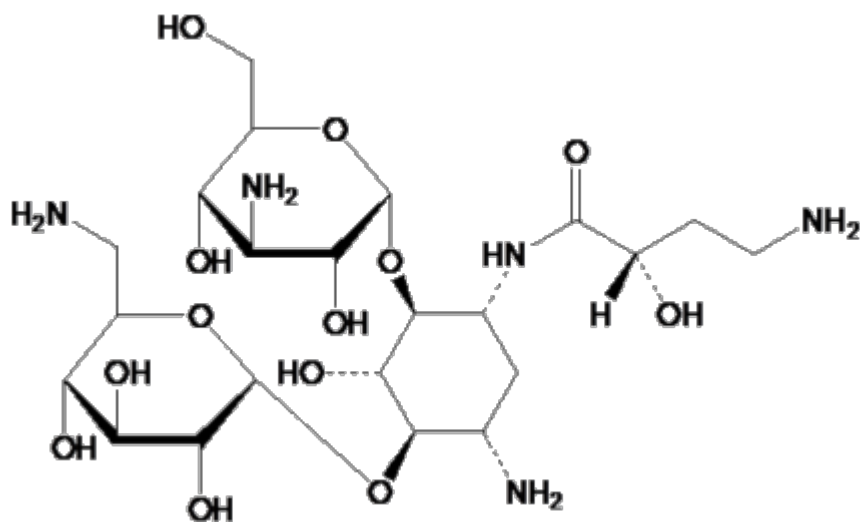
E. $Ar-CH=O$: 2-Амино-3,5-дибромбензальдегид.

07/2016:1289

АМИКАЦИН

Amikacinum

AMIKACIN



$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$
[37517-28-5]

М.м. 585,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-О-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-4-О-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1-N-[(2*S*)-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамин.

Антимикробное вещество, полученное из канамицина А.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 96,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне и в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амикацина.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО амикацина растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО канамицина моносульфата растворяют в 1 мл испытуемого раствора и доводят водой *P* до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: метиленхлорид *P* – раствор аммиака *P* – метанол *P* (25:30:40, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P1* и нагревают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 9,5 до 11,5. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +97 до +105 (в пересчете на безводное вещество). 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг ФСО амикацина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, F и Н) растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (d). 5,0 мг ФСО амикацина примеси I растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, *P*, содержащая 1,8 г/л натрия октансульфоната *P*, 20 г/л натрия сульфата безводного *P1*, 1,4 % (об/об) тетрагидрофурана *P*, 5 % (об/об) 0,2 М раствора калия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной разведенной *P*; дегазируют;

– подвижная фаза В: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, *P*, содержащая 1,8 г/л натрия октансульфоната *P*, 28 г/л натрия сульфата безводного *P1*, 1,4 % (об/об) тетрагидрофурана *P*, 5 % (об/об) 0,2 М раствора калия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной разведенной *P*; дегазируют;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–3	100	10
3–38,0	100 → 30	0 → 70
38,0–38,1	300 → 0	70 → 100
38,1–68	0	100

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– постколоночный раствор: смесь из раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, *P* и предварительно дегазированной воды, свободной от углерода диоксида, *P* (1:24, об/об), прибавляемая неимпульсным способом к выходящей из колонки фракции с использованием полимерной спирали для смешивания объемом 375 мкл;

– скорость постколоночного раствора: 0,3 мл/мин;

– детектирование: импульсный амперометрический детектор или аналогичный с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и вспомогательным электродом из нержавеющей стали, являющимся центральной частью ячейки, в которой устанавливаются соответственно потенциал детектирования +0,05 В, потенциал окисления +0,75 В и потенциал восстановления –0,15 В, с длительностью импульса в соответствии с применяемым прибором;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, F и Н, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО амикацина* для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пик примеси I, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к амикацину, время удерживания – около 28 мин): примесь I – около 0,13; примесь F – около 0,92; примесь В – около 0,95; примесь А – около 1,62, примесь Н – около 1,95.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– **коэффициент разделения пиков:** не менее 5 (H_p – высота пика примеси В относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси В и пик амикацина); при необходимости корректируют объем тетрагидрофурана в подвижной фазе.

Расчет процентных содержаний:

– для примеси I – используют концентрацию примеси I в растворе сравнения (d);
– для всех примесей, кроме примеси I, – используют концентрацию амикацина в растворе сравнения (a).

Предельное содержание примесей:

- примеси А, В, F, Н и I: не более 0,5 % для каждой примеси;
- любая другая примесь: не более 0,5 % для каждой примеси;
- сумма примесей: не более 1,5 %;
- учитываемый предел: 0,1 %.

Вода (2.5.12). Не более 8,5 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 50,0 мг *ФСО амикацина* растворяют в подвижной фазе и доводят этим же растворителем до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
– температура: 40 °С;
– подвижная фаза: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, Р, содержащая 1,8 г/л *натрия октансульфоната Р*, 20 г/л *натрия сульфата безводного Р1*, 5,8 % (об/об) *ацетонитрила Р1*, 5 % (об/об) 0,2 М раствора калия *дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до рН 3,0 *кислотой фосфорной разведенной Р*; дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 200 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,3-кратное время удерживания амикацина.

Время удерживания: амикацин – около 30 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– **фактор асимметрии:** не более 1,5 для пика амикацина; при необходимости корректируют количество *ацетонитрила Р* в подвижной фазе; может наблюдаться разделение пика, когда время удерживания становится слишком маленьким;

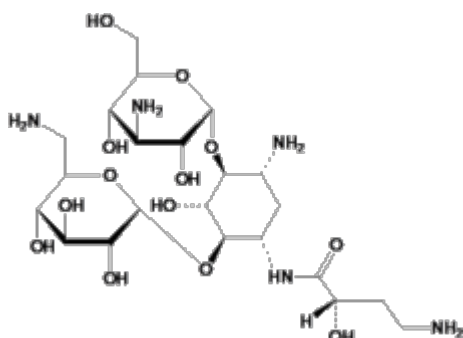
– относительное стандартное отклонение: не более 1,5 % при 6 повторных вводах пробы.

Содержание $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ в процентах рассчитывают с учетом содержания амикацина в ФСО амикацина.

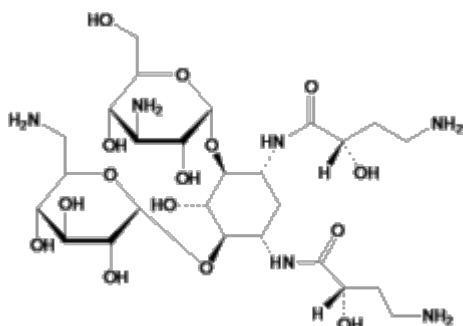
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, F, H, I.

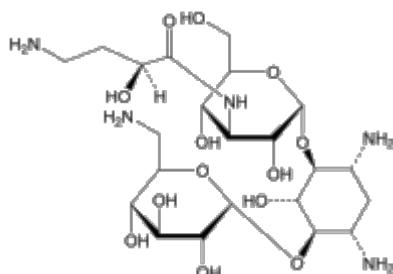
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): C, D, E, G.



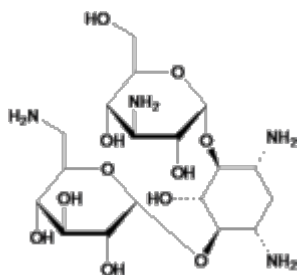
A. 4-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-6-*O*-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1-*N*-[(2*S*)-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-L-стрептамин.



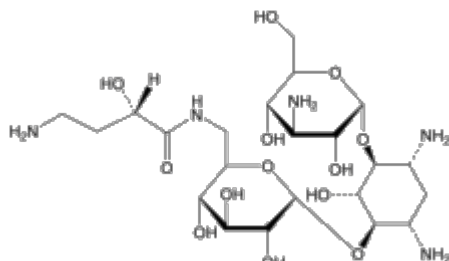
B. 4-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-6-*O*-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1,3-*N*-бис[(2*S*)-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-L-стрептамин.



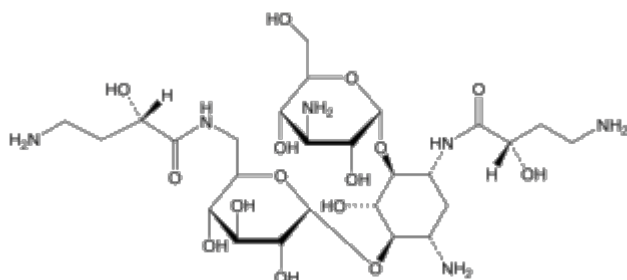
C. 4-*O*-(6-Амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-6-*O*-[3-[[[(2*S*)-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



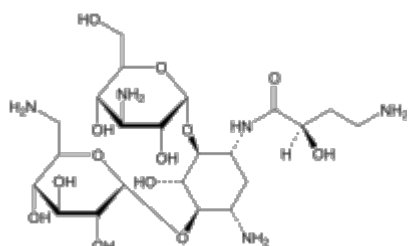
D. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-4-*O*-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-2-дезоксi-D-стрептамин (канамицин).



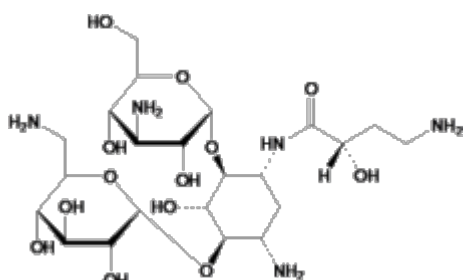
E. 4-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-6-*O*-[6-[[*(2S)*]-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил]-2-дезоксi-L-стрептамин.



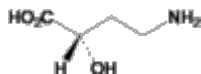
F. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-4-*O*-[6-[[*(2S)*]-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил]-1-*N*-[[*(2S)*]-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



G. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-4-*O*-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1-*N*-[[*(2R)*]-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



H. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1-*N*-[[*(2S)*]-4-амино-2-гидроксibутаноил]-4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезоксi-α-D-глюкопиранозил)-2-дезоксi-D-стрептамин.



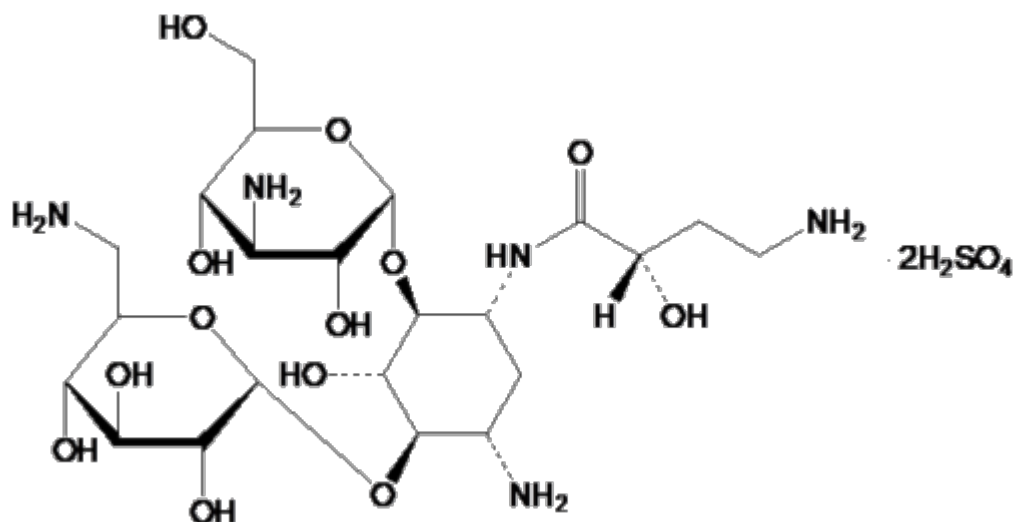
I. (2S)-4-Амино-2-гидроксипутановая кислота.

07/2016:1290

АМИКАЦИНА СУЛЬФАТ

Amikacini sulfas

AMIKACIN SULFATE



$C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$
[39831-55-5]

М.м. 782

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-О-(3-Амино-3-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-4-О-(6-амино-6-дезоксi-α-D-глюкопиранозил)-1-N-[(2S)-4-амино-2-гидроксипутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамина сульфат.

Антимикробное вещество, полученное из канамицина А.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 96,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амикацина сульфата[#] или спектр, представленный на рисунке #1290.-1[#].

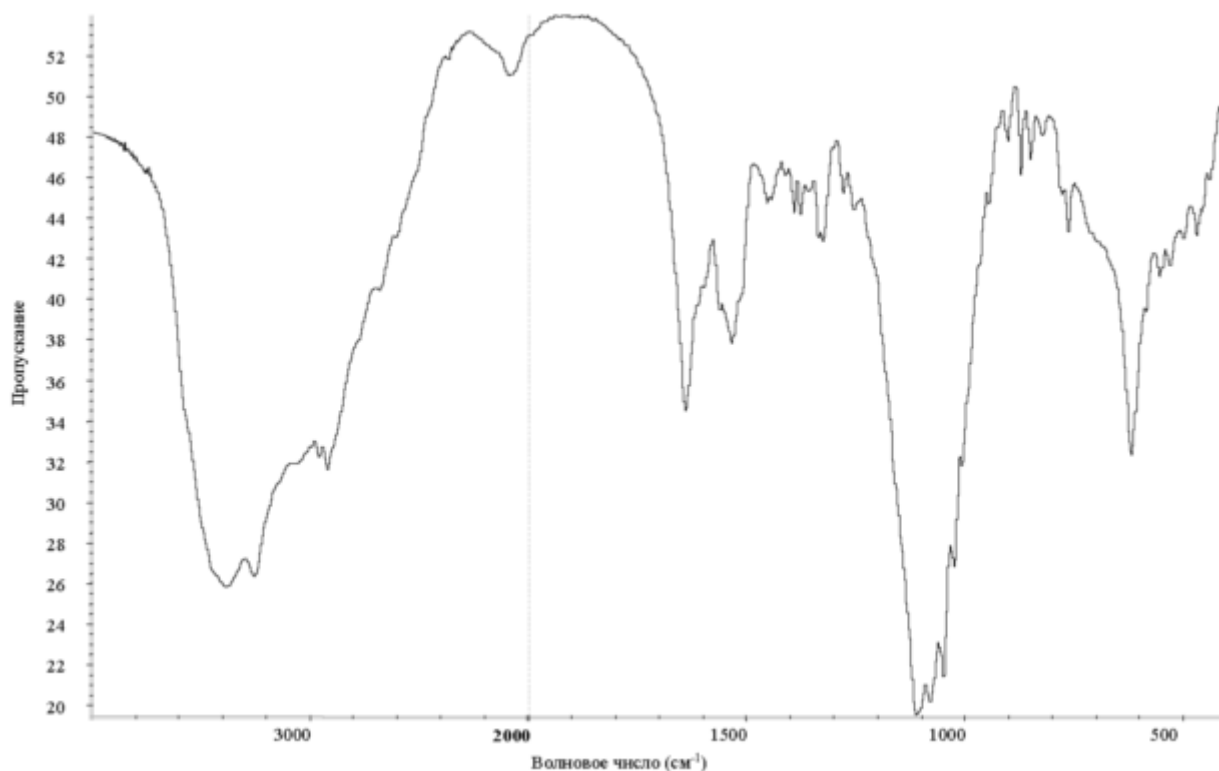


Рисунок #1290.-1. Инфракрасный спектр ФСО амикацина сульфата

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО амикацина сульфата растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО канамицина моносульфата растворяют в 1 мл испытуемого раствора и доводят водой *P* до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: метилхлорид *P* – раствор аммиака *P* – метанол *P* (25:30:40, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P1* и нагревают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. Испытуемый образец дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 2,0 до 4,0. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +76 до +84 (в пересчете на сухое вещество). 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 33 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг *ФСО амикацина* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, F и Н) растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (d). 6,6 мг *ФСО амикацина* примеси I растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, *Р*, содержащая 1,8 г/л *натрия октансульфоната Р*, 20 г/л *натрия сульфата безводного Р1*, 1,4 % (об/об) *тетрагидрофурана Р*, 5 % (об/об) 0,2 М раствора *калия дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до рН 3,0 *кислотой фосфорной разведенной Р*; дегазируют;

– подвижная фаза В: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, *Р*, содержащая 1,8 г/л *натрия октансульфоната Р*, 28 г/л *натрия сульфата безводного Р1*, 1,4 % (об/об) *тетрагидрофурана Р*, 5 % (об/об) 0,2 М раствора *калия дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до рН 3,0 *кислотой фосфорной разведенной Р*; дегазируют;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–3	100	10
3–38,0	100 → 30	0 → 70
38,0–38,1	30 → 0	70 → 100
38,1–68	0	100

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– *постколоночный раствор*: смесь из *раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, Р* и предварительно дегазированной воды, свободной от углерода диоксида, *Р* (1:24, об/об), прибавляемая неимпульсным способом к выходящей из колонки фракции с использованием полимерной спирали для смешивания объемом 375 мкл;

– скорость *постколоночного раствора*: 0,3 мл/мин;

– *детектирование*: импульсный амперометрический детектор или аналогичный с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и вспомогательным электродом из нержавеющей стали, являющимся центральной частью ячейки, в которой устанавливаются соответственно потенциал детектирования +0,05 В, потенциал окисления +0,75 В и потенциал восстановления –0,15 В, с длительностью импульса в соответствии с применяемым прибором;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, F и Н, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО амикацина* для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пик примеси I, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к амикацину, время удерживания – около 28 мин): примесь I – около 0,13; примесь F – около 0,92; примесь В – около 0,95; примесь А – около 1,62, примесь Н – около 1,95.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– коэффициент разделения пиков: не менее 5 (H_p – высота пика примеси В относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси В и пик амикацина); при необходимости корректируют объем тетрагидрофурана в подвижной фазе.

Расчет процентных содержаний:

– для примеси I – используют концентрацию примеси I в растворе сравнения (d);
– для всех примесей, кроме примеси I – используют концентрацию амикацина сульфата в растворе сравнения (a).

Предельное содержание примесей:

- примеси А, В, F, H, I: не более 0,5 % для каждой примеси;
- любая другая примесь: не более 0,5 % для каждой примеси;
- сумма примесей: не более 1,5 %;
- неучитываемый предел: 0,1 %.

Сульфаты. Не менее 23,3 % и не более 25,8 % (в пересчете на сухое вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды Р и доводят полученный раствор до pH 11, используя раствор аммиака концентрированный Р. Прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора бария хлорида и около 0,5 мг фталеинового пурпурного Р. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата, прибавляют 50 мл 96 % спирта Р, когда окраска раствора начнет меняться, и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубой окраски.

1 мл 0,1 М раствора бария хлорида соответствует 9,606 мг сульфатов (SO_4).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 13,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С и давлении не более 0,7 кПа в течение 3 ч.

Пирогенность (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления пирогенов. Тест-доза – 25 мг испытуемого образца в 5 мл воды для инъекций Р на 1,0 кг массы тела кролика.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 50,0 мг ФСО амикацина сульфата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
– температура: 40 °С;
– подвижная фаза: смесь, приготовленная с использованием воды, свободной от углерода диоксида, Р, содержащая 1,8 г/л натрия октансульфоната Р, 20 г/л натрия сульфата безводного Р1, 5,8 % (об/об) ацетонитрила Р1, 5 % (об/об) 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной разведенной Р; дегазируют;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 200 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,3-кратное время удерживания амикацина.

Время удерживания: амикацин – около 30 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– *фактор асимметрии*: не более 1,5 для пика амикацина; при необходимости корректируют количество *ацетонитрила Р* в подвижной фазе; может наблюдаться разделение пика, когда время удерживания становится слишком маленьким;

– *относительное стандартное отклонение*: не более 1,5 % при 6 повторных вводах пробы.

Содержание $C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$ в процентах рассчитывают с учетом содержания амикацина сульфата в *ФСО амикацина сульфата*.

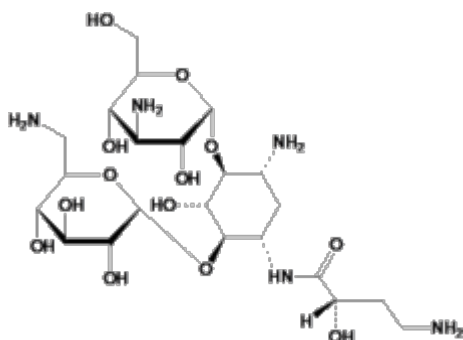
ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

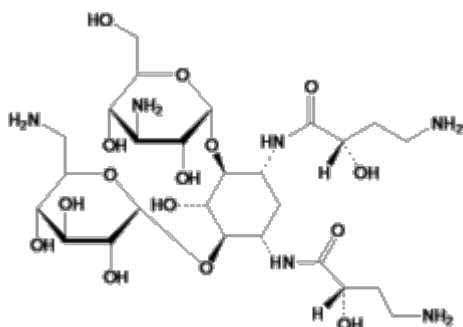
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, F, H, I.

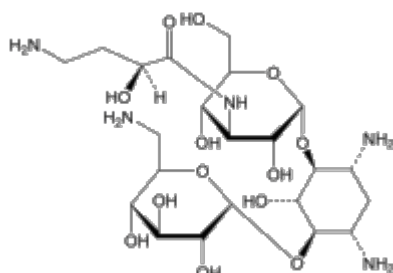
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *C, D, E, G.*



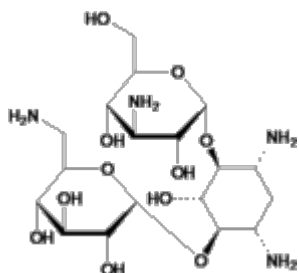
А. 4-*O*-(3-Амино-3-дезокс- α -D-глюкопиранозил)-6-*O*-(6-амино-6-дезокс- α -D-глюкопиранозил)-1-*N*-[(2*S*)-4-амино-2-гидрокс-бутаноил]-2-дезокс-*L*-стрептамин.



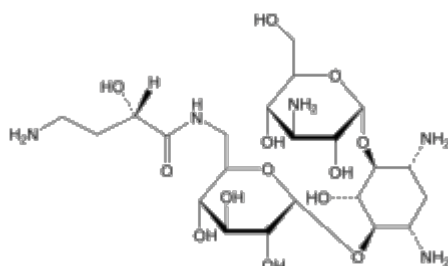
В. 4-*O*-(3-Амино-3-дезокс- α -D-глюкопиранозил)-6-*O*-(6-амино-6-дезокс- α -D-глюкопиранозил)-1,3-*N*-бис[(2*S*)-4-амино-2-гидрокс-бутаноил]-2-дезокс-*L*-стрептамин.



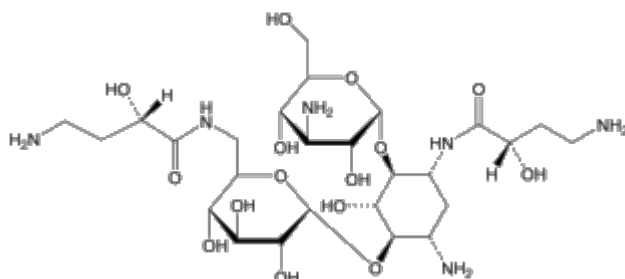
С. 4-*O*-(6-Амино-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-6-*O*-[3-[[*(2S)*-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



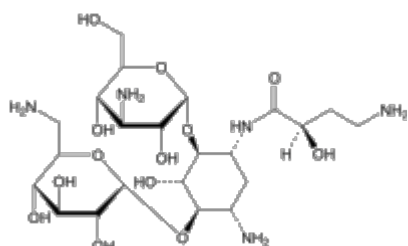
D. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-4-*O*-(6-амино-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-2-дезоксi-D-стрептамин (канамицин).



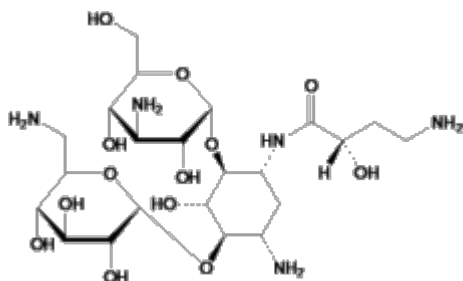
E. 4-*O*-(3-Амино-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-6-*O*-[6-[[*(2S)*-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозил]-2-дезоксi-L-стрептамин.



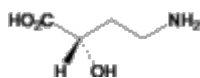
F. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-4-*O*-[6-[[*(2S)*-4-амино-2-гидроксibутаноил]амино]-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозил]-1-*N*-[[*(2S)*-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



G. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-4-*O*-(6-амино-6-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-1-*N*-[[*(2R)*-4-амино-2-гидроксibутаноил]-2-дезоксi-D-стрептамин.



Н. 6-*O*-(3-Амино-3-дезоксi- α -D-глюкопиранозил)-1-*N*-[(2*S*)-4-амино-2-гидроксibутаноил]-4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси- α -D-глюкопиранозил)-2-дезоксi-D-стрептамин.



I. (2*S*)-4-Амино-2-гидроксibутановая кислота.

07/2016:РБ0022

#АМИНАЛОН

Aminalonum (Acidum aminobutiricum)

AMINO BUTYRIC ACID



$C_4H_9NO_2$
[56-12-2]

М.м. 103,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Аминобутановая кислота. γ -Аминомасляная кислота.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или почти белые кристаллы или кристаллический порошок.

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

Температура плавления: от 198 °C до 204 °C с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: стандартный образец γ -аминомасляной кислоты или спектр, представленный на рисунке РБ0009.-1.

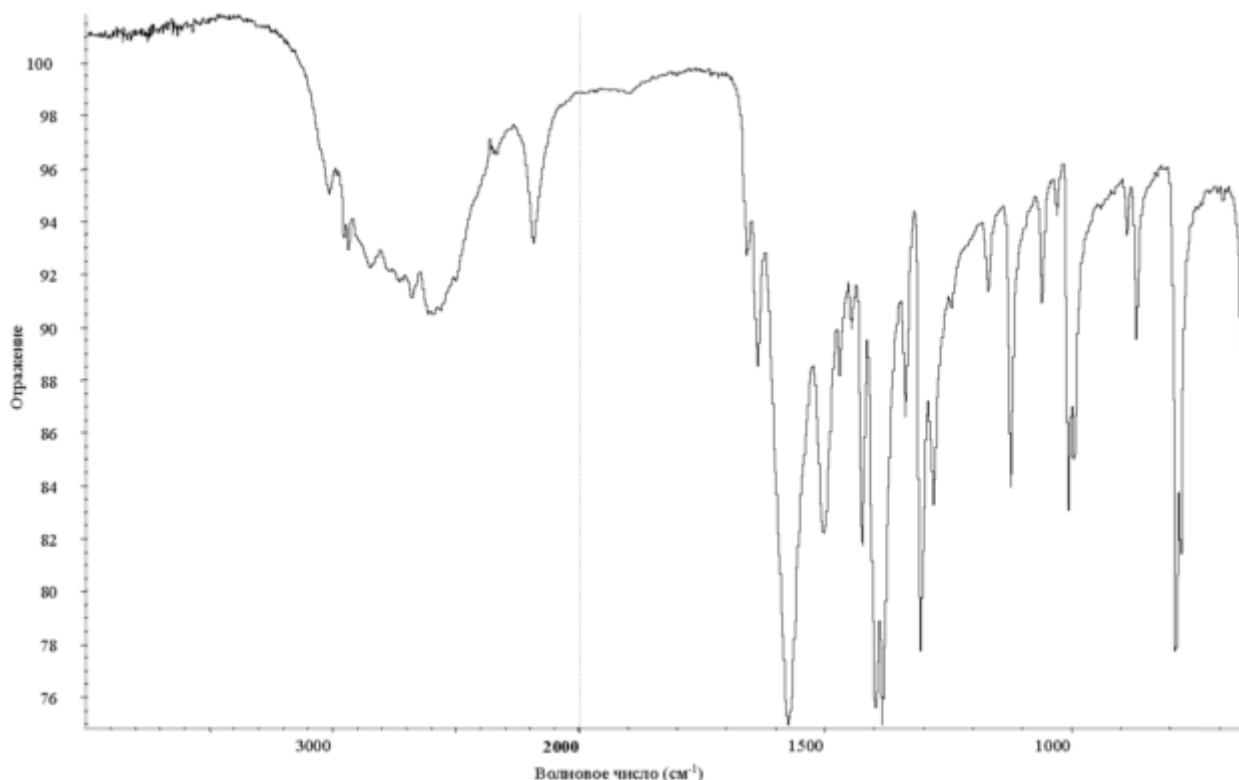


Рисунок РБ0009.-1. Инфракрасный спектр γ -аминомасляной кислоты

В. 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*, прибавляют несколько капель раствора 3 г/л *нингидрина Р* и нагревают до кипения. Появляется фиолетово-синее окрашивание.

С. 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р* и нейтрализуют 0,1 М раствором натрия гидроксида по раствору фенолфталеина *Р* до розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 5 мл раствора формальдегида *Р*, нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида по раствору фенолфталеина *Р* до розового окрашивания. Раствор обесцвечивается.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

рН (2.2.3). От 6,5 до 7,5. Измеряют рН раствора S.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0040 % (40 ppm). 10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 12,5 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0050 % (50 ppm). 20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Кальций (2.4.3). 10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл *воды Р* и

1 мл *раствора аммония оксалата Р*. Через 15 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора, состоящего из 5 мл раствора S и 6 мл *воды Р*.

Мышьяк (2.4.2, *метод А*). Не более 0,0001 % (1 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на мышьяк.

Тяжелые металлы (2.4.8, *метод С*). Не более 0,0010 % (10 ppm). Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,07 %. Испытание проводят из 1,5 г испытуемого образца.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

70,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *кислоты уксусной ледяной Р*, прибавляют 1 каплю *раствора кристаллического фиолетового Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* до изменения окраски раствора на зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 10,31 мг C₄H₉NO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света и влаги месте.

07/2016:0874

АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum aminocaproicum

AMINOCAPROIC ACID



C₆H₁₃NO₂
[60-32-2]

М.м. 131,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-Аминогексановая кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Температура плавления: около 205 °С с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО аминокaproновой кислоты [#]или спектр, представленный на рисунке #0874.-1[#].

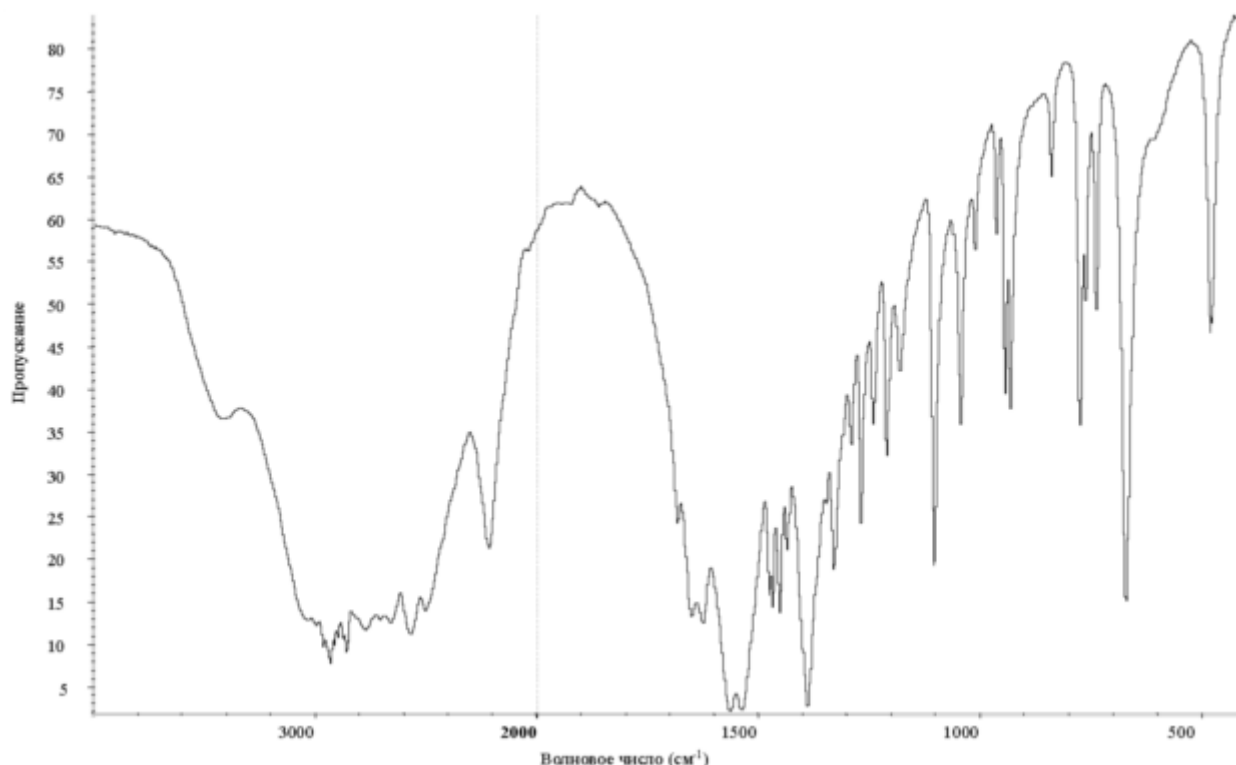


Рисунок #0874.-1. Инфракрасный спектр ФСО аминокaproновой кислоты

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

С. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 4 мл смеси из равных объемов кислоты хлористоводородной разведенной Р и воды Р и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток высушивают в эксикаторе, затем растворяют в около 2 мл кипящего этанола Р, охлаждают и выдерживают при температуре от 4 °С до 8 °С в течение 3 ч. Раствор фильтруют при пониженном давлении. Температура плавления (2.2.14) осадка, промытого около 10 мл ацетона Р и высушенного при температуре 60 °С в течение 30 мин: от 131 °С до 133 °С.

Д. 5 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл воды дистиллированной Р, прибавляют 3 мл диметилформамида Р, 2 мл раствора кислоты аскорбиновой Р и нагревают на водяной бане. Появляется оранжевое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным в течение 24 ч.

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

pH (2.2.3). От 7,5 до 8,0. Измеряют pH раствора S.

Оптическая плотность (2.2.25).

А. Не более 0,10 при длине волны 287 нм и не более 0,03 при длине волны 450 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

В. Не более 0,15 при длине волны 287 нм и не более 0,03 при 450 нм. 2,0 г испытуемого образца помещают ровным слоем в плоскодонную чашку диаметром 9 см, накрывают и выдерживают при температуре от 98 °С до 102 °С в течение 72 ч. Остаток растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО аминокaproновой кислоты растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (с). 10 мг ФСО аминокaproновой кислоты и 10 мг ФСО лейцина растворяют в воде Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем подходящего силикагеля Р.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р – вода Р – бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: по 5 мкл каждого раствора. Пластику высушивают на воздухе.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

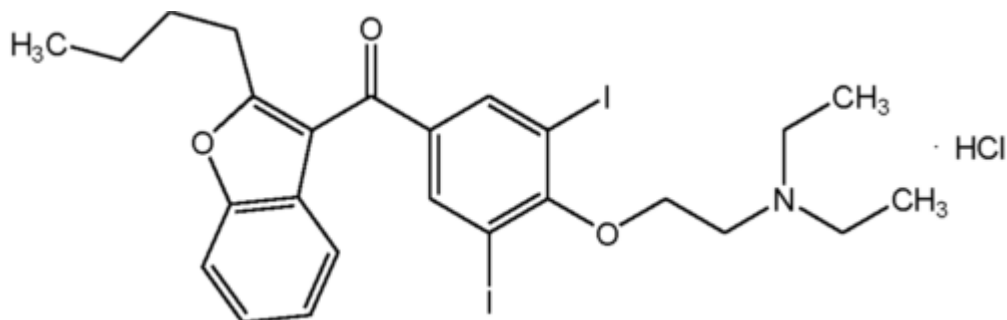
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 20 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной до перехода окраски от синевато-фиолетовой до синевато-зеленой, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 13,12 мг C₆H₁₃NO₂.

АМИОДАРОНА ГИДРОХЛОРИД*Amiodaroni hydrochloridum***AMIODARONE HYDROCHLORIDE**

$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$
[19774-82-4]

М.м. 682**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

(2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокс]-3,5-дийодфенил]метанона гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый мелкий кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амиодарона гидрохлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #0803.-1[#].

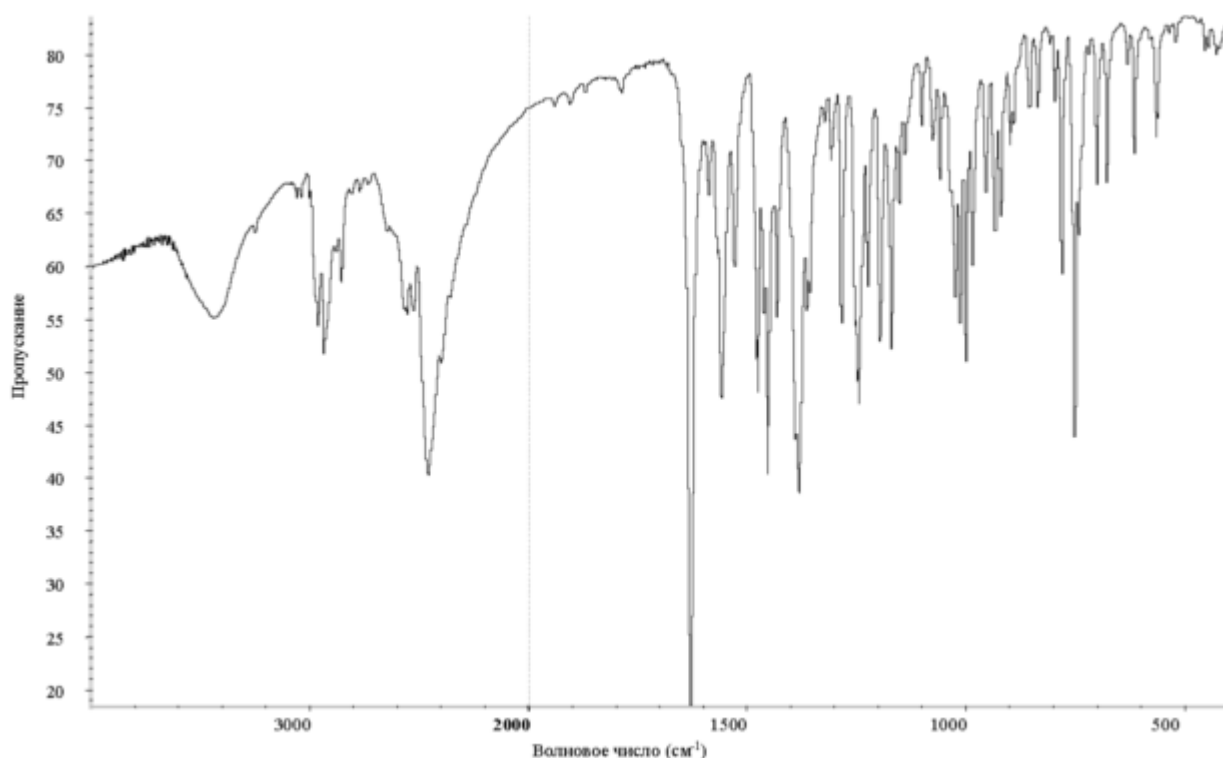


Рисунок #0803.-1. Инфракрасный спектр ФСО амиодарона гидрохлорида

В. Испытуемый образец дает реакцию (b) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)₅ или BY(КЖ)₅.

pH (2.2.3). От 3,2 до 3,8. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, нагревая при температуре 80 °С. Охлаждают и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Примесь Н. Не более 0,02 %. Тонкослойная хроматография (2.2.27). *Растворы готовят непосредственно перед использованием и хранят, защищая от яркого света.*

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10,0 мг (2-хлорэтил)диэтиламина гидрохлорида *Р* (примесь Н) растворяют в *метиленхлориде Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят *метиленхлоридом Р* до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (b). Смешивают 2,0 мл испытуемого раствора и 2,0 мл раствора сравнения (а).

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ *Р*.

Подвижная фаза: кислота муравьиная безводная *Р* – метанол *Р* – метиленхлорид *Р* (5:10:85, об/об/об).

Наносимый объем пробы: по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а); 100 мкл раствора сравнения (b).

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: в потоке холодного воздуха.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором калия йодовисмута *P1* и затем раствором водорода пероксида разведенным *P*. Немедленно просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживается отчетливо видимое пятно примеси Н.

Предельное содержание примесей:

– *примесь Н* (не более 0,02 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно с *R_f*, соответствующим примеси Н на хроматограмме раствора сравнения (b), должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (a).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Буферный раствор рН 4,9. К 800 мл воды *P* прибавляют 3,0 мл кислоты уксусной ледяной *P*, доводят до рН 4,9 раствором аммиака разведенным *P1* и доводят водой *P* до объема 1000 мл.

Испытуемый раствор. 0,125 г испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов ацетонитрила *P* и воды *P* и доводят этой же смесью растворителей до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения. 5 мг ФСО амиодарона примеси *D*, 5 мг ФСО амиодарона примеси *E* и 5,0 мг ФСО амиодарона гидрохлорида растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью из равных объемов ацетонитрила *P* и воды *P* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: буферный раствор рН 4,9 – метанол *P* – ацетонитрил *P* (30:30:40, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 240 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания амиодарона.

Относительное удерживание (по отношению к амиодарону, время удерживания – около 24 мин): примесь А – около 0,26; примесь D – около 0,29; примесь E – около 0,37; примесь В – около 0,49; примесь С – около 0,55; примесь G – около 0,62; примесь F – около 0,69.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси D и примеси E.

Предельное содержание примесей:

– *примеси А, В, С, D, E, F, G* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, E, F и G, не должны превышать площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения;

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, E, F и G, не должна превышать 0,5 площади пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения;

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения;

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения.

Йодиды. Не более 0,0150 % (150 ppm). Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят одновременно.

Раствор А. К 40 мл воды *P* с температурой 80 °С прибавляют 1,50 г испытуемого образца и встряхивают до полного растворения. Охлаждают и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор. К 15,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и 1,0 мл 0,05 М раствора калия йодата и доводят водой Р до объема 20,0 мл. Раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 4 ч.

Раствор сравнения. К 15,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, 1,0 мл раствора 88,2 мг/л калия йодида Р и 1,0 мл 0,05 М раствора калия йодата и доводят водой Р до объема 20,0 мл. Раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 4 ч.

Компенсационный раствор. К 15,0 мл раствора А прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 420 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать половину оптической плотности раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 50 °С и давлении, не превышающем 0,3 кПа, в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,600 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 75 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциметрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

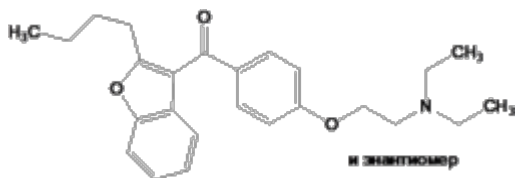
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 68,18 мг $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$.

ХРАНЕНИЕ

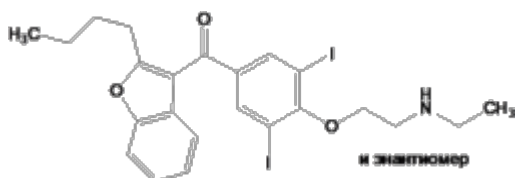
В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

ПРИМЕСИ

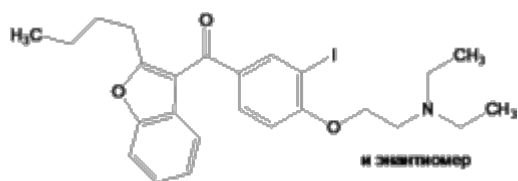
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, G, H.



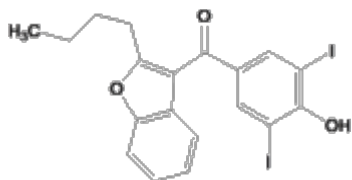
А. (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил]метанон.



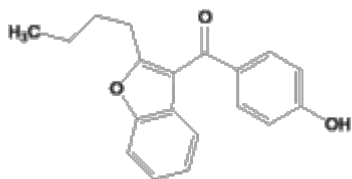
В. (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(этиламино)этокси]-3,5-дийодфенил]метанон.



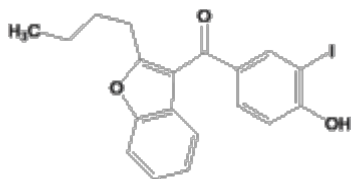
C. (2-Бутилбензофуран-3-ил)[4-[2-(диэтиламино)этокси]-3-йодфенил]метанон.



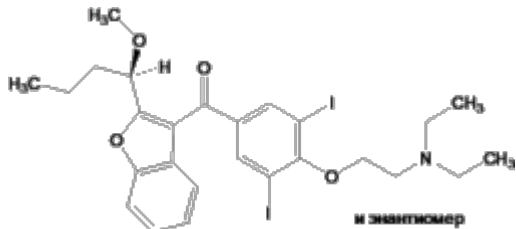
D. (2-Бутилбензофуран-3-ил)(4-гидрокси-3,5-дийодфенил)метанон.



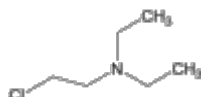
E. (2-Бутилбензофуран-3-ил)(4-гидроксифенил)метанон.



F. (2-Бутилбензофуран-3-ил)(4-гидрокси-3-йодфенил)метанон.



G. [4-[2-(Диэтиламино)этокси]-3,5-дийодфенил][2-[(1RS)-1-метоксибутил]бензофуран-3-ил]метанон.



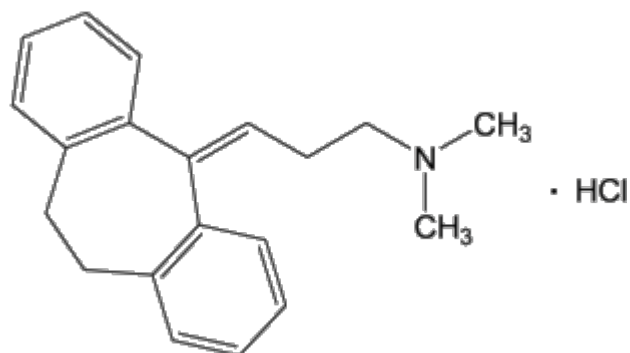
H. 2-Хлор-N,N-диэтилэтанамина (2-хлортриэтиламина, (2-хлорэтил)диэтиламина).

07/2016:0464

АМИТРИПТИЛИНА ГИДРОХЛОРИД

Amitriptylini hydrochloridum

AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE



C₂₀H₂₃N · HCl
[549-18-8]

М.м. 313,9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-(10,11-Дигидро-5*H*-дibenзо[*a,d*][7]аннулен-5-илиден)-*N,N*-диметилпропан-1-амин гидрохлорид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде, в 96 % спирте и метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амитриптилина гидрохлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #0464.-1[#].

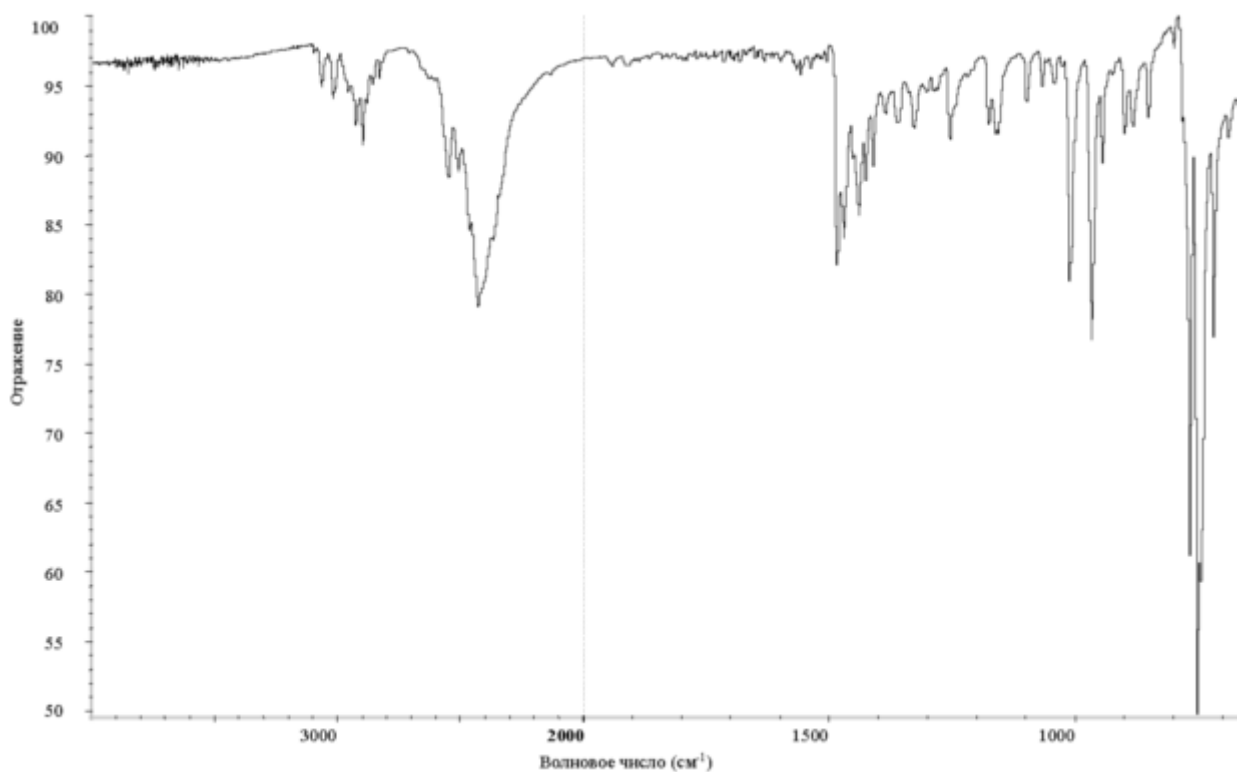


Рисунок #0464.-1. Инфракрасный спектр ФСО амитриптилина гидрохлорида

В. 20 мг испытуемого образца дают реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,25 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)₇.

Кислотность или щелочность. 0,20 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного P* и 0,2 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной* должно появиться красное окрашивание.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 5,0 мг *ФСО дибензосуберона* (примесь А) и 5,0 мг *ФСО циклобензаприна гидрохлорида* (примесь В) растворяют в 5,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *полимером органосиликатным аморфным, с введенными полярными группами, октадецилсилильным эндкепированным P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза: смешивают 35 объемов *ацетонитрила P* и 65 объемов раствора 5,23 г/л *дикалия гидрофосфата P*, предварительно доведенного до рН 7,0 *кислотой фосфорной P*;

– скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания амитриптилина.

Относительное удерживание (по отношению к амитриптилину, время удерживания – около 14 мин): примесь В – около 0,9; примесь А – около 2,2.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси В и амитриптилина.

Предельное содержание примесей:

– примесь В (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь А (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 0,5 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь пика амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади амитриптилина на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *F*). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл 96 % *спирта P* и титруют 0,1 *M* *раствором натрия гидроксида* потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* *раствора натрия гидроксида* соответствует 31,39 мг $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$.

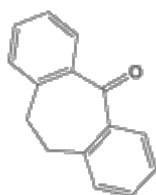
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

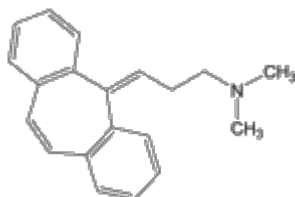
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B.

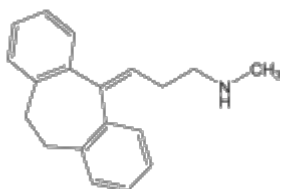
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *C, D, E, F, G.*



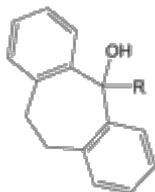
A. 10,11-Дигидро-5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-он (дибензосуберон).



B. 3-(5*H*-Добензо[*a,d*][7]аннулен-5-илиден)-*N,N*-диметилпропан-1-амин (циклобензаприн).

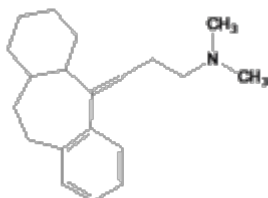


С. 3-(10,11-Дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-илиден)-*N*-метилпропан-1-амин (нортиптилин).

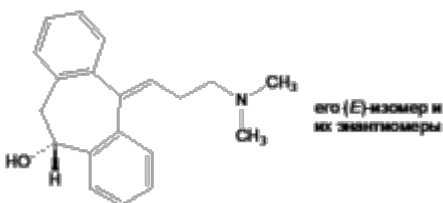


D. R = CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂: 5-[3-(Диметиламино)пропил]-10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-ол.

G. R = H: 10,11-Дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-ол (дибензосуберол).



Е. *N,N*-Диметил-3-(1,2,3,4,4а,10,11,11а-октагидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-5-илиден)-пропан-1-амин.



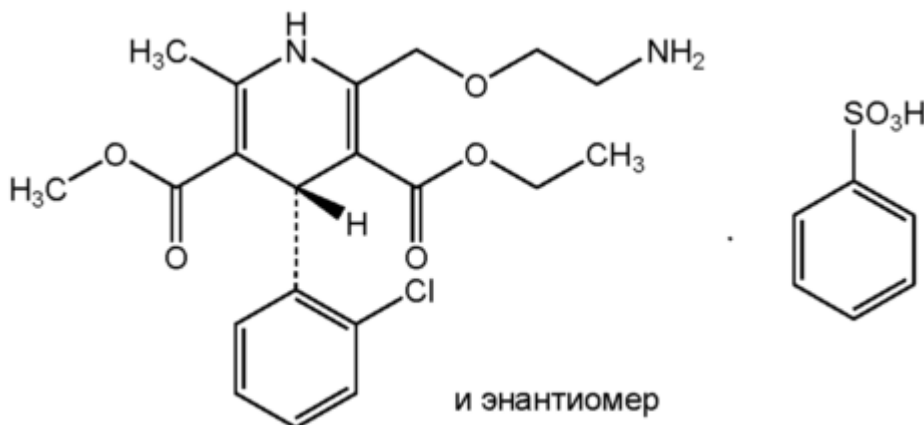
Ф. (5*EZ*,10*RS*)-5-[3-(Диметиламино)пропилиден]-10,11-дигидро-5*H*-дibenzo[*a,d*][7]аннулен-10-ол.

07/2016:1491

АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

Amlodipini besilas

AMLODIPINE BESILATE



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-Этил-5-метил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата бензолсульфонат.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ПРОИЗВОДСТВО

Необходимо учитывать, что алкилбензолсульфонаты являются генотоксичными соединениями и могут присутствовать в качестве примесей в амлодипина бесилате. Процесс производства должен соблюдать принципы управления рисками качества, принимая во внимание требования к качеству исходных материалов, мощности производственного процесса и валидации. Производитель может использовать метод, описанный в статье 2.5.41. *Метил-, этил- и изпропилбензолсульфонат в фармацевтических субстанциях.*

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле безводном, мало растворим в 2-пропаноле.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амлодипина бесилата [#]или спектр, представленный на рисунке #1491.-1[#].

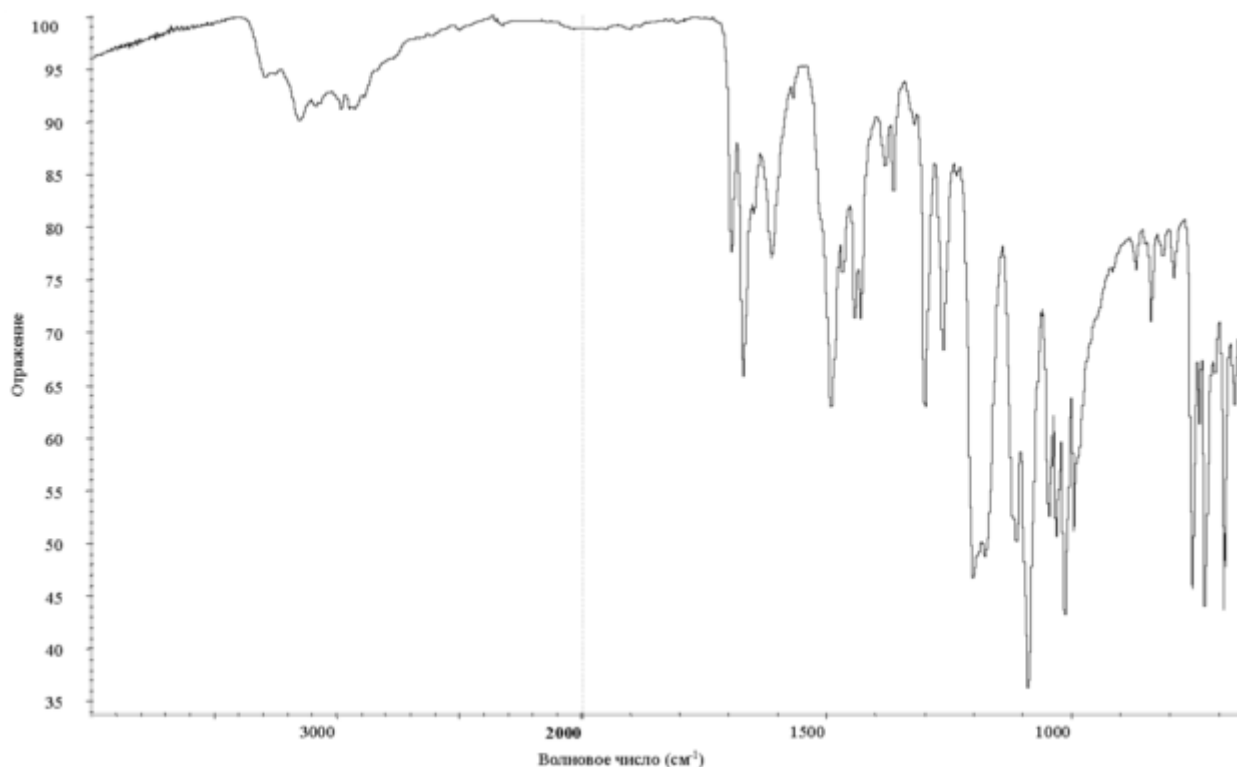


Рисунок #1491.-1. Инфракрасный спектр ФСО амлодипина бесилата

ИСПЫТАНИЯ

Угол оптического вращения (2.2.7). От $-0,10^{\circ}$ до $+0,10^{\circ}$. 0,250 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света.

Испытуемый раствор (a). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 5,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 2,5 мг ФСО амлодипина примеси В и 2,5 мг ФСО амлодипина примеси G растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (c). 2,5 мг ФСО амлодипина для идентификации пиков (содержит примеси D, E, F) растворяют в 5 мл подвижной фазы.

Раствор сравнения (d). 5,0 мг ФСО амлодипина примеси А растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (e). 50,0 мг ФСО амлодипина бесилата растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: раствор 2,3 г/л аммония ацетата *P* – метанол *P* (30:70, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 237 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (a), (b), (c) и (d);

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания амлодипина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей D, E и F, используя хроматограмму раствора сравнения (c) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО амлодипина для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к амлодипину, время удерживания – около 20 мин): примесь G – около 0,21; примесь В – около 0,25; примесь D – около 0,5; примесь F – около 0,8; примесь E – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примесей G и В.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D – 1,7; для примеси F – 0,7):

– примесь D (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– примесь А (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,5-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– примеси E, F (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям E и F, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, D, Е и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей*: не более 0,8 %.

– *неучитываемый предел*: на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05 %) и пик бензолсульфоната (относительное удерживание – около 0,14).

Вода (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (e).

Содержание $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ рассчитывают в процентах с учетом содержания амлодипина бесилата в *ФСО амлодипина бесилата*.

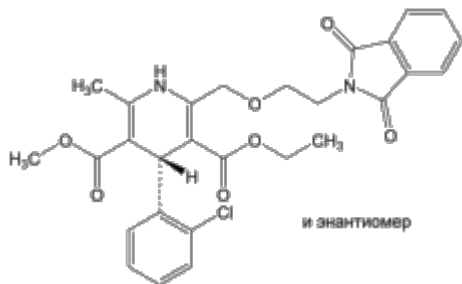
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

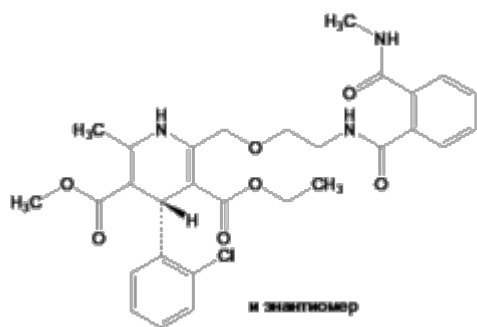
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, D, Е, F.

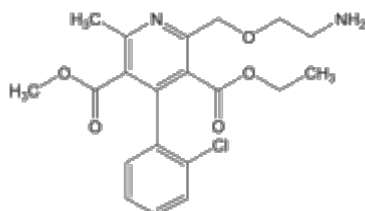
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, G, H.



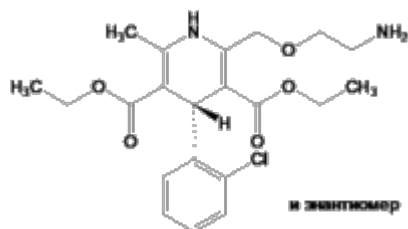
А. 3-Этил-5-метил-(4*RS*)-4-(2-хлорфенил)-2-[[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)этокси]метил]-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



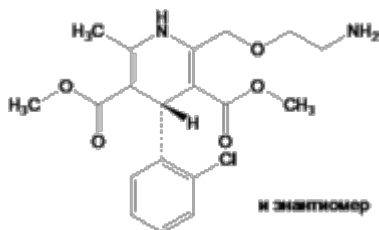
В. 3-Этил-5-метил-(4*RS*)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-2-[[2-[[2-(метилкарбамоил)бензоил]амино]этокси]метил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



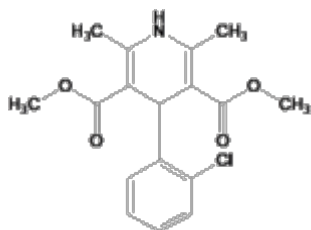
Д. 3-Этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоксилат.



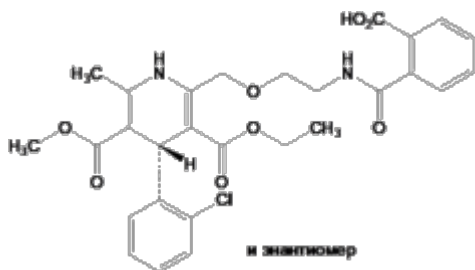
Е. Диэтил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



Ф. Диметил-(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



Г. Диметил-4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



Н. 2-[[2-[[[(4*RS*)-4-(2-Хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]метокси]этил]карбамоил]бензойная кислота.

07/2016:0877

АММИАКА РАСТВОР КОНЦЕНТРИРОВАННЫЙ

Ammoniae solutio concentrata

AMMONIA SOLUTION, CONCENTRATED

NH₃

М.м. 17,03

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 25,0 % (м/м) и не более 30,0 % (м/м).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная, очень едкая жидкость.
Смешивается с водой и 96 % спиртом.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ).

А. Относительная плотность (2.2.5). От 0,892 до 0,910.

В. Испытуемый образец имеет сильнощелочную реакцию (2.2.4).

С. К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл *воды Р*, пропускают воздух и полученную газовую смесь направляют на поверхность раствора, содержащего 1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* и 0,05 мл *раствора метилового красного Р*. Красное окрашивание раствора переходит в желтое. К полученному раствору прибавляют 1 мл *раствора натрия кобальтинитрита Р*. Образуется желтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 220 мл испытуемого образца выпаривают почти досуха на водяной бане, охлаждают, прибавляют 1 мл *кислоты уксусной разведенной Р* и доводят *водой дистиллированной Р* до объема 20 мл.

Прозрачность (2.2.1). К 2 мл испытуемого образца прибавляют 8 мл *воды Р*. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, *метод II*). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность», должен быть бесцветным.

Восстанавливающие вещества. К 100 мл *кислоты серной разведенной Р*, при охлаждении, осторожно прибавляют 8,8 мл испытуемого образца. Затем прибавляют 0,75 мл 0,002 М *раствора калия перманганата*. Полученный раствор выдерживают в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.

Пиридин и сопутствующие примеси. Не более 0,0002 % (2 ppm) в пересчете на пиридин. Оптическая плотность (2.2.25) испытуемого образца, измеренная при длине волны 252 нм, должна быть не более 0,06. В качестве компенсационного раствора используют *воду Р*.

Карбонаты. Не более 0,0060 % (60 ppm). 10 мл испытуемого образца помещают в пробирку со стеклянной притертой пробкой, прибавляют 10 мл *раствора кальция гидроксида Р*, тотчас закрывают пробкой и перемешивают. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 10 мл раствора 0,1 г/л *натрия карбоната безводного Р*.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0001 % (1 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0005 % (5 ppm). 3 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Железо (2.4.9). Не более 0,000025 % (0,25 ppm). 4 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0001 % (1 ppm). 4 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р*.

Остаток после выпаривания. Не более 20 мг/л. 50 мл испытуемого образца выпаривают на водяной бане и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* помещают в колбу со стеклянной притертой пробкой, точно взвешивают, прибавляют 2 мл испытуемого образца и повторно взвешивают. Полученный раствор титруют 1 М *раствором натрия гидроксида* до перехода окраски раствора от красной до желтой, используя в качестве индикатора 0,1 мл *раствора метилового красного Р*.

1 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 17,03 мг NH₃.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере при температуре не выше 20 °С.

07/2016:0007

АММОНИЯ ХЛОРИД

Ammonii chloridum

AMMONIUM CHLORIDE

NH₄Cl
[12125-02-9]

М.м. 53,49

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Испытуемый образец дает реакции на хлориды (2.3.1).

В. 10 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», дают реакцию на соли аммония (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, полученной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного *P*. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

Бромиды и йодиды. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 0,05 мл раствора хлорамина *P*. Через 1 мин к полученному раствору прибавляют 2 мл хлороформа *P* и интенсивно встряхивают. Слой хлороформа должен оставаться бесцветным (2.2.2, метод I).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0150 % (150 ppm). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Кальций (2.4.3). Не более 0,0200 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Железо (2.4.9). Не более 0,0020 % (20 ppm). 5 мл раствора S доводят водой *P* до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 0,0010 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,00 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *воды Р*, прибавляют смесь из 5 мл *раствора формальдегида Р*, предварительно нейтрализованного по *раствору фенолфталеина Р*, и 20 мл *воды Р*. Полученный раствор через (1–2) мин медленно титруют 1 М *раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора 0,2 мл *раствора фенолфталеина Р*.

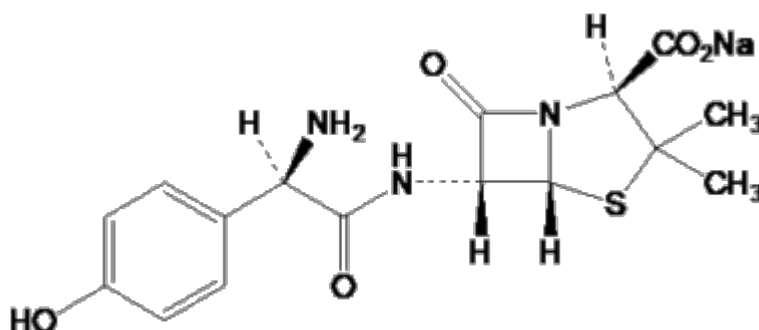
1 мл 1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 53,49 мг NH_4Cl .

07/2016:0577

АМОКСИЦИЛЛИН НАТРИЯ

Amoxicillinum natricum

AMOXICILLIN SODIUM



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$
[34642-77-8]

М.м. 387,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло-[3.2.0]гептан-2-карбоксилат.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 89,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Очень гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в ацетоне.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: 0,250 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р*, прибавляют 0,5 мл *уксусной кислоты разведенной Р*, взбалтывают и выдерживают в течение 10 мин в ледяной воде. Кристаллы отфильтровывают и промывают (2–3) мл смеси, состоящей из *воды Р* и *ацетона Р* (1:9, об/об), затем сушат при температуре 60 °С в течение 30 мин.

Сравнение: ФСО амоксициллина тригидрата [#]или спектр, представленный на рисунке #0577.-1[#].

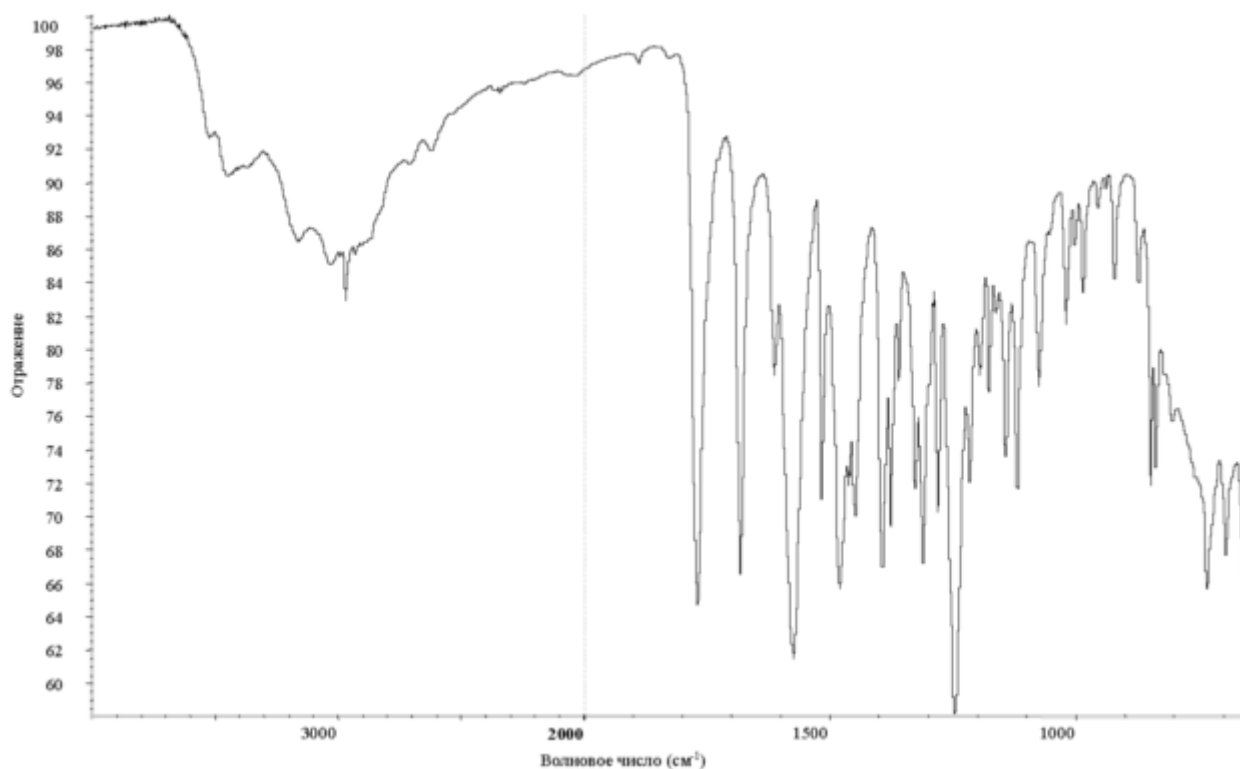


Рисунок #0577.-1. Инфракрасный спектр ФСО амоксициллина тригидрата

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Раствор сравнения (b). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната *P*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного *P*.

Подвижная фаза: 10 объемов ацетона *P* смешивают с 90 объемами раствора 154 г/л аммония ацетата *P*, предварительно доведенного кислотой уксусной ледяной *P* до pH 5,0.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до появления пятен, затем просматривают в дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. Около 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, смачивают 0,05 мл воды *P* и прибавляют 2 мл формальдегида раствора в серной кислоте *P*. Содержимое пробирки взбалтывают; раствор практически бесцветный. Пробирку помещают в водяную баню на 1 мин; появляется темное желтое окрашивание.

Д. Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят этим же растворителем до объема 10,0 мл. Испытания проводят немедленно после растворения.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон II.

Цветность. Раствор S в течение небольшого промежутка времени после приготовления имеет розовое окрашивание. Через 5 мин его оптическая плотность (2.2.25) должна быть не более 0,20 при длине волны 430 нм.

pH (2.2.3). От 8,0 до 10,0. 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +240 до +290 (в пересчете на безводное вещество). 62,5 мг испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л калия гидрофталата P и доводят этим же растворителем до объема 25,0 мл.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе A и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе A и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. Готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения (a). 30,0 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в подвижной фазе A и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 4,0 мг ФСО цефадроксила растворяют в подвижной фазе A и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (a) и доводят подвижной фазой A до объема 100 мл.

Раствор сравнения (c). 2,0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой A до объема 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой A до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (d). К 0,20 г амоксициллина тригидрата P прибавляют 1,0 мл воды P. Встряхивают и прибавляют по каплям раствор натрия гидроксида разведенный P для получения раствора. Полученный раствор должен иметь pH около 8,5. Раствор хранится при комнатной температуре в течение 4 ч. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой A до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза A: смешивают 1 объем ацетонитрила P и 99 объемов 25 % (об/об) раствора 0,2 M раствора калия дигидрофосфата P, доведенного до pH 5,0 раствором натрия гидроксида разведенным P;

– подвижная фаза B: смешивают 20 объемов ацетонитрила P и 80 объемов 25 % (об/об) раствора 0,2 M раствора калия дигидрофосфата P, доведенного до pH 5,0 раствором натрия гидроксида разведенным P;

Время (мин)	Подвижная фаза A (%, об/об)	Подвижная фаза B (%, 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 – время удерживания амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (c).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз A и B, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (c) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; по 50 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

Идентификация пиков примесей: используя хроматограмму раствора сравнения (d) идентифицируют 3 основных пика, элюированных после основного пика, соответствующих примеси С, димеру амоксициллина (примесь J; $n = 1$) и тримеру амоксициллина (примесь J; $n = 2$).

Относительное удерживание (по отношению к амоксициллину): примесь С – около 3,4; примесь J ($n = 1$) – около 4,1; примесь J ($n = 2$) – около 4,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками амоксициллина и цефадроксила; при необходимости соотношение подвижных фаз А и В корректируют.

Предельное содержание примесей:

– *примесь J* ($n = 1$) (не более 3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика, соответствующего примеси J ($n = 1$), не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *любая другая примесь* (не более 2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и пика примеси J ($n = 1$), не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *сумма примесей* (не более 9 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 9-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *неучитываемый предел* (0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод А или В). Не более 0,0020 % (20 ppm).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0,8 % (м/м).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

Вода (2.5.12). Не более 3,0 %. Определение проводят из 0,400 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: исходный состав смеси подвижных фаз А и В, при необходимости откорректированный;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (a):

– относительное стандартное отклонение: не более 1,0 % при 6 повторных вводах пробы.

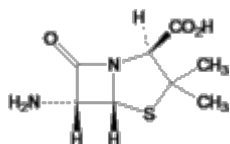
Содержание амоксициллина натрия в процентах рассчитывают, умножая процентное содержание амоксициллина на 1,060.

ХРАНИЕНИЕ

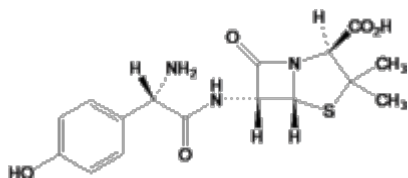
В воздухонепроницаемом контейнере.

Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

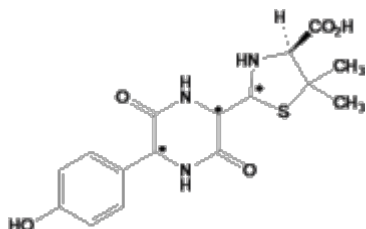
ПРИМЕСИ



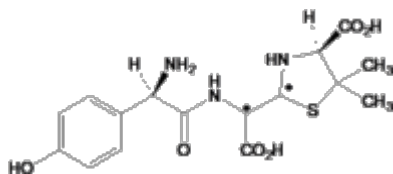
A. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



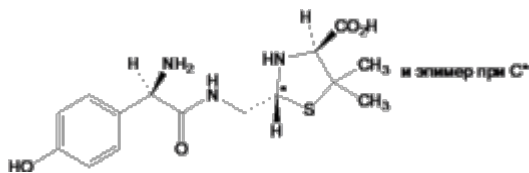
B. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2S)*-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-амоксициллин).



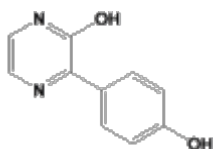
C. (4*S*)-2-[5-(4-Гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (амоксициллина дикетопиперазины).



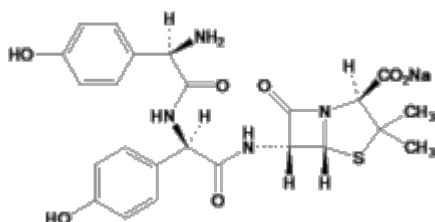
D. (4*S*)-2-[[[*(2R)*-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты амоксициллина).



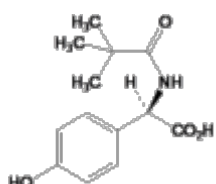
E. (2*RS*,4*S*)-2-[[[*(2R)*-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты амоксициллина).



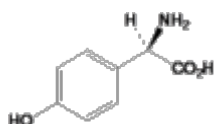
Е. 3-(4-Гидроксифенил)пиразин-2-ол.



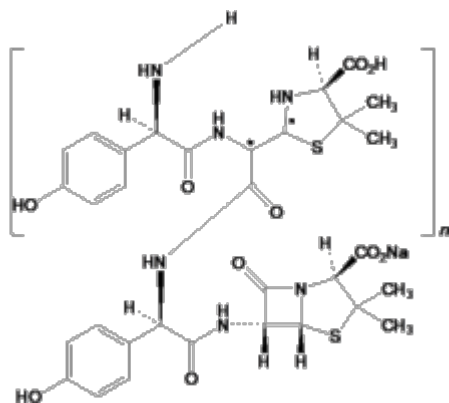
Г. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-(4-гидроксифенил)глициламоксициллин).



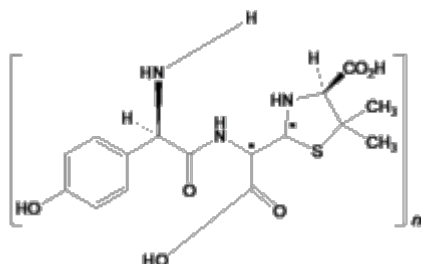
Н. (2*R*)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



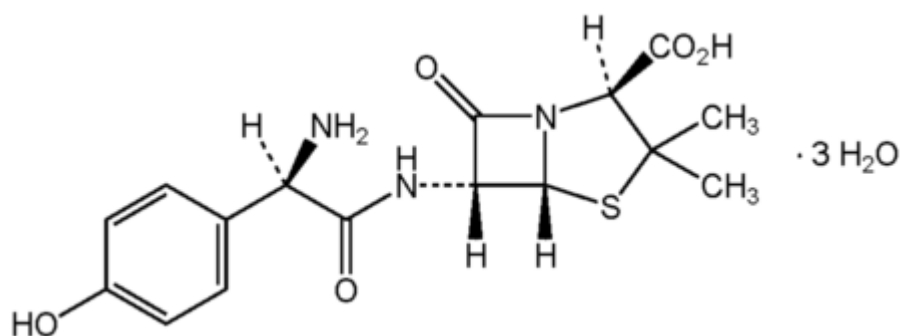
Ж. Солигомеры амоксициллина и пенициллоиновых кислот амоксициллина.



К. Олигомеры пенициллоиновых кислот амоксициллина.

Amoxicillinum trihydricum

AMOXICILLIN TRIHYDRATE



C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O
[61336-70-7]

М.м. 419,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*]-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 95,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в жирных маслах. Растворяется в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амоксициллина тригидрата [#]или спектр, представленный на рисунке #0260.-1[#].

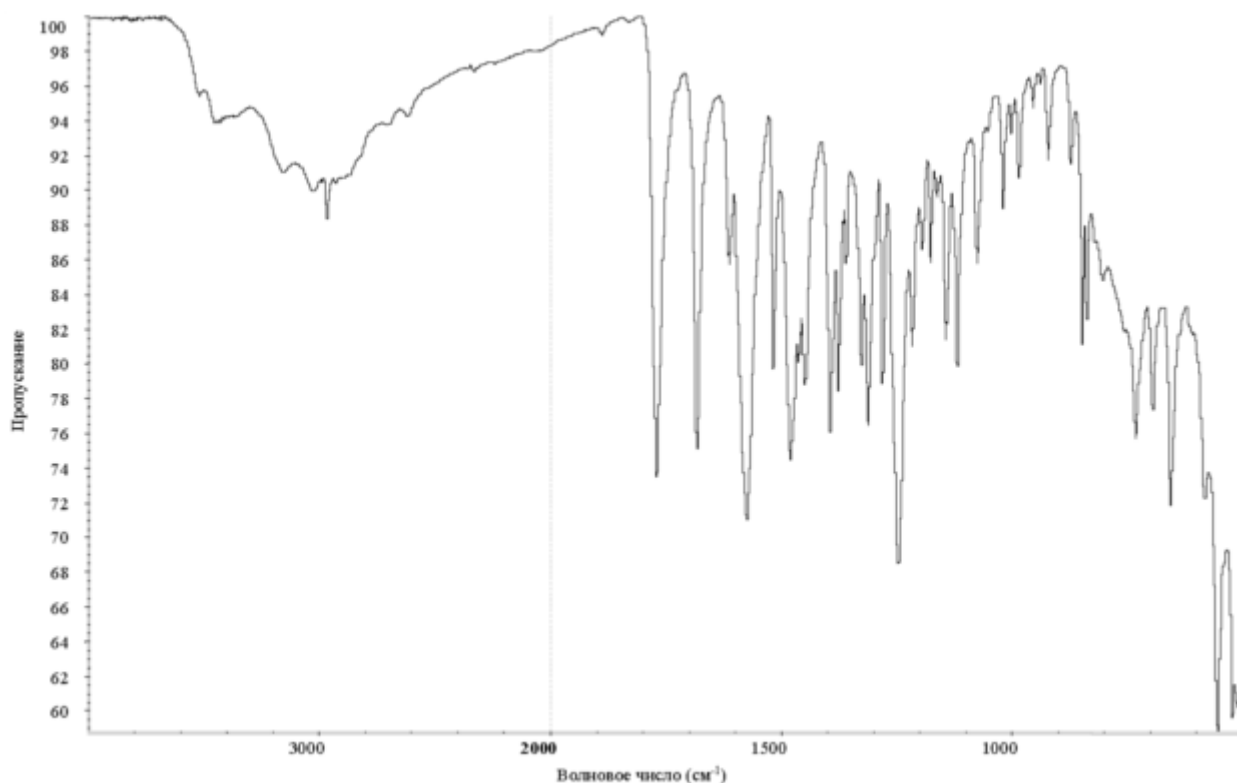


Рисунок #0260.-1. Инфракрасный спектр ФСО амоксициллина тригидрата

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Раствор сравнения (б). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного *Р*.

Подвижная фаза: ацетон *Р* – раствор 154 г/л аммония ацетата *Р*, доведенный до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной *Р*, (10:90, об/об).

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм. Увлажняют 0,05 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *раствора формальдегида в серной кислоте Р* и взбалтывают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. С помощью ультразвука или при осторожном нагревании 0,100 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 0,5 М раствора кислоты хлористоводородной (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора аммиака разведенного Р2 (раствор В). Сразу после приготовления растворы А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

рН (2.2.3). От 3,5 до 5,5. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +290 до +315 (в пересчете на безводное вещество). Определение проводят с использованием раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Буферный раствор рН 5,0. К 250 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют раствор натрия гидроксида разведенный Р до рН 5,0 и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Испытуемый раствор (а). 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). Раствор готовят непосредственно перед использованием. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 30,0 мг ФСО амоксициллина тригидрата растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 4,0 мг ФСО цефадроксила растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой А до объема 100 мл.

Раствор сравнения (с). 2,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил Р – буферный раствор рН 5,0 (1:99, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил Р – буферный раствор рН 5,0 (20:80, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная 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 – время удерживания амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм.

– объем вводимой пробы: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 50 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками амоксициллина и цефадроксила; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

***N,N*-Диметиланилин** (2.4.26, *метод А* или *В*). Не более 0,0020 % (20 ppm).

Вода (2.5.12). Не менее 11,5 % и не более 14,5 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

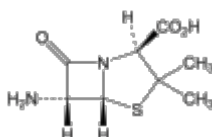
– *сходимость*: максимальное относительное стандартное отклонение не более 1,0 % для площадей пиков при 6 повторных вводах пробы.

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ рассчитывают в процентах с учетом содержания амоксициллина в *ФСО амоксициллина тригидрата*.

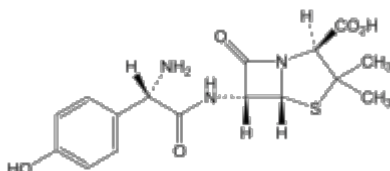
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

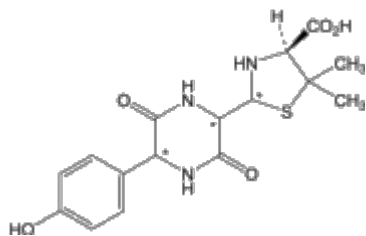
ПРИМЕСИ



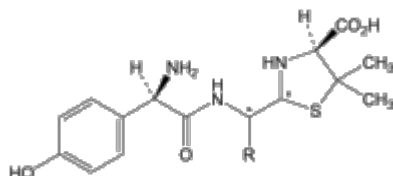
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



В. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2S)*-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-амоксициллин).

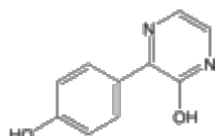


C. (4S)-2-[5-(4-Гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины амоксициллина).

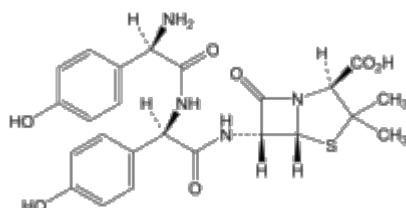


D. R = CO₂H: (4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты амоксициллина).

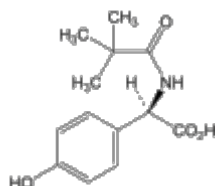
E. R = H: (2R,4S)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты амоксициллина).



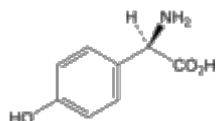
F. 3-(4-Гидроксифенил)пиразин-2-ол.



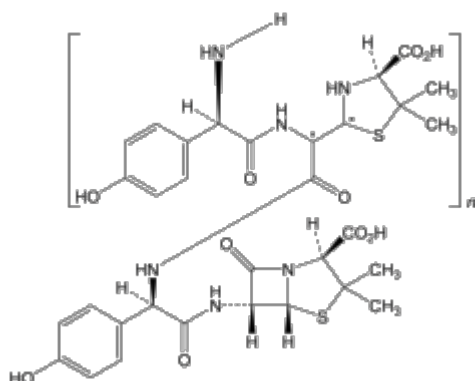
G. (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-(4-гидроксифенил)глициламоксициллин).



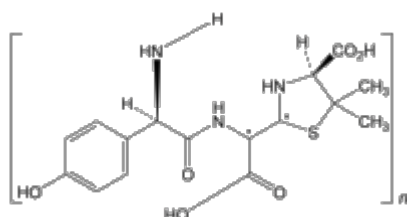
H. (2R)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



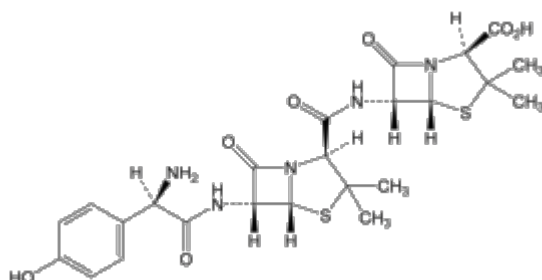
I. (2R)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота.



J. Со-олигомеры амоксициллина и пенициллоиновых кислот амоксициллина.



K. Олигомеры пенициллоиновых кислот амоксициллина.



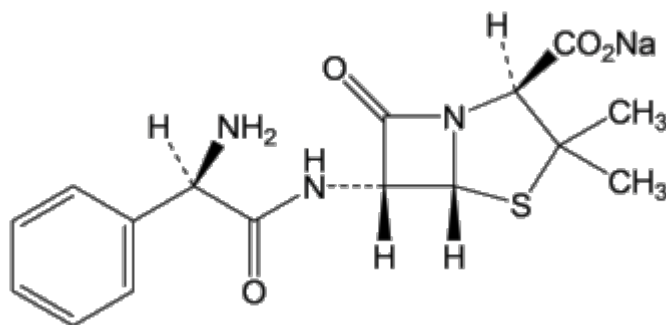
L. (2*R*,5*R*,6*R*)-6-[[2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбонил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-3-карбоновая кислота (6-АПК амоксициллина амид).

07/2016:0578

АМПИЦИЛЛИН НАТРИЯ

Ampicillinum natricum

AMPICILLIN SODIUM



C₁₆H₁₈N₃NaO₄S
[69-52-3]

М.м. 371,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия (2*S*,5*R*,6*R*)-6[[*(2R)*-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 91,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных маслах и вазелиновом масле.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, D.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: 0,250 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной Р, взбалтывают, выдерживают в течение 10 мин в ледяной бане и фильтруют через стеклянный фильтр (ПОР 40) (2.1.2) под вакуумом. Кристаллы на фильтре промывают (2–3) мл смеси вода Р – ацетон Р (1:9, об/об) и сушат при температуре 60 °С в течение 30 мин.

Сравнение: ФСО ампициллина тригидрата [#]или спектр, представленный на рисунке #0578.-1[#].

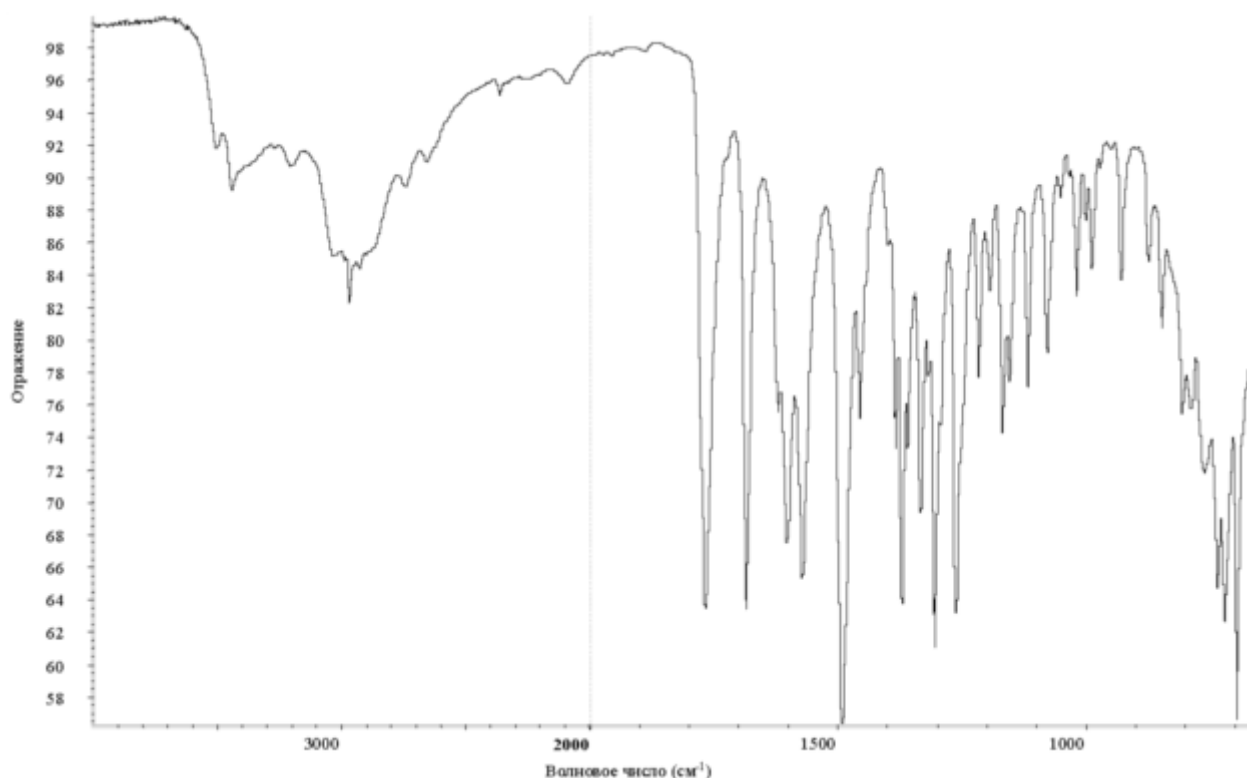


Рисунок #0578.-1. Инфракрасный спектр ФСО ампициллина тригидрата

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Раствор сравнения (б). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл раствора натрия гидрокарбоната Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силинизированного Р.

Подвижная фаза: смесь из 10 объемов *ацетона Р* и 90 объемов раствора 154 г/л *аммония ацетата Р*, доведенного до pH 5,0 *кислотой уксусной ледяной Р*.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

С. 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм. Увлажняют 0,05 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *раствора формальдегида в серной кислоте Р* и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

Д. Испытуемый образец дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу и медленно прибавляют при постоянном перемешивании 10 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем (раствор В). Сразу после приготовления растворы А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,15 при 430 нм. Измеряют оптическую плотность раствора В сразу после приготовления, как указано в испытании «Прозрачность».

pH (2.2.3). От 8,0 до 10,0. 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. Через 10 мин после растворения измеряют pH полученного раствора.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +258 до +287 (в пересчете на безводное вещество). 62,5 мг испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л *калия гидрофталата Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). Раствор готовят непосредственно перед использованием. 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 27,0 мг *ФСО ампициллина безводного* растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 2,0 мг *ФСО цефрадина* растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора сравнения (a).

Раствор сравнения (c). 1,0 мл раствора сравнения (a) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (d). К 0,20 г испытуемого образца прибавляют 1,0 мл *воды Р* и нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч. 0,5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным* для *хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза*:

– подвижная фаза А: к 0,5 мл *кислоты уксусной разведенной Р* прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл *ацетонитрила Р* и доводят водой Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: к 0,5 мл *кислоты уксусной разведенной Р* прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл *ацетонитрила Р* и доводят водой Р до объема 1000 мл;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная 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 – время удерживания ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– *скорость подвижной фазы*: 1,0 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 254 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; по 50 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

Идентификация пиков: идентифицируют пики ампициллина и димера ампициллина, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к ампициллину): димер ампициллина – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– *разрешение*: не менее 3,0 между пиками ампициллина и цефрадина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В;

Предельное содержание примесей:

– *димер ампициллина* (не более 4,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика, соответствующего димеру ампициллина, не должна превышать 4,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *любая другая примесь* (не более 2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и димера ампициллина, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

N,N-Диметиланилин (2.4.26, метод В). Не более 0,0020 % (20 ppm).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0,8 % (м/м).

Метиленхлорид. Не более 0,2 % (м/м). Газовая хроматография (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 мл *этиленхлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (a). 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р*, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл *метиленхлорида Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка стеклянная длиной 1,5 м и диаметром 4 мм, заполненная *диатомитом для газовой хроматографии Р*, импрегнированным 10 % (м/м) *макрогола 1000 Р*;
- газ-носитель: азот для хроматографии *Р*;
- скорость газа-носителя: 40 мл/мин;
- температура: колонка – 60 °С, блок ввода проб – 100 °С, детектор – 150 °С;
- детектор: пламенно-ионизационный.

Содержание метиленхлорида рассчитывают с учетом плотности метиленхлорида при 20 °С, равной 1,325 г/мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Вода (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,15 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Пирогенность (2.6.8). Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза – 20 мг испытуемого образца в 1 мл *воды для инъекций Р* на 1,0 кг массы тела кролика.

Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

#Стерильность (2.6.1). Если указано, что субстанция является стерильной, испытуемый образец должен выдерживать испытание на стерильность. Ампициллин натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

- *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;
- *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0 % для площадей пиков при 6 повторных вводах пробы.

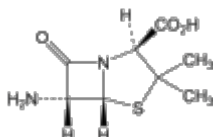
Содержание ампициллина натрия в процентах рассчитывают, умножая процентное содержание ампициллина на 1,063.

ХРАНЕНИЕ

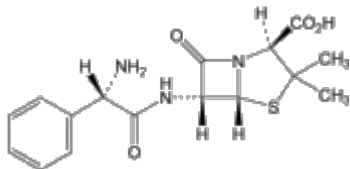
В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция – в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

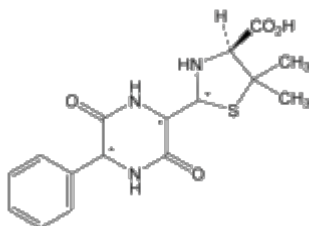
ПРИМЕСИ



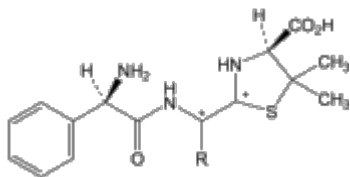
A. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



B. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин).

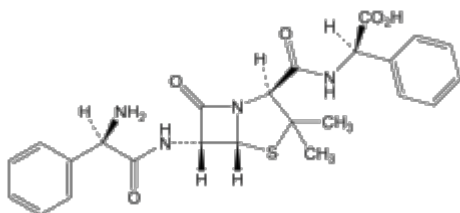


C. (4*S*)-2-(3,6-Диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины ампициллина).

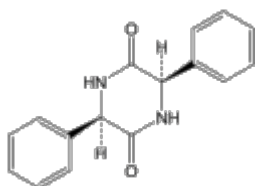


D. R = CO₂H: (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты ампициллина).

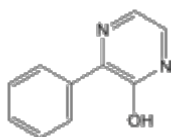
F. R = H: (2*R**S*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты ампициллина).



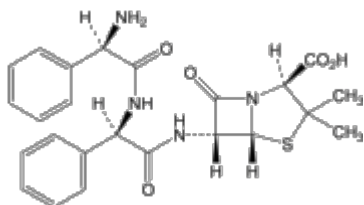
E. (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллинил-D-фенилглицин).



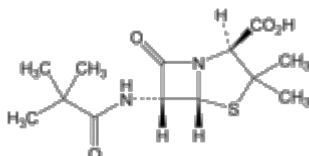
G. (3*R*,6*R*)-3,6-Дифенилпиперазин-2,5-дион.



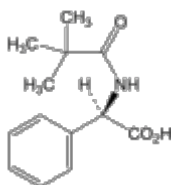
Н. 3-Фенилпиразин-2-ол.



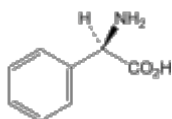
I. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин).



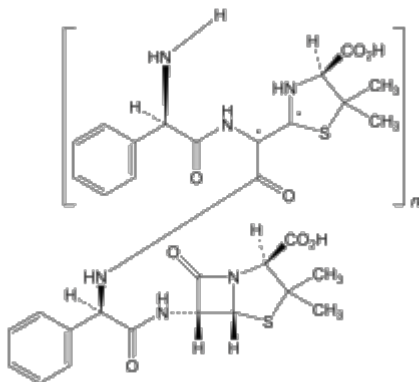
J. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



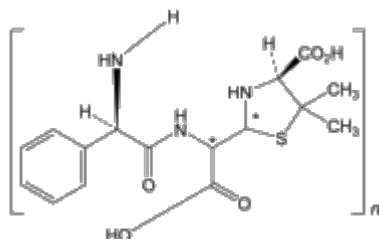
К. (2*R*)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота.



Л. (2*R*)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).



М. Со-олигомеры ампициллина и пенициллоиновых кислот ампициллина.



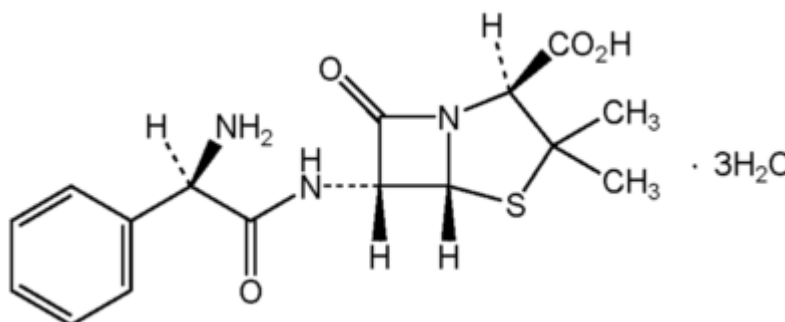
N. Олигомеры пенициллоиновых кислот ампициллина.

07/2016:0168

АМПИЦИЛЛИН ТРИГИДРАТ

Ampicillinum trihydricum

AMPICILLIN TRIHYDRATE



C₁₆H₁₉N₃O₄S · 3H₂O
[7177-48-2]

М.м. 403,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-6[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Содержание: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в жирных маслах. Растворяется в разведенных растворах кислот и гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО ампициллина тригидрата[#] или спектр, представленный на рисунке #0168.-1[#].

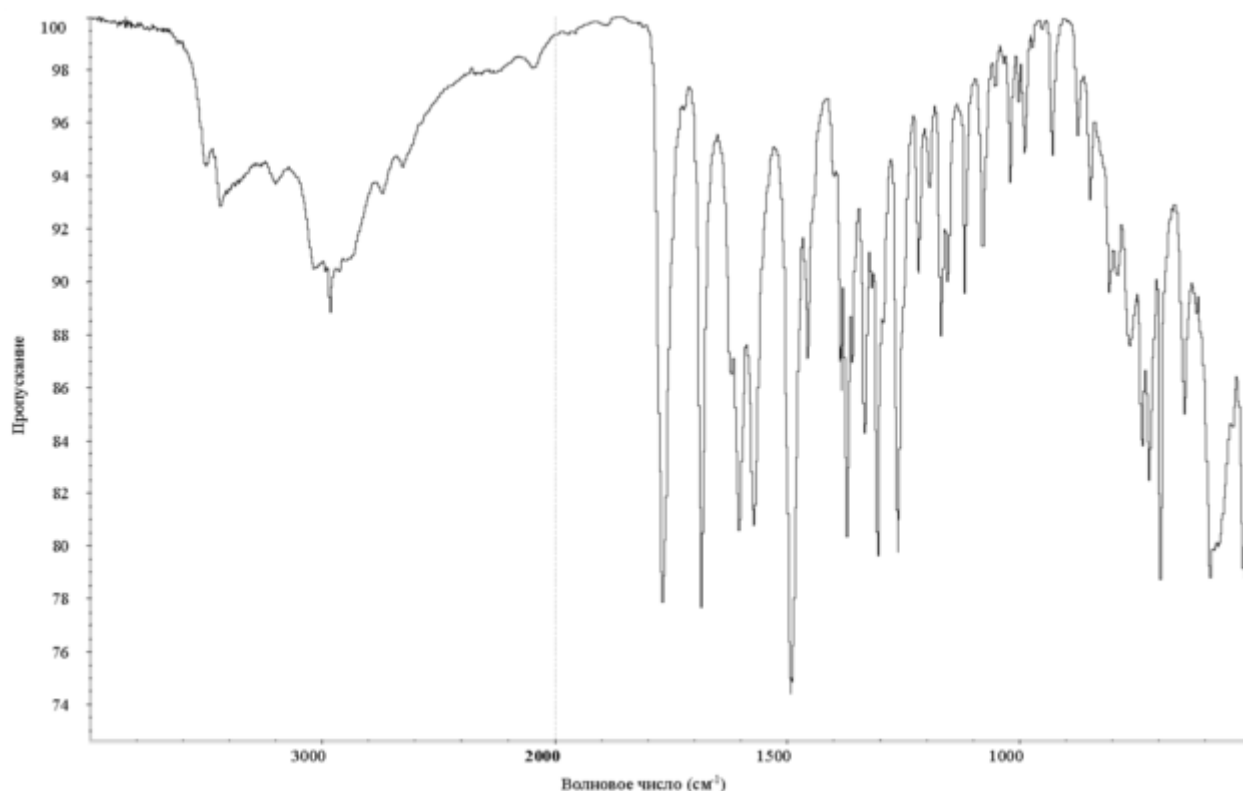


Рисунок #0168.-1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО ампициллина тригидрата

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Раствор сравнения (б). 25 мг ФСО амоксициллина тригидрата и 25 мг ФСО ампициллина тригидрата растворяют в 10 мл *раствора натрия гидрокарбоната Р*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного Р.

Подвижная фаза: смесь из 10 объемов *ацетона Р* и 90 объемов *раствора 154 г/л аммония ацетата Р*, доведенного до pH 5,0 *кислотой уксусной ледяной Р*.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: *раствор сравнения (б):*

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме *раствора сравнения (а)*.

С. 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, увлажняют 0,05 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *раствора формальдегида в серной кислоте Р* и встряхивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают в водяной бане в течение 1 мин. Появляется темно-желтое окрашивание.

Д. Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность (2.2.1). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* (раствор А). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл

раствора аммиака разведенного Р2 (раствор В). Сразу после приготовления растворы А и В по степени мутности не должны превышать эталон II.

рН (2.2.3). От 3,5 до 5,5. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 40 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +280 до +305 (в пересчете на безводное вещество). 62,5 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). Раствор готовят непосредственно перед использованием. 31,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 27,0 мг ФСО ампициллина безводного растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 2 мг ФСО цефрадина растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора сравнения (а).

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной Р прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 50 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: к 0,5 мл кислоты уксусной разведенной Р прибавляют 50 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р, 400 мл ацетонитрила Р и доводят водой Р до объема 1000 мл;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная 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 – время удерживания ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 50 мкл растворов сравнения (b) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 50 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют согласно программе градиента; 50 мкл подвижной фазы А хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками ампициллина и цефрадина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В;

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

***N,N*-Диметиланилин** (2.4.26, метод В). Не более 0,0020 % (20 ppm).

Вода (2.5.12). Не менее 12,0 % и не более 15,0 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

– *объем вводимой пробы*: по 50 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

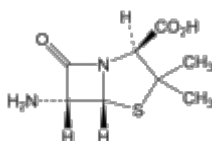
– *относительное стандартное отклонение*: не более 1,0 % для площадей пиков при 6 повторных вводах пробы.

Содержание $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ рассчитывают в процентах с учетом содержания ампициллина в *ФСО ампициллина безводного*.

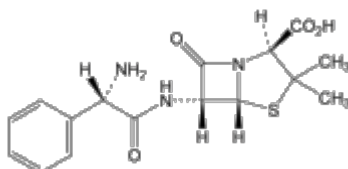
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

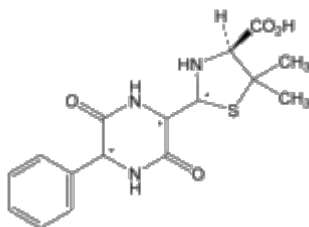
ПРИМЕСИ



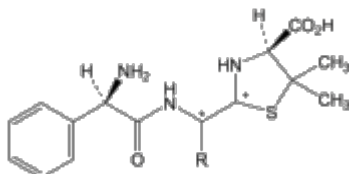
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



В. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2S)*-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (L-ампициллин).

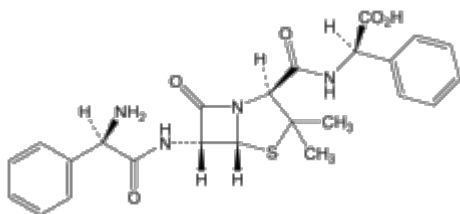


C. (4*S*)-2-(3,6-Диоксо-5-фенилпиперазин-2-ил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (дикетопиперазины ампициллина).

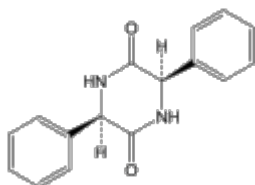


D. R = CO₂H: (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]карбоксиметил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты ампициллина);

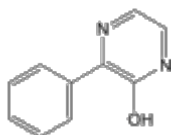
F. R = H: (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты ампициллина).



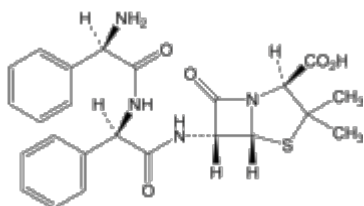
E. (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]карбонил]амино]-2-фенилуксусная кислота (ампициллинил-D-фенилглицин).



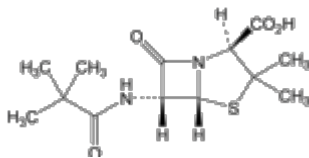
G. (3*R*,6*R*)-3,6-Дифенилпиперазин-2,5-дион.



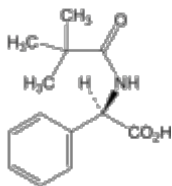
H. 3-Фенилпиразин-2-ол.



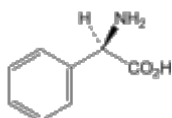
I. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (D-фенилглицилампициллин).



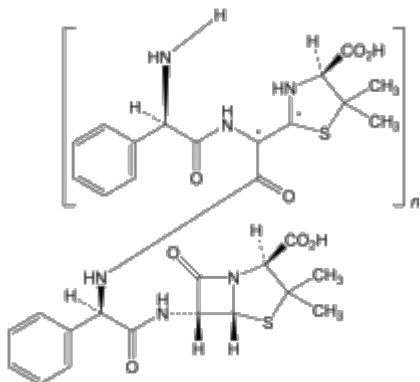
J. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



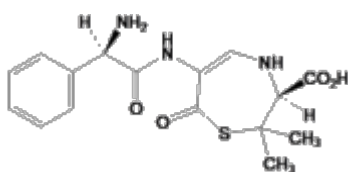
K. (2*R*)-2-[(2,2-Диметилпропаноил)амино]-2-фенилуксусная кислота.



L. (2*R*)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота (D-фенилглицин).



M. Со-олигомеры ампициллина и пенициллановых кислот ампициллина.



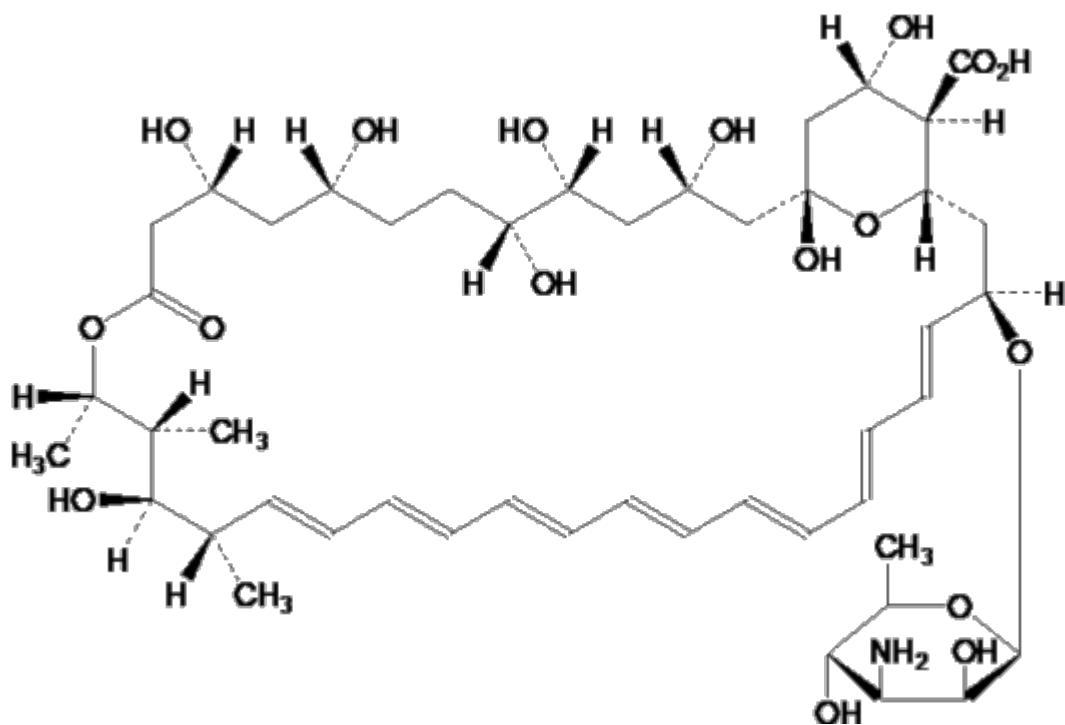
N. (3*S*)-6-[[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-2,2-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-тиазепин-3-карбоновая кислота.

07/2016:1292

АМФОТЕРИЦИН В

Amphotericinum B

AMPHOTERICIN B



$C_{47}H_{73}NO_{17}$
[1397-89-3]

М.м. 924

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь противогрибковых полиенов, образуемых посредством роста определенных штаммов *Streptomyces nodosus* или полученных другими способами. Состоит преимущественно из амфотерицина В, представляющего собой (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-33-[(3-Амино-3,6-дидезокси-β-D-маннопиранозил)окси]-1,3,5,6,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диокса-бицикло[33.3.1]нонтриаконта-19,21,23,25,27,29,31-гептаен-36-карбоновую кислоту.

Содержание: не менее 750 МЕ/мг (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый или оранжевый порошок. Гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде и пропиленгликоле, мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в 96 % спирте.

В разведенных растворах чувствителен к свету.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл диметилсульфоксида Р и доводят метанолом Р до объема 50 мл. 2 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 200 мл.

Диапазон длин волн: от 300 нм до 450 нм.

Максимумы поглощения: при 362 нм, 381 нм и 405 нм.

Отношение оптических плотностей:

– A_{362}/A_{381} – от 0,57 до 0,61;

– A_{381}/A_{405} – от 0,87 до 0,93.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО амфотерицина В.

Если спектры отличаются, то сушат испытуемый образец и ФСО амфотерицина В при температуре 60 °С и давлении не выше 0,7 кПа в течение 1 ч и получают новые спектры.

С. К 1 мл раствора 0,5 г/л диметилсульфоксида *Р* прибавляют, избегая смешивания 2 жидкостей, 5 мл кислоты фосфорной *Р* для образования нижнего слоя. На границе раздела двух жидкостей незамедлительно появляется синее кольцо. При смешивании образуется синее окрашивание. Прибавляют 15 мл воды *Р* и перемешивают; раствор становится бледно-желтым.

Д. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны 383 нм соответствует по времени удерживания основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы защищают от света и используют в течение 24 ч после приготовления, за исключением раствора сравнения (с), который используется незамедлительно после его приготовления.

Смесь растворителей. Раствор 10 г/л аммония ацетата *Р* – *N*-метилпирролидон *Р* – метанол *Р* (1:1:2, об/об/об).

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 15 мл *N*-метилпирролидона *Р* и в течение 2 ч доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (а). 20,0 мг ФСО амфотерицина В растворяют в 15 мл *N*-метилпирролидона *Р* и в течение 2 ч доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 20,0 мг ФСО нистатина растворяют в 15 мл *N*-метилпирролидона *Р* и в течение 2 ч доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 25,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). Для приготовления примесей В и С 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *N*-метилпирролидона *Р* и в течение 2 ч прибавляют 35 мл смеси из метанола *Р* и этанола безводного *Р* (1:4, об/об). Прибавляют 0,10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *Р*, перемешивают и инкубируют при температуре 25 °С в течение 2,5 ч. Прибавляют 10 мл раствора 10 г/л аммония ацетата *Р* и перемешивают.

Раствор сравнения (e). 4 мг ФСО амфотерицина В для идентификации пиков (содержит примеси А и В) растворяют в 5 мл *N*-метилпирролидона *Р* и в течение 2 ч доводят смесью растворителей до объема 50 мл.

Холостой раствор. Смесью растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *Р* (размер частиц 3 мкм);

– температура: 20 °С;

– подвижная фаза: смешивают 35 мл воды *Р* с 56 мл ацетонитрила *Р*, выдерживают до установления равновесия, доводят объем раствора водой *Р* до объема 100 мл и перемешивают;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: метанол *Р* – ацетонитрил *Р* – раствор 4,2 г/л кислоты лимонной *Р*, предварительно доведенный раствором аммиака концентрированным до рН 4,7 (1:3:6, об/об/об);

– подвижная фаза В: метанол *P* – раствор 4,2 г/л кислоты лимонной *P*, предварительно доведенный раствором аммиака концентрированным до pH 3,9 – ацетонитрил *P* (12:20:68, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–3	100	0
3–23	100 → 70	0 → 30
23–33	70 → 0	30 → 100
33–40	0	100

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;
– спектрофотометрический детектор:
– длина волны 303 нм: определение тетраенов;
– длина волны 383 нм: определение гептаенов;
– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c), (d) и (e).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А и В, используя хроматограмму раствора сравнения (e) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО амфотерицина В* для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к амфотерицину В, время удерживания – около 16 мин): примесь В – около 0,75; примесь А – около 0,8; нистатин – около 0,85.

Пригодность хроматографической системы при длине 383 нм: раствор сравнения (d):
– разрешение: не менее 1,5 между 2 пиками, имеющими относительное удерживание около 0,7.

Предельное содержание примесей:

– примесь А при длине волны 303 нм: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А при длине волны 303 нм, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (5,0 %) и не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c) (2,0 %), если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения;

– любая другая примесь при длине волны 303 нм (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика при длине волны 303 нм, кроме основного и пика примеси А при длине волны 303 нм, не должна превышать 0,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– примесь В при длине волны 383 нм (не более 4,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В при длине волны 383 нм, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь при длине волны 383 нм (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика при длине волны 383 нм, кроме основного и пика примеси В при длине волны 383 нм, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей при длинах волн 303 и 383 нм: не более 15,0 %;

– неучитываемый предел при длине волны 303 нм (0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– неучитываемый предел при длине волны 383 нм (0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60 °С и давлении не выше 0,7 кПа.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 3,0 % и не более 0,5 %, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 1,0 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы защищают от света на протяжении всего количественного определения. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в диметилсульфоксиде *P* и, встряхивая, доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Полученный исходный раствор при постоянном перемешивании разводят диметилсульфоксидом *P* для получения растворов с соответствующими концентрациями (подходящими концентрациями являются следующие: 44,4, 66,7 и 100 МЕ/мл). Конечные растворы готовят разведением 1:20 с помощью 0,2 М фосфатного буферного раствора pH 10,5 таким образом, чтобы они содержали 5 % (об/об) диметилсульфоксида. Раствор сравнения и испытуемый раствор готовят одновременно. Проводят количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2).

ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C в воздухонепроницаемом контейнере. Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

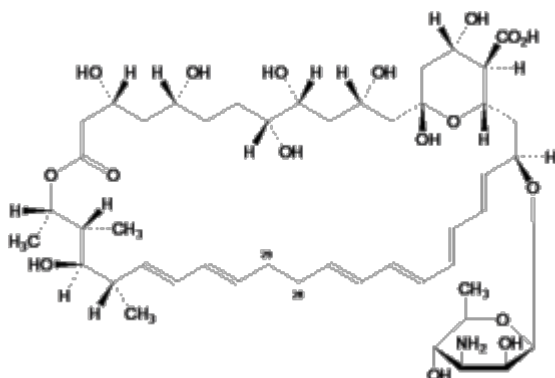
При необходимости указывают:

– субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

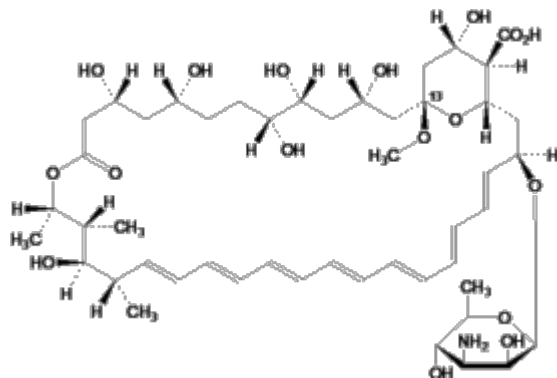
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.

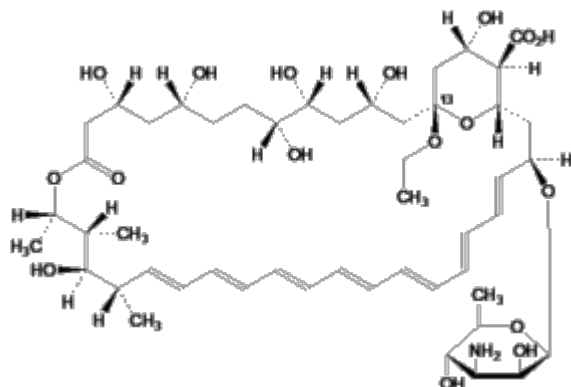
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С.



А. Амфотерицин А (28,29-дигидро-амфотерицин В).



В. Амфотерицин X1 (13-*O*-метил-амфотерицин В).



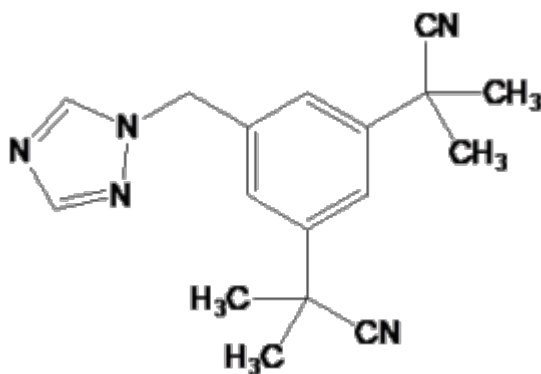
С. Амфотерицин X2 (13-*O*-этил-амфотерицин В).

07/2016:2406

АНАСТРОЗОЛ

Anastrozolum

ANASTROZOLE



C₁₇H₁₉N₅
[120511-73-1]

М.м. 293,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-илметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в этаноле, практически нерастворим в циклогексане.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО анастрозола* #или спектр, представленный на рисунке #2406.-1#.

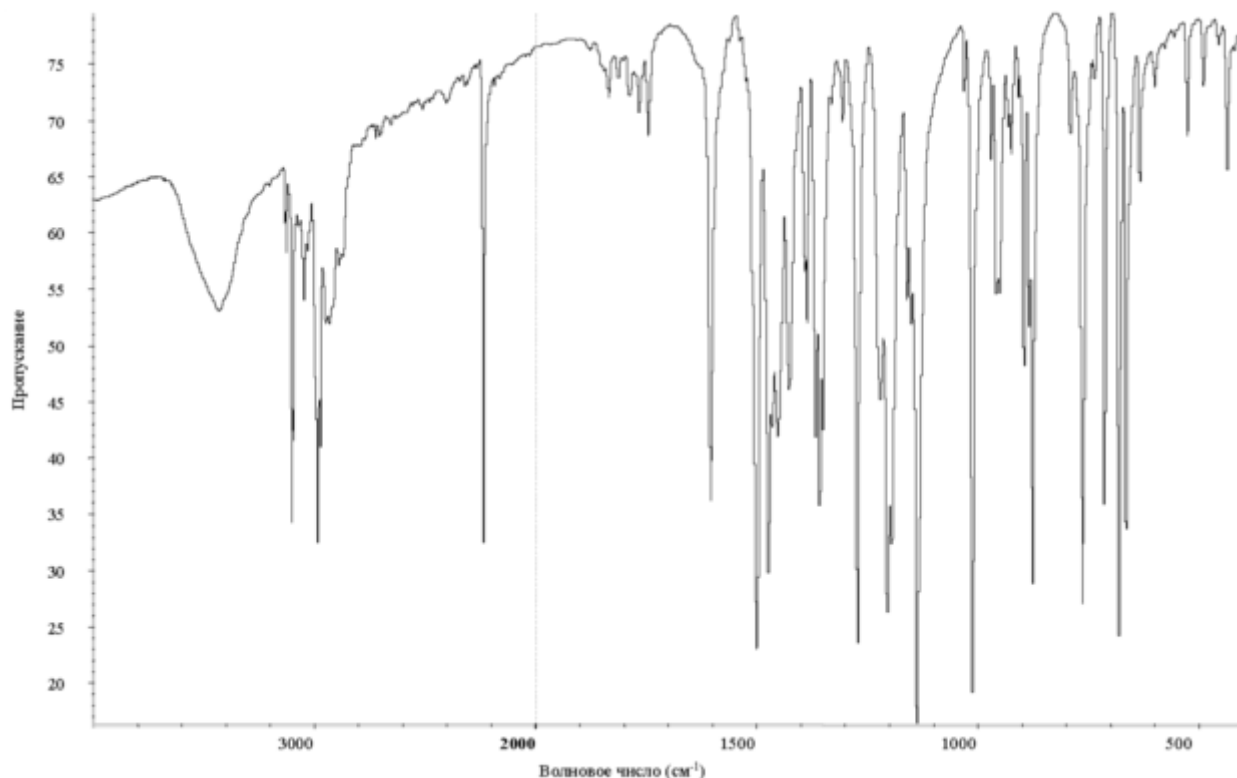


Рисунок #2406.-1. Инфракрасный спектр *ФСО анастрозола*

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, различаются, то испытуемый образец и *ФСО анастрозола* растворяют по отдельности в ацетоне *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Ацетонитрил *P1* – вода для хроматографии *P* (50:50, об/об).

Испытуемый раствор (а). 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Испытуемый раствор (б). 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 200,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 2,5 мг *ФСО анастрозола примеси Е* растворяют в 20,0 мл смеси растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором (а) до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (с). 25,0 мг *ФСО анастрозола* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 200,0 мл этой же смесью растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная полимером органосиликатным аморфным, с введенными полярными группами, октадецилсилильным эндкепированным Р с размером частиц 3,5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: кислота фосфорная Р – вода для хроматографии Р (0,1:100, об/об);

– подвижная фаза В: кислота фосфорная Р – ацетонитрил Р1 (0,1:100, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–2	95	5
2–54	95 → 35	5 → 65

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 215 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси Е, используя хроматограмму раствора сравнения (б).

Относительное удерживание (по отношению к анастрозолу, время удерживания – около 29 мин): примесь Е – около 1,05.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками анастрозола и примеси Е.

Расчет процентного содержания:

– рассчитывают процентное содержание каждой примеси с учетом концентрации анастрозола в растворе сравнения (а).

Предельное содержание примесей:

– неспецифицированные примеси: не более 0,10 %;

– сумма примесей: не более 0,2 %;

– учитываемый предел: 0,05 %.

Вода (2.5.32). Не более 0,3 %. Определение проводят из 50,0 мг испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

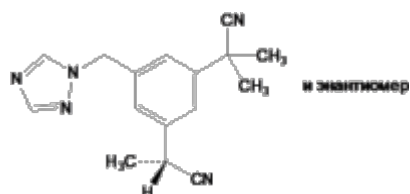
– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (с).

Содержание $C_{17}H_{19}N_5$ в процентах рассчитывают с учетом содержания анастрозола в ФСО анастрозола.

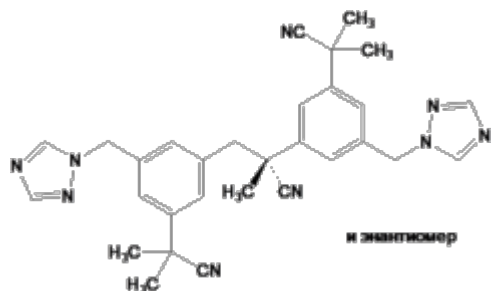
ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также

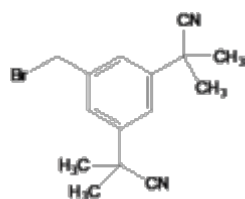
статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): А, В, С, D, E, F, G, H, I.



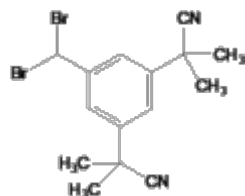
А. 2-[3-[(1*RS*)-1-Цианоэтил]-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-2-метилпропаннитрил.



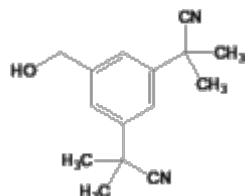
В. (2*RS*)-2,3-Бис[3-(1-циано-1-метилэтил)-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-2-метилпропаннитрил.



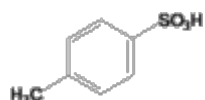
С. 2,2'-[5-(Бромметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).



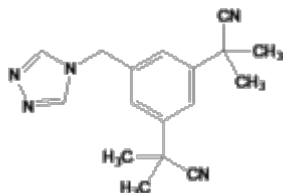
D. 2,2'-[5-(Дибромметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).



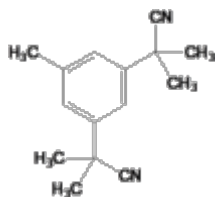
E. 2,2'-[5-(Гидроксиметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).



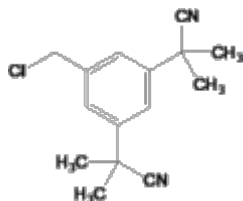
Ф. 4-Метилбензолсульфоновая кислота.



Г. 2,2'-[5-(4H-1,2,4-Триазол-4-илметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).



Н. 2,2'-(5-Метилбензол-1,3-диил)бис(2-метилпропаннитрил).



И. 2,2'-[5-(Хлорметил)бензол-1,3-диил]бис(2-метилпропаннитрил).

07/2016:0804

АНИСОВОЕ МАСЛО

Anisi aetheroleum

ANISE OIL

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло, полученное методом перегонки с водяным паром из высушенных зрелых плодов *Pimpinella anisum* L.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная или бледно-желтая жидкость.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А.

А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 1 г испытуемого образца растворяют в *толуоле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мкл *линалола Р*, 30 мкл *анисового альдегида Р* и 200 мкл *анетолы Р* растворяют в *толуоле Р* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят *толуолом Р* до объема 5 мл.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: *этилацетат Р* – *толуол Р* (7:93, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл в виде полос длиной 10 мм (для обычных ТСХ пластинок) или 2 мкл в виде полос длиной 10 мм (для ТСХ пластинок с маленьким размером частиц).

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта (для обычных ТСХ пластинок) или не менее 6 см от линии старта (для ТСХ пластинок с маленьким размером частиц).

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны.

Верх хроматографической пластинки	
Анетол: зона поглощения	Зона очень сильного поглощения (анетол)
Анисовый альдегид: зона поглощения	Зона поглощения (анисовый альдегид)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Проявление В: пластинку опрыскивают **реактивом метил-4-ацетилбензоата Р** и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин; просматривают еще горячую хроматограмму при дневном свете в течение 5 мин.

Результаты В: ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны.

Верх хроматографической пластинки	
Анетол: коричневая зона	Фиолетово-коричневая зона (монотерпеновые углеводороды) (фронт растворителя) Очень интенсивная коричневая зона (анетол), отчетливо отделенная
Анисовый альдегид: желтая зона	Серая зона Желтая зона (анисовый альдегид)
Линалол: серая зона	Серая зона (линалол) Серая зона
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Хроматографический профиль».

Результаты: характерные пики на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствуют характерным пикам на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). От 0,980 до 0,990.

Показатель преломления (2.2.6). От 1,552 до 1,561.

Температура затвердевания (2.2.18). От 15 °С до 19 °С.

Фенхон. Газовая хроматография (2.2.28), как указано в испытании «Хроматографический профиль», со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. 400 мкл испытуемого образца растворяют в 2,0 мл гексана Р.

Раствор сравнения (а). 10 мкл фенхона Р доводят гексаном Р до 1,2 г.

Раствор сравнения (b). 100 мкл раствора сравнения (а) доводят гексаном Р до объема 100 мл.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика.

Предельное содержание примесей:

– фенхон: не более 0,01 %.

Феникулин. Газовая хроматография (2.2.28), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения (а). 10 мг испытуемого раствора доводят гексаном *P* до 1,000 г. 0,5 мл полученного раствора доводят гексаном *P* до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). ФСО феникулина для идентификации пиков.

Пригодность хроматографической системы:

– хроматограмма раствора сравнения (b) должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО феникулина для идентификации пиков;

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Предельное содержание примесей: обнаруживают пик, принадлежащий феникулину, с помощью хроматограммы, прилагаемой к ФСО феникулина для идентификации пиков:

– феникулин: не более 0,01 %.

Жирные и минеральные масла (2.8.7). Испытуемый образец должен выдерживать испытание на жирные и минеральные масла.

Хроматографический профиль. Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. 200 мкл испытуемого образца растворяют в 1,0 мл гексана *P*.

Раствор сравнения. К 1,0 мл гексана *P* прибавляют 20 мкл линалола *P*, 20 мкл эстрагола *P*, 20 мкл α -терпинеола *P*, 60 мкл анетола *P* и 30 мкл анисового альдегида *P*.

Условия хроматографирования:

– колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,25 мм, покрытая слоем макрогола 20 000 *P* (толщина слоя 0,25 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– скорость газа-носителя: 1 мл/мин;

– деление потока: 1:100;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0–5	60
	5–80	60 → 210
	80–95	210
Блок ввода проб		200
Детектор		220

– детектор: пламенно-ионизационный;

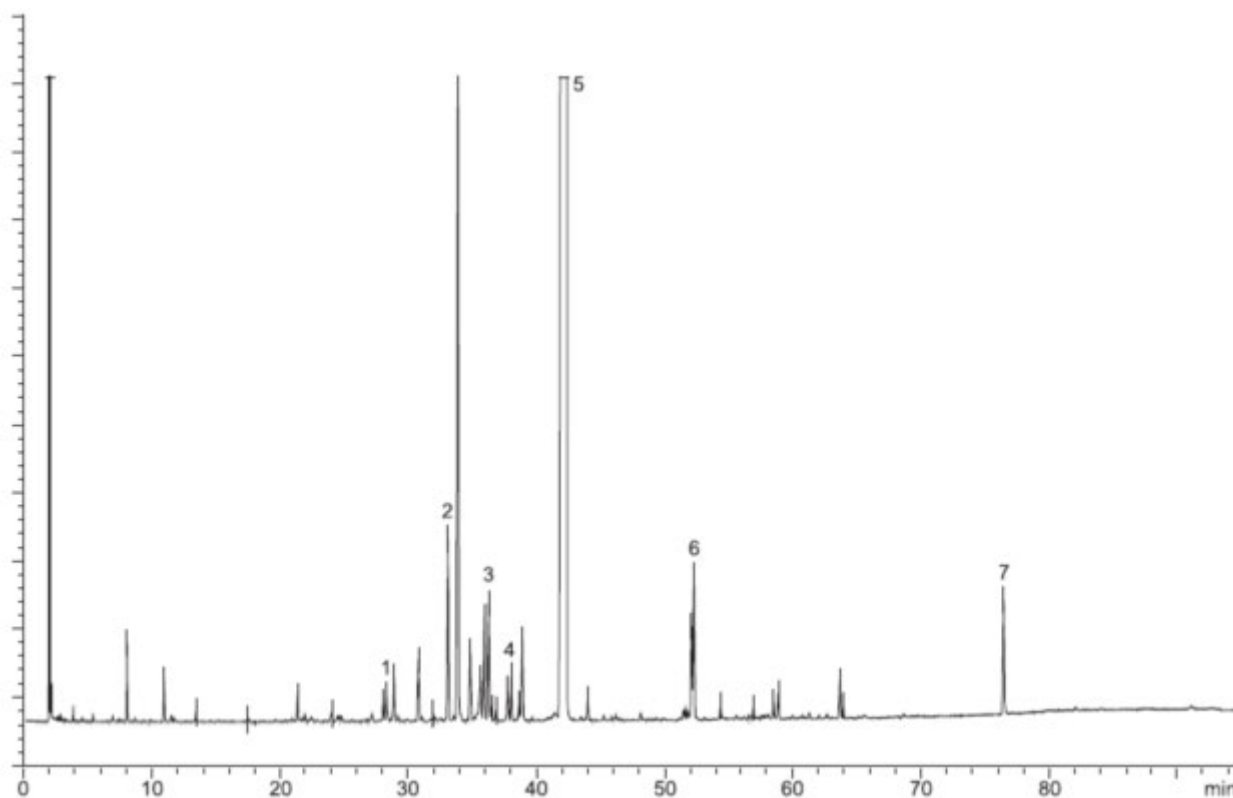
– объем вводимой пробы: 0,2 мкл.

Порядок выхода пиков: порядок выхода пиков соответствует порядку перечисления веществ при приготовлении раствора сравнения; отмечают времена удерживания всех веществ.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– разрешение: не менее 1,5 между пиками эстрагола и α -терпинеола.

По временам удерживания компонентов раствора сравнения определяют состав испытуемого раствора; *цис*-анетол и псевдоизоэвгенил-2-метилбутират идентифицируют, используя хроматограмму, приведенную на рисунке 0804.-1 (не учитывают пик гексана).



1. Линалол. 2. Эстрагол. 3. α -Терпинеол
4. Цис-анетол 5. Транс-анетол. 6. Анисальдегид
7. Псевдоизоэвгенил-2-метилбутират

Рисунок #0804.-1. Хроматограмма для испытания «Хроматографический профиль анисового масла»

Рассчитывают содержание каждого из компонентов в процентах.

Содержание:

- линалол: не более 1,5 %;
- эстрагол: от 0,5 % до 5,0 %;
- α -терпинеол: не более 1,2 %;
- цис-анетол: от 0,1 % до 0,4 %;
- транс-анетол: от 87 % до 94 %;
- анисовый альдегид: от 0,1 % до 1,4 %;
- псевдоизоэвгенил-2-метилбутират: от 0,3 % до 2,0 %.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

При температуре не выше 25 °С.

07/2016:1811

АПЕЛЬСИНОВОЕ МАСЛО

Aurantii dulcis aetheroleum

SWEET ORANGE OIL

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло, полученное механическим методом без нагревания из свежей цедры плода *Citrus sinensis* (L.) Osbeck (*Citrus aurantium* L. var. *dulcis* L.). Может содержать подходящий антиоксидант.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бледно-желтого или оранжевого цвета подвижная жидкость с характерным запахом свежей цедры апельсина. Может мутнеть при охлаждении.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А.

А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Бергаптен».

Результаты А: ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх хроматографической пластинки	
Бергаптен: зеленовато-желтая флуоресцирующая зона	Многочисленные голубые флуоресцирующие зоны
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Результаты В: ниже приведена последовательность зон хроматограмм раствора сравнения и испытуемого раствора.

Верх хроматографической пластинки	
Линалилацетат: коричневато-оранжевая флуоресцирующая зона	Коричневая флуоресцирующая зона Тусклая коричневато-оранжевая флуоресцирующая зона (линалилацетат)
Линалол: коричневато-оранжевая флуоресцирующая зона	Многочисленные оранжевые флуоресцирующие зоны Коричневато-оранжевая флуоресцирующая зона (линалол)
Бергаптен: тусклая зеленовато-желтая флуоресцирующая зона	Многочисленные коричневато-оранжевые флуоресцирующие зоны
	Многочисленные голубые флуоресцирующие зоны
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Хроматографический профиль».

Результаты: характерные пики на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствуют характерным пикам на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). От 0,842 до 0,850.

Показатель преломления (2.2.6). От 1,470 до 1,476.

Угол оптического вращения (2.2.7). От +94 ° до +99 °.

Перекисное (пероксидное) число (2.5.5, метод В). Не более 20.

Жирные и минеральные масла (2.8.7). Испытуемый образец должен выдерживать испытание на жирные и минеральные масла.

Бергаптен. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0,2 мл испытуемого образца растворяют в 1 мл 96 % спирта Р.

Раствор сравнения. 2 мг бергаптена Р, 10 мкл линалола Р и 20 мкл линалилацетата Р растворяют в 10 мл 96 % спирта Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: этилацетат Р – толуол Р (15:85, об/об).

Наносимый объем пробы: по 10 мкл в виде полос.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты А: на хроматограмме испытуемого раствора не должна обнаруживаться зона с зеленовато-желтой флуоресценцией, соответствующая зоне с зеленовато-желтой флуоресценцией на хроматограмме раствора сравнения.

Проявление В: пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида Р и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин; просматривают хроматограмму в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Хроматографический профиль. Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. 300 мкл испытуемого образца растворяют в 1 мл ацетона Р.

Раствор сравнения (а). 10 мкл α -пинена Р, 10 мкл β -пинена Р, 10 мкл сабинена Р, 20 мкл β -мирцена Р, 800 мкл лимонена Р, 10 мкл октаналя Р, 10 мкл деканаля Р, 10 мкл линалола Р, 10 мкл цитраля Р (составляющие нераль и гераниаль) и 10 мкл валенцена Р растворяют в 1 мл ацетона Р.

Раствор сравнения (б). 5 мкл β -пинена Р растворяют в 10 мл ацетона Р. 0,5 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем макрозола 20 000 Р (толщина слоя 1 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

– скорость газа-носителя: 1 мл/мин;

– деление потока: 1:100;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–6	50
	6–31	50 → 150
	31–41	150 → 180
	41–55	180
Блок ввода проб		250
Детектор		250

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 0,5 мкл.

Порядок выхода пиков: порядок выхода пиков соответствует порядку перечисления веществ при приготовлении раствора сравнения (а); отмечают времена удерживания всех веществ.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *разрешение*: не менее 3,9 для пиков β-пинена и сабинена; не менее 1,5 для пиков валенцена и гераниала.

По временам удерживания компонентов раствора сравнения (а) определяют состав испытуемого раствора.

Рассчитывают содержание каждого из компонентов в процентах.

Содержание:

- α-пинен: от 0,4 % до 0,6 %;
- β-пинен: от 0,02 % до 0,3 %;
- сабинен: от 0,2 % до 1,1 %;
- β-мирцен: от 1,7 % до 2,5 %;
- лимонен: от 92,0 % до 97,0 %;
- октаналь: от 0,1 % до 0,4 %;
- деканаль: от 0,1 % до 0,4 %;
- линалол: от 0,2 % до 0,7 %;
- нераль: от 0,02 % до 0,10 %;
- валенцен: от 0,02 % до 0,5 %;
- гераниаль: от 0,03 % до 0,20 %.

Неучитываемый предел (0,01 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Остаток после выпаривания. От 1,0 % до 5,0 %. 5,0 г испытуемого образца выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 4 ч.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

[#]В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте[#] при температуре не выше 25 °С.

#МАРКИРОВКА

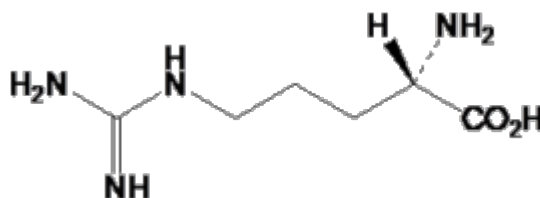
Указывают наименование и концентрацию добавленного антиоксиданта.

07/2016:0806

АРГИНИН

Argininum

ARGININE



C₆H₁₄N₄O₂
[74-79-3]

М.м. 174,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-2-Амино-5-гуанидинпентановая кислота.

Продукт ферментации, экстракт или гидролизат белка.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.

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

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», имеет сильнощелочную реакцию (2.2.4).

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО аргинина.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО аргинина высушивают при температуре 105 °С и записывают новые спектры.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в растворе 10,3 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО аргинина растворяют в растворе 10,3 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный Р – 2-пропанол Р (30:70, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 105 °С до полного удаления аммиака.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре 105 °С в течение 15 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Е. 25 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора α-нафтола Р и 2 мл смеси из равных объемов раствора натрия гипохлорита концентрированного Р и воды Р. Появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +25,5 до +28,5 (в пересчете на сухое вещество). 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной Р1 и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества. Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Вода Р или буферный раствор для приготовления образца, подходящий для применяемого прибора.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг пролина Р растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (с). 6,0 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг изолейцина Р и 30 мг лейцина Р растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и растворов сравнения вводят в аминокислотный анализатор. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками изолейцина и лейцина.

Расчет процентных содержаний:

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 570 нм, – используют концентрацию аргинина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 440 нм, – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при длине волны 570 нм.

Предельное содержание примесей:

– любое нингидрин-положительное вещество: не более 0,2 % для каждой примеси;

– сумма примесей: не более 0,5 %;

– учитываемый предел: 0,05 %.

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). К 5 мл раствора S прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной Р и доводят водой Р до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 1,7 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и доводят водой дистиллированной Р до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и раствора сравнения (с) вводят в аминокислотный анализатор.

Предельное содержание:

– аммоний при длине волны 570 нм: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонию, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонию на хроматограмме холостого раствора.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 17,42 мг $C_6H_{14}N_4O_2$.

ХРАНЕНИЕ

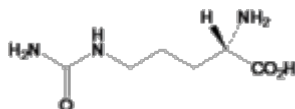
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В, С.



А. (2S)-2,6-Диаминогексановая кислота (лизин).



В. (2S)-2-Амино-5-(карбамоиламино)пентановая кислота (цитруллин).



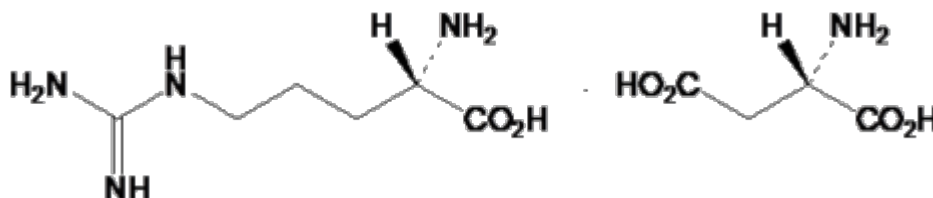
С. (2S)-2,5-Диаминопентановая кислота (орнитин).

07/2016:2096

АРГИНИНА АСПАРТАТ

Arginini aspartas

ARGININE ASPARTATE



$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_4H_7NO_4$
[7675-83-4]

М.м. 307,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-2-Амино-5-гуанидинпентановой кислоты (2S)-2-аминобутандиоат.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или почти белые гранулы или порошок.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте и в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО аргинина аспартата [#]или спектр, представленный на рисунке #2096.-1[#].

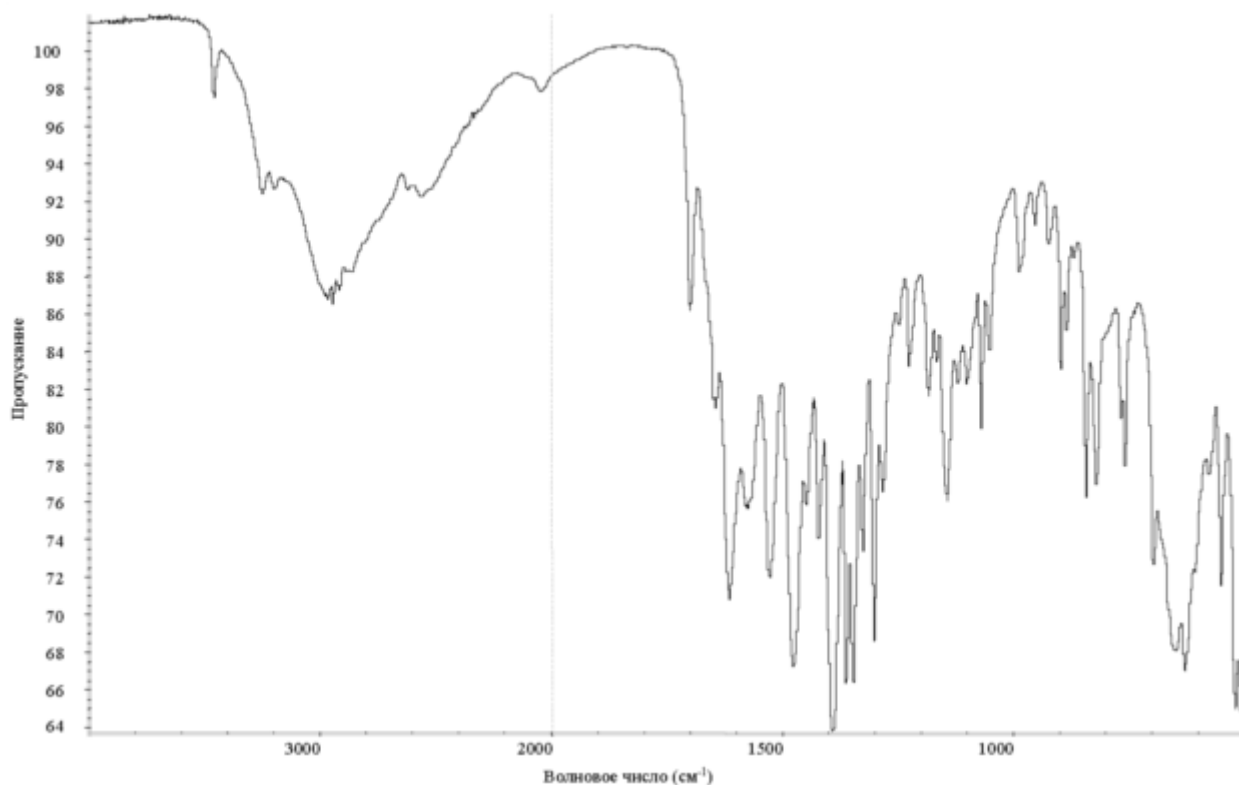


Рисунок #2096.-1. Инфракрасный спектр ФСО аргинина аспартата

С. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживаются два пятна, соответствующие по расположению, цвету и размеру двум основным пятнам на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₇.

pH (2.2.3). От 6,0 до 7,0. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +25 до +27 (в пересчете на сухое вещество). 2,50 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 25 мг аргинина *P* и 25 мг кислоты аспарагиновой *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля G *P*.

Подвижная фаза: раствор аммиака *P* – пропанол *P* (36:64, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 105 °С в течение 10 мин.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и нагревают при температуре 105 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме двух основных пятен, должно быть не интенсивнее каждого из двух основных пятен на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 2,5 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 2,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл. Испытание проводят через 30 мин после приготовления раствора.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0,0100 % (100 ppm). Определение проводят из 100 мг испытуемого образца.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0020 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60 °С в течение 24 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

80,0 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты муравьиной безводной Р, прибавляют 50 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

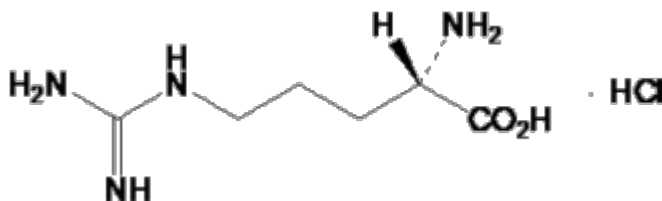
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 10,24 мг $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_4H_7NO_4$.

07/2016:0805

АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИД

Arginini hydrochloridum

ARGININE HYDROCHLORIDE



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(S)-2-Амино-5-гуанидинпентановой кислоты гидрохлорид.

Продукт ферментации, экстракт или гидролизат белка.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: A, C, D, E.

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

B. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО аргинина гидрохлорида #или спектр, представленный на рисунке #0805.-1#.

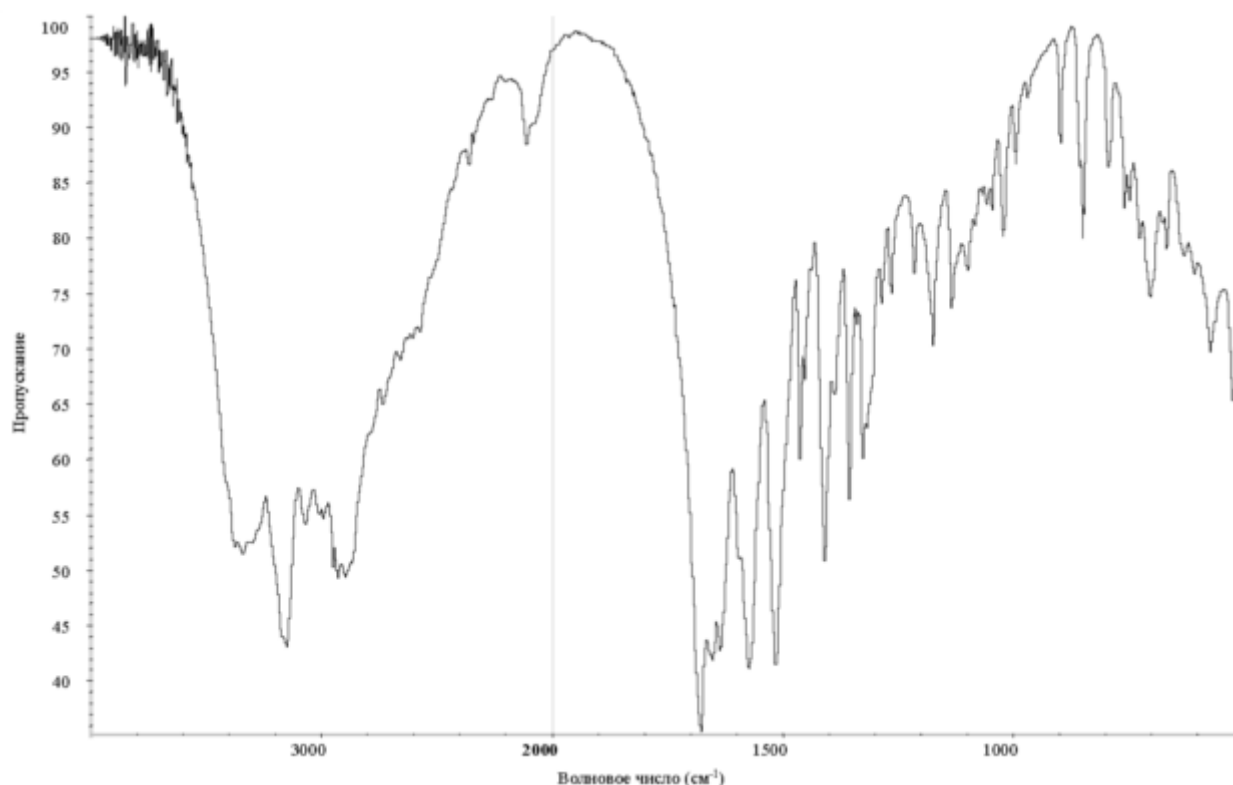


Рисунок #0805.-1. Инфракрасный спектр ФСО аргинина гидрохлорида

C. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества. #Тонкослойная хроматография (2.2.27)».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Д. 25 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды Р*, прибавляют 1 мл *раствора α-нафтола Р* и 2 мл смеси из равных объемов *раствора натрия гипохлорита концентрированного Р* и *воды Р*. Появляется красное окрашивание.

Е. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +21,0 до +23,5 (в пересчете на сухое вещество). 2,00 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной Р1* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества. [#]Испытание проводят одним из приведенных ниже методов.[#]

Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Вода Р или буферный раствор для приготовления образца, подходящий для применяемого прибора.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг *пролина Р* растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (c). 6,0 мл *эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р* доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг *изолейцина Р* и 30 мг *лейцина Р* растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и растворов сравнения вводят в аминокислотный анализатор. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками изолейцина и лейцина.

Расчет процентных содержаний:

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 570 нм, – используют концентрацию аргинина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 440 нм, – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при длине волны 570 нм.

Предельное содержание примесей:

- *любое нингидрин-положительное вещество:* не более 0,2 % для каждой примеси;
- *сумма примесей:* не более 0,5 %;
- *учитываемый предел:* 0,05 %.

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

#Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (а). 10 мг *ФСО аргинина гидрохлорида* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (с). 10 мг *ФСО аргинина гидрохлорида* и 10 мг *ФСО лизина гидрохлорида* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля *Р*.

Подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный *Р* – 2-пропанол *Р* (30:70, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: при температуре 105 °С до полного удаления аммиака.

Проявление: пластинку опрыскивают *раствором нингидрина Р* и нагревают при температуре 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

- на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

- *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 10 мл раствора *С* доводят *водой дистиллированной Р* до 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и раствора сравнения (с) вводят в аминокислотный анализатор.

Предельное содержание:

- *аммоний при длине волны 570 нм:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонии, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонии на хроматограмме холостого раствора.

#Если испытание «Нингидрин-положительные вещества» проводят методом тонкослойной хроматографии, то испытание «Аммония соли» (2.4.1, метод В) проводят следующим образом. 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р*.[#]

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями

по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 0,0010 % (*10 ppm*). 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,180 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 *М* раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *М* раствора *кислоты хлорной* соответствует 21,07 мг $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$.

ХРАНЕНИЕ

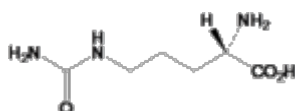
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A*, *B*, *C*.



A. (2*S*)-2,6-Диаминогексановая кислота (лизин).

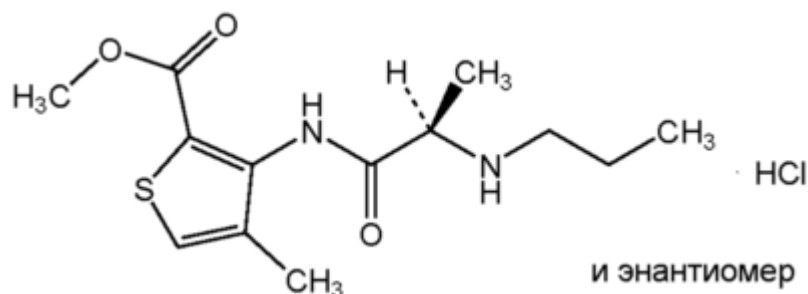


B. (2*S*)-2-Амино-5-(карбамоиламино)пентановая кислота (цитруллин).



C. (2*S*)-2,5-Диаминопентановая кислота (орнитин).

ARTICAINE HYDROCHLORIDE



$C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$
[23964-57-0]

М.м. 320,8

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил-4-метил-3-[[*(2R)*-2-(пропиламино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксилата гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде и в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 1 г/л кислоты хлористоводородной Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят раствором 1 г/л кислоты хлористоводородной Р до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 200 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 272 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 290 до 320.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: 20 мкл испытуемого раствора по каплям наносят на диск массой 300 мг.

0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 3 мл насыщенного раствора натрия гидрокарбоната Р и дважды встряхивают с метиленхлоридом Р порциями по 2 мл. Метиленхлоридные слои объединяют, доводят метиленхлоридом Р до объема 5,0 мл и высушивают с помощью натрия сульфата безводного Р.

Сравнение: ФСО артикаина гидрохлорида.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл 96 % спирта Р.

Раствор сравнения. 20 мг ФСО артикаина гидрохлорида растворяют в 5 мл 96 % спирта Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: триэтиламин Р – этилацетат Р – гептан Р (10:35:65, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

D. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,50 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод I). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

pH (2.2.3). От 4,2 до 5,2. 0,20 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 10,0 мг *ФСО артикаина примеси А* и 5,0 мг *ФСО артикаина примеси Е* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). К 50,0 мг *ФСО артикаина гидрохлорида* прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (b) и доводят подвижной фазой до объема 50 мл.

Раствор сравнения (d). 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 335 м²/г и содержанием углерода 19 %;

– температура: 45 °С;

– подвижная фаза: смешивают 25 объемов *ацетонитрила P* и 75 объемов раствора, приготовленного следующим образом: 2,02 г *натрия гептансульфоната P* и 4,08 г *калия дигидрофосфата P* растворяют в *воде P* и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем; доводят до pH 2,0 *кислотой фосфорной P*;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (с) и (d);

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания артикаина.

Относительное удерживание (по отношению к артикаину, время удерживания – около 9 мин): примесь А – около 0,8; примесь Е – около 0,86.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 1,2 между пиками примеси А и примеси Е.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (d);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %) на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма несспецифицированных примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 4,0 г испытуемого образца растворяют в 20,0 мл воды Р. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 5 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96 % спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,08 мг $C_{13}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$.

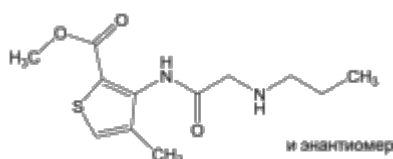
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

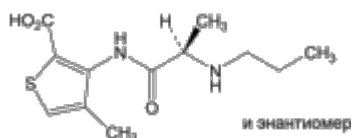
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

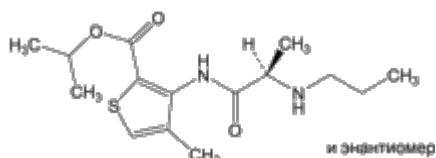
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D, E, F, G, H, I, J.



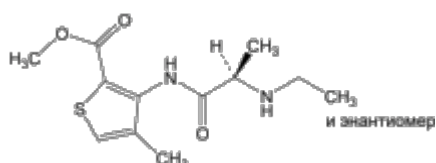
А. Метил-3-[[2-(пропиламино)ацетил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (ацетамидоартикаин).



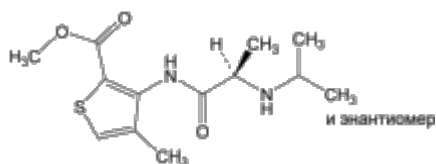
В. 4-Метил-3-[[[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота (артикаиновая кислота).



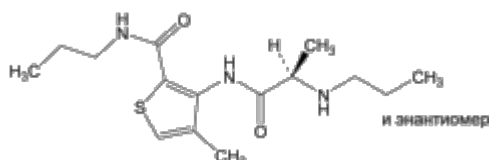
С. 1-Метилэтил-4-метил-3-[[[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксилат (артикаина изопропиловый эфир).



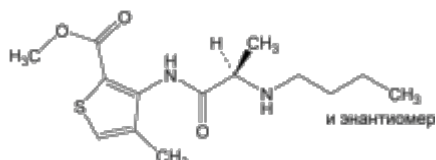
Д. Метил-3-[[[(2*RS*)-2-(этиламино)пропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (этилартикаин).



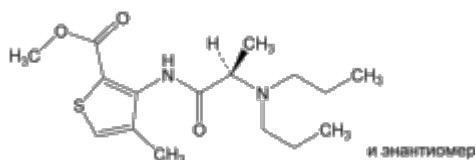
Е. Метил-4-метил-3-[[[(2*RS*)-2-[(1-метилэтил)амино]пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксилат (изопропилартикаин).



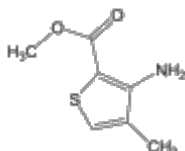
Ф. 4-Метил-*N*-пропил-3-[[[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропаноил]амино]тиофен-2-карбоксамид (артикаиновой кислоты пропионамид).



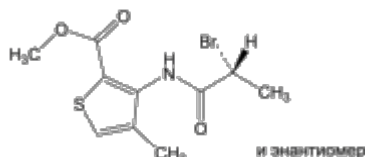
Г. Метил-3-[[[(2*RS*)-2-(бутиламино)пропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (бутилартикаин).



Н. Метил-3-[[[(2*RS*)-2-(дипропиламино)пропаноил]амино]-4-метилтиофен-2-карбоксилат (дипропилартикаин).



I. Метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилат (3-аминоартикаин).



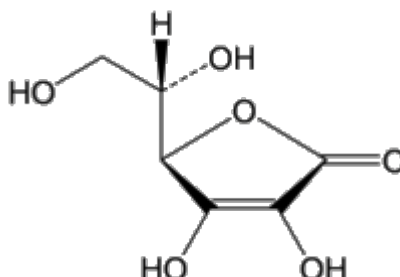
J. Метил-3-[[*(2RS)*-2-бромпропаноил]амино]-4-метитиофен-2-карбоксилат (бром-производное).

07/2016:0253

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum ascorbicum

ASCORBIC ACID



C₆H₈O₆
[50-81-7]

М.м. 176,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он.
Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. При воздействии воздуха и влаги становится бесцветным.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 190 °С с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и немедленно доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10 мл 0,1 М раствора кислоты

хлористоводородной прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Максимум поглощения: при 243 нм; определение проводят немедленно после приготовления испытуемого раствора.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 545 до 585.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО аскорбиновой кислоты* [#]или спектр, представленный на рисунке #0253.-1[#].

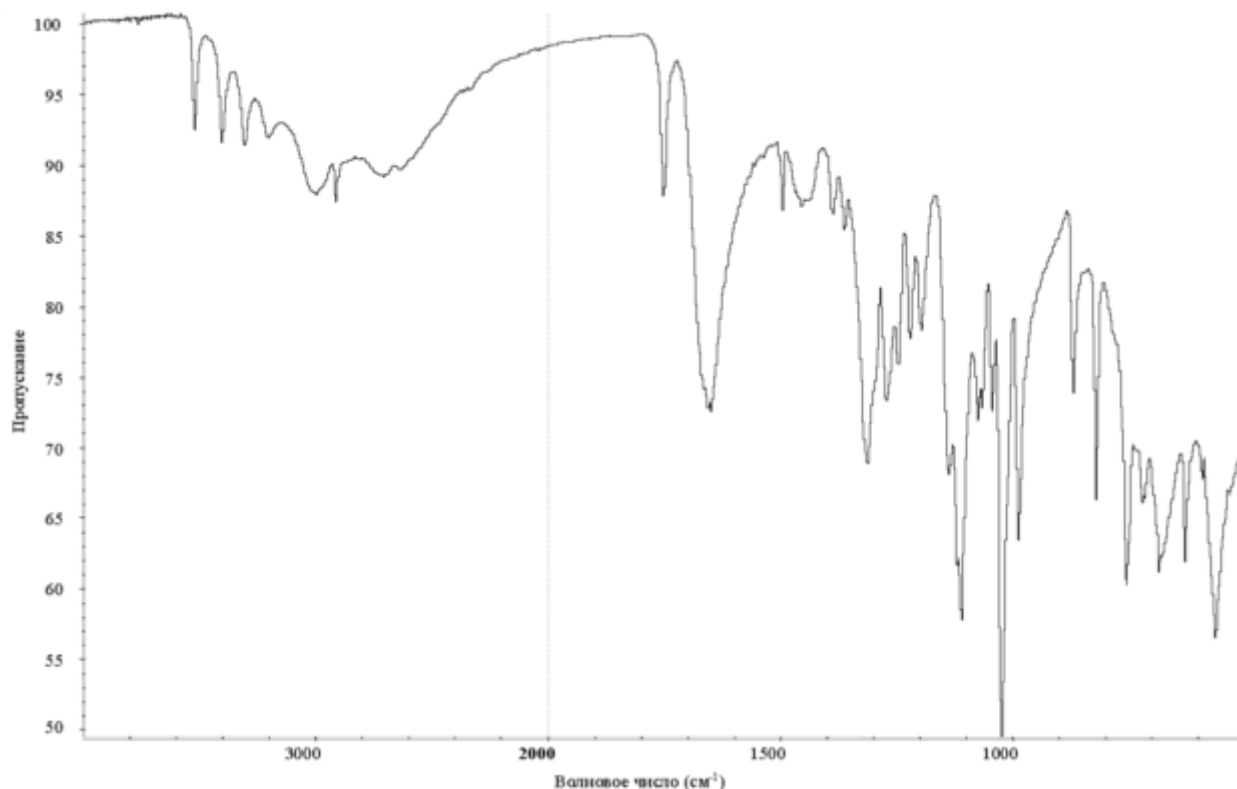


Рисунок #0253.-1. Инфракрасный спектр *ФСО аскорбиновой кислоты*

С. рН (2.2.3): от 2,1 до 2,6. Измеряют рН раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

Д. К 1 мл раствора *S* прибавляют 0,2 мл кислоты азотной разведенной *P* и 0,2 мл раствора серебра нитрата *P2*. Образуется серый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

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

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +20,5 до +21,5. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Примесь Е. Не более 0,2 %.

Испытуемый раствор. 0,25 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным *P*, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной *P* и 0,5 мл раствора кальция хлорида *P*.

Раствор сравнения. 70 мг кислоты щавелевой *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 500 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной *P* и 0,5 мл раствора кальция хлорида *P*.

Растворы выдерживают в течение 1 ч. Опалесценция испытуемого раствора должна быть не более интенсивной, чем опалесценция раствора сравнения.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Фосфатный буферный раствор. 6,8 г калия дигидрофосфата *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема около 175 мл этим же растворителем, фильтруют (размер пор 0,45 мкм) и доводят водой *P* до объема 1000 мл.

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10,0 мг ФСО аскорбиновой кислоты примеси *C* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5,0 мг ФСО аскорбиновой кислоты примеси *D* и 5,0 мг ФСО аскорбиновой кислоты растворяют в подвижной фазе, прибавляют 2,5 мл раствора сравнения (а) и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 200,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем аминопропилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- температура: 45 °С;

- подвижная фаза: фосфатный буферный раствор – ацетонитрил *P1* (25:75, об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b) и (с);

- время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания аскорбиновой кислоты.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей *C* и *D*, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к аскорбиновой кислоте, время удерживания – около 11 мин): примесь *D* – около 0,4; примесь *C* – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 3,0 между пиками аскорбиновой кислоты и примеси *C* на хроматограмме раствора сравнения (с);

- отношение сигнал/шум: не менее 20 для пика примеси *C* на хроматограмме раствора сравнения (b);

Предельное содержание примесей:

- примеси *C* и *D* (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков примесей *C* и *D* не должны превышать 1,5-кратные площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения (b);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей *C* и *D*, не должна превышать площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (b);

- сумма примесей, кроме примесей *C* и *D* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пиков примесей *C* и *D*, не должна превышать 2-кратную площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (b);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (b).

Медь. Не более 0,0005 % (5 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. 2,0 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты азотной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 0,2 ppm, 0,4 ppm и 0,6 ppm Cu, разведением эталонного раствора меди (10 ppm Cu) Р 0,1 М раствором кислоты азотной.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения меди.

Длина волны: 324,8 нм.

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

В качестве холостого раствора используют 0,1 М раствор кислоты азотной.

Железо. Не более 0,0002 % (2 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. 5,0 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе кислоты азотной и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 0,2 ppm, 0,4 ppm и 0,6 ppm Fe, разведением эталонного раствора железа (20 ppm Fe) Р 0,1 М раствором кислоты азотной.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения железа.

Длина волны: 248,3 нм.

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

В качестве холостого раствора используют 0,1 М раствор кислоты азотной.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл кислоты серной разведенной Р и 80 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, прибавляют 1 мл раствора крахмала Р и титруют 0,05 М раствором йода до получения устойчивого фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг C₆H₈O₆.

ХРАНЕНИЕ

В неметаллическом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

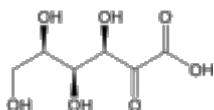
Специфицированные примеси: С, D, E.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также

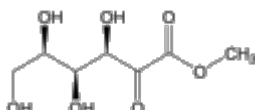
статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): А, F, G, H.



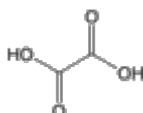
А. 2-Фуральдегид.



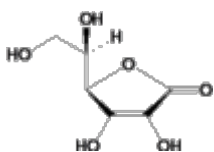
С. D-ксило-Гекс-2-улоновая кислота (D-сорбосоновая кислота).



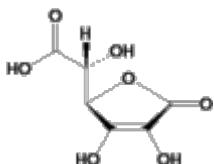
D. Метил-D-ксило-гекс-2-улосонат (метил-D-сорбосонат).



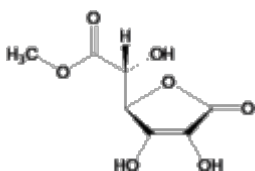
Е. Щавелевая кислота.



F. (5R)-5-[(1R)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидрофуран-2(5H)-он.



G. (2R)-2-[(2R)-3,4-Дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-ил]-2-гидроксиуксусная кислота.



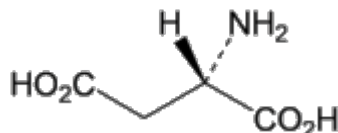
G. Метил-(2R)-2-[(2R)-3,4-дигидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-ил]-2-гидроксиацетат.

07/2016:0797

АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum asparticum

ASPARTIC ACID



C₄H₇NO₄
[56-84-8]

М.м. 133,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-2-Аминобутандиовая кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Мало растворима в воде, практически нерастворима в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Суспензия 1 г испытуемого образца в 10 мл *воды Р* имеет сильноокислую реакцию (2.2.4).

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО кислоты аспарагиновой.

Д. Просматривают хроматограмму, полученную в испытании «Нингидрин-положительные вещества».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) основное пятно по расположению, цвету и размеру соответствует основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 1 М *растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +24,0 до +26,0 (в пересчете на сухое вещество). 2,000 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной Р1* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,10 г испытуемого образца растворяют в 2 мл *раствора аммиака Р* и доводят *водой Р* до объема 10 мл.

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

Раствор сравнения (а). 10 мг *ФСО* кислоты аспарагиновой растворяют в 2 мл раствора аммиака разведенного *P1* и доводят водой *P* до объема 50 мл.

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

Раствор сравнения (с). 10 мг *ФСО* кислоты аспарагиновой и 10 мг *ФСО* кислоты глутаминовой растворяют в 2 мл раствора аммиака разведенного *P1* и доводят водой *P* до объема 25 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – вода *P* – бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты азотной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Вместо кислоты азотной разведенной *P* прибавляют 1 мл воды *P*.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в 4 мл кислоты хлористоводородной *P* и доводят до объема 15 мл водой дистиллированной *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Опалесценцию испытуемого раствора сравнивают с опалесценцией эталона через 30 мин.

Соли аммония (2.4.1, метод В). Не более 0,0200 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на соли аммония. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH_4) *P*.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с метилизобутилкетона *P1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл воды *P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида*, *P*, слегка нагревая при необходимости, охлаждают и прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски раствора от желтой до синей.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,31 мг $C_4H_7NO_4$.

ХРАНЕНИЕ

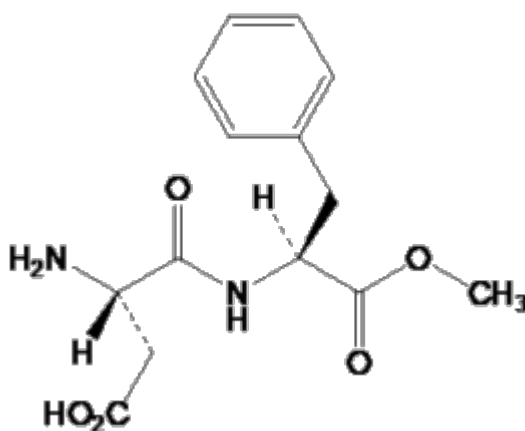
В защищенном от света месте.

07/2016:0973

АСПАРТАМ

Aspartamum

ASPARTAME



$C_{14}H_{18}N_2O_5$
[22839-47-0]

М.м. 294,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*S*)-3-Амино-4-[[[(2*S*)-1-метокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]амино]-4-оксобутановая кислота (метил- α -L-аспартил-L-фенилаланинат).

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен.

Умеренно растворим или мало растворим в воде и в 96 % спирте, практически нерастворим в гексане и в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 300 нм.

Максимумы поглощения: при 247 нм, при 252 нм, при 258 нм и при 264 нм.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО аспартама.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 15 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл воды *P* и доводят кислотой уксусной *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения. 15 мг ФСО аспартама растворяют в 2,5 мл воды *P* и доводят кислотой уксусной *P* до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля *G P*.

Подвижная фаза: вода *P* – кислота муравьиная безводная *P* – метанол *P* – метиленхлорид (2:4:30:64, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 20 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

D. 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл метанола *P*, прибавляют 1 мл раствора гидроксилamina щелочного *P1* и нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Раствор охлаждают, доводят до pH 2 кислотой хлористоводородной разведенной *P* и прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида *P1*. Появляется коричневатое-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,8 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят объем раствора этим же растворителем до 100 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(ЗЖ)₆.

Удельная электропроводность (2.2.38). Не более 30 мкСм·см⁻¹. 0,8 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Измеряют удельную электропроводность испытуемого раствора (*C*₁) и воды, из которой был приготовлен испытуемый раствор (*C*₂). Стабильность измеренных значений должны быть в пределах 1 % в течение 30 сек.

Рассчитывают удельную электропроводность по формуле:

$$C_1 - 0,992C_2.$$

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +14,5 до +16,5 (в пересчете на сухое вещество). 2,00 г испытуемого образца растворяют в растворе 690 г/л кислоты муравьиной безводной *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Измерение проводят не позднее 30 мин после приготовления испытуемого раствора.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,60 г испытуемого образца растворяют в смеси из 1,5 объемов кислоты уксусной ледяной *P* и 98,5 объемов воды *P* и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 4,5 мг *ФСО примеси А аспартама* растворяют в смеси из 1,5 объемов *кислоты уксусной ледяной Р* и 98,5 объемов *воды Р* и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг *фенилаланина Р* (примесь С) растворяют в смеси из 15 объемов *кислоты уксусной ледяной Р* и 85 объемов *воды Р* и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5,0 мл испытуемого раствора доводят *водой Р* до объема 10,0 мл. 3,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30,0 мг *L-аспартил-L-фенилаланина Р* (примесь В) растворяют в смеси из 15 объемов *кислоты уксусной ледяной Р* и 85 объемов *воды Р* и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 10,0 мл. Смешивают 1,0 мл полученного раствора с 1,0 мл раствора сравнения (b).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц (5–10) мкм;

– подвижная фаза: *ацетонитрил Р* – раствор 6,8 г/л *калия дигидрофосфата Р*, доведенного до pH 3,7 *кислотой фосфорной Р* (10:90, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания аспартама.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси В и примеси С.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь С (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей, кроме примесей А и С (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь всех пиков, кроме основного и пиков примесей А и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неучитываемый предел: не учитывают пики растворителя.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 4,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 1,5 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 60 мл *кислоты уксусной безводной Р* и незамедлительно титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 29,43 мг $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

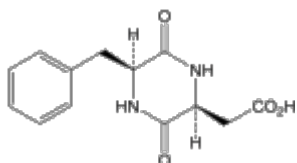
ХРАНЕНИЕ

В воздушнонепроницаемом контейнере.

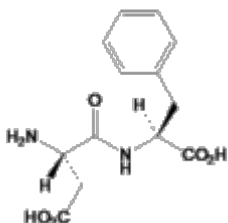
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, С.

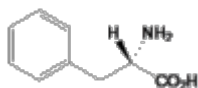
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В.



А. 2-[(2*S*,5*S*)-5-бензил-3,6-диоксопиперазин-2-ил]уксусная кислота.



В. (3*S*)-3-Амино-4-[[[(1*S*)-1-карбокси-2-фенилэтил]амино]-4-оксобутановая кислота (α -L-аспартил-L-фенилаланин).



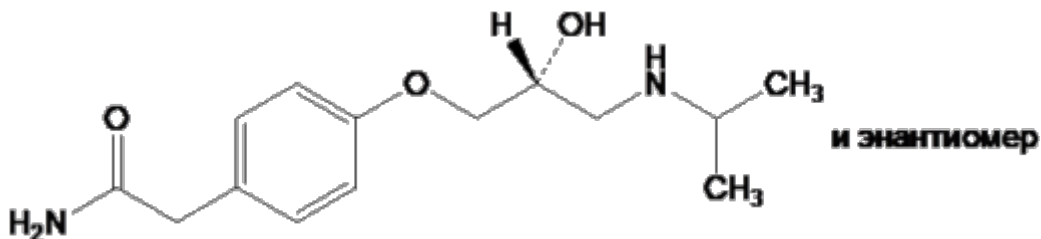
С. (2*S*)-2-Амино-3-фенилпропановая кислота (L-фенилаланин).

07/2016:0703

АТЕНОЛОЛ

Atenololum

ATENOLOL



$C_{14}H_{22}N_2O_3$
[29122-68-7]

М.м. 266,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]фенил]ацетамид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле безводном, мало растворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 152 °С до 155 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят метанолом Р до объема 100 мл.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимумы поглощения: при 275 нм и при 282 нм.

Отношение оптических плотностей:

A_{275}/A_{282} – от 1,15 до 1,20.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО атенолола [#]или спектр, представленный на рисунке #0703.-1[#].

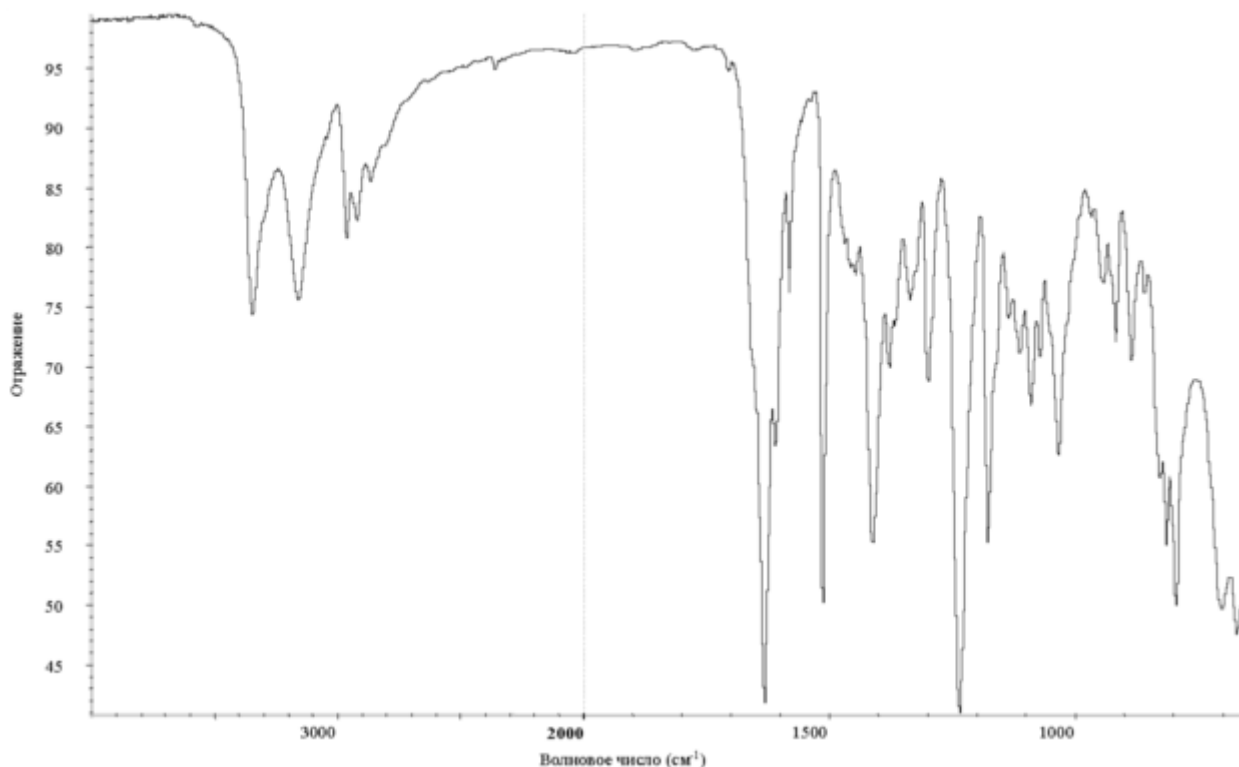


Рисунок #0703.-1. Инфракрасный спектр ФСО атенолола

D. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл метанола Р.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО атенолола растворяют в 1 мл метанола Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный Р1 – метанол Р (1:99, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее шестого эталона шкалы наиболее подходящего цвета.

Угол оптического вращения (2.2.7). От $+0,10^\circ$ до $-0,10^\circ$. Измеряют оптическое вращение раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл подвижной фазы и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 2 мг *ФСО атенолола* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, F, G, I и J) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 1,0 г *натрия октансульфоната Р* и 0,4 г *тетрабутиламмония гидросульфата Р* растворяют в 1 л смеси *тетрагидрофуран Р – метанол Р2* – раствор 3,4 г/л *калия дигидрофосфата Р* (20:180:800, об/об/об) и доводят до pH 3,0 *кислотой фосфорной Р*;

– скорость подвижной фазы: 0,6 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 226 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания атенолола.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, F, G, I и J, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО атенолола* для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к атенололу, время удерживания – около 8 мин): примесь В – около 0,3; примесь J – около 0,7; примесь I – около 0,8; примесь F – около 2,0 (сдвоенный пик); примесь G – около 3,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,4 между пиками примеси J (неидентифицируемая примесь) и I.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси I – 1,5):

– примесь В (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси F, G, I* (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям F, G и I, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей B, F, G и I, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,1 %. 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 15 мл *воды Р*. Полученный раствор без дальнейшего прибавления *кислоты азотной разведенной Р* должен выдерживать испытания на хлориды.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

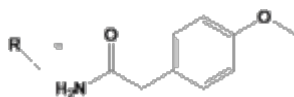
0,200 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 26,63 мг $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

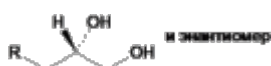
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: B, F, G, I.

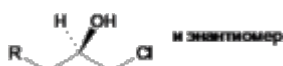
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, D, E, H.



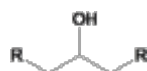
A. R-H: 2-(4-Гидроксифенил)ацетамид.



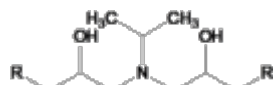
B. 2-[4-[(2R)-2,3-Дигидроксипропокси]фенил]ацетамид.



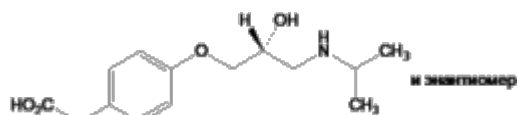
D. 2-[4-[(2*RS*)-3-Хлор-2-гидроксипропокси]фенил]ацетамид.



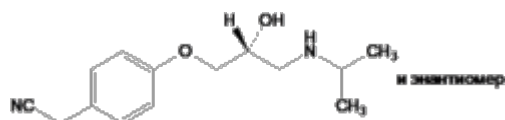
E. 2,2'-[(2-Гидроксипропан-1,3-диил)бис(окси-4,1-фенилен)]диацетамид.



F. 2,2'-[[1-Метилэтил)имино]бис[(2-гидроксипропан-3,1-диил)окси-4,1-фенилен]]диацетамид.



G. 2-[4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]фенил]уксусная кислота.



H. 2-[4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]фенил]ацетонитрил.



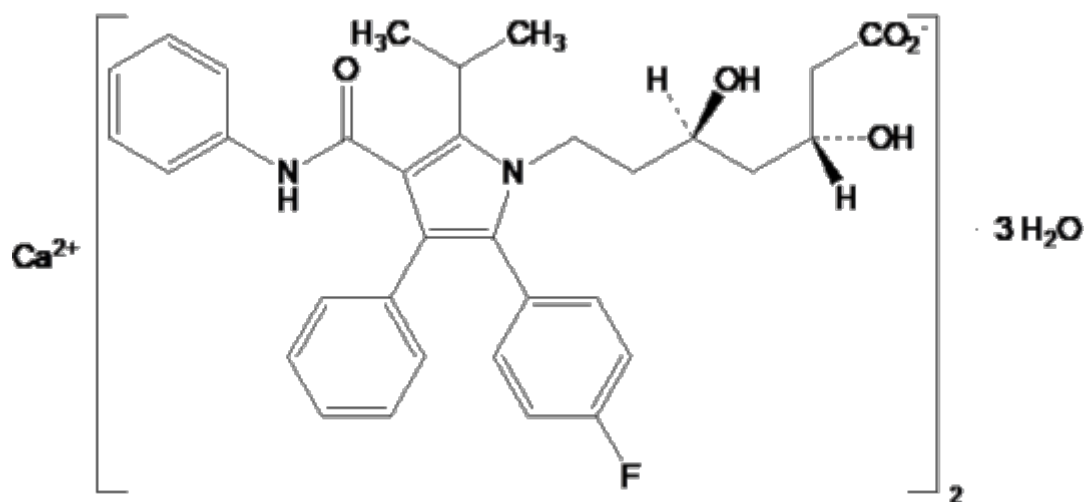
I. 2-[4-[(2*RS*)-3-(Этиламино)-2-гидроксипропокси]фенил]ацетамид.

07/2016:2191

АТОРВАСТАТИН КАЛЬЦИЯ ТРИГИДРАТ

Atorvastatinum calcicum trihydricum

ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE



C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O
[344423-98-9]

М.м. 1209

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептаноат тригидрат.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО кальция аторвастатина тригидрата* #или спектр, представленный на рисунке #2191.-1#.

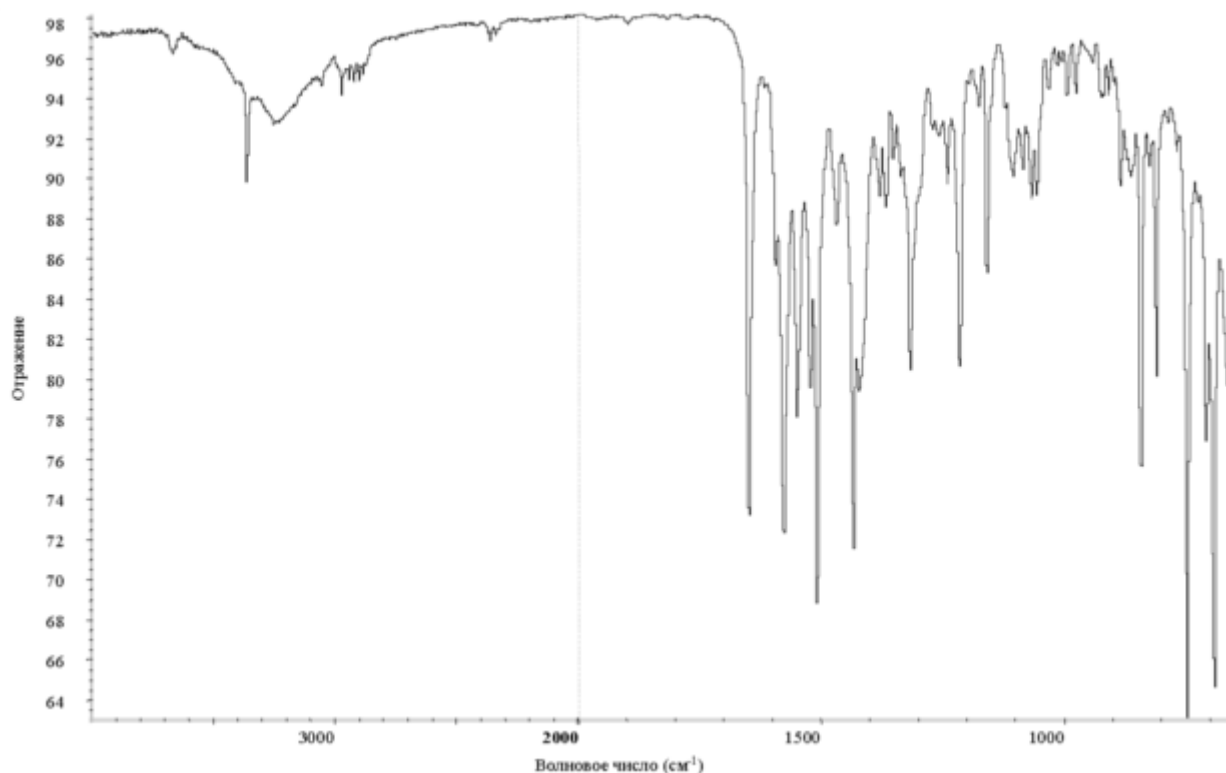


Рисунок #1291.-1. Инфракрасный спектр *ФСО кальция аторвастатина тригидрата*

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии различаются, то испытуемый образец и *ФСО кальция аторвастатина тригидрата* растворяют по отдельности в метаноле *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «Энантиомерная чистота», как указано в разделе «Испытания».

С. Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода», как указано в разделе «Испытания».

Д. Сжигают. Остаток дает реакцию (b) на кальций (2.3.1). Если остаток не растворяется полностью, то раствор фильтруют.

ИСПЫТАНИЯ

Энантиомерная чистота. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Этанол *P* – метанол *P* (50:50, об/об).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 4 мл смеси растворителей и доводят гексаном *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг *ФСО* аторвастатина примеси *E* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем (раствор *A*). 10 мг испытуемого образца растворяют в 1,25 мл метанола *P*, прибавляют 0,75 мл раствора *A* и 2 мл этанола *P* и доводят гексаном *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). К 2,0 мл испытуемого раствора прибавляют 40,0 мл смеси растворителей и доводят гексаном *P* до объема 100,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл смеси растворителей и доводят гексаном *P* до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем для хроматографии, модифицированным амилозой *P* с размером частиц 10 мкм;
– подвижная фаза: кислота трифторуксусная *P* – этанол *P* – гексан *P* (0,1:6:94, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 244 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,2-кратное время удерживания аторвастатина.

Относительное удерживание (по отношению к аторвастатину, время удерживания – около 44 мин): примесь *E* – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси *E* и аторвастатина.

Предельное содержание примесей:

– примесь *E* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси *E*, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 40,0 мг испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 50 мг испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 40,0 мг *ФСО* кальция аторвастатина тригидрата растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора (b) доводят диметилформамидом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят диметилформамидом *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 2,5 мг *ФСО* аторвастатина примеси *A*, 2,5 мг *ФСО* аторвастатина примеси *B*, 2,5 мг *ФСО* аторвастатина примеси *C*, 2,5 мг *ФСО* аторвастатина примеси *D* и 2,5 мг испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм);

– температура: 35 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза *A*: тетрагидрофуран *P* – ацетонитрил *P* – раствор 3,9 г/л аммония ацетата *P*, доведенный кислотой уксусной ледяной *P* до pH 5,0 (12:21:67, об/об/об);

– подвижная фаза *B*: тетрагидрофуран *P* – раствор 3,9 г/л аммония ацетата *P*, доведенный кислотой уксусной ледяной *P* до pH 5,0 – ацетонитрил *P* (12:27:61, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–40	100	0
40–70	100 → 20	0 → 80
70–85	20 → 0	80 → 100

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
– спектрофотометрический детектор, длина волны 244 нм;
– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (b) и (c).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, С и D, используя хроматограмму раствора сравнения (c).

Относительное удерживание (по отношению к аторвастатину, время удерживания – около 33 мин): примесь А – около 0,8; примесь В – около 0,9; примесь С – около 1,2; примесь D – около 2,1.

При необходимости корректируют состав подвижной фазы, увеличивая или уменьшая процентное содержание ацетонитрила или рН раствора аммония ацетата для достижения времени удерживания около 33 мин для аторвастатина. Например, повышение рН вызывает уменьшение времени удерживания аторвастатина.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси В и аторвастатина.

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси С, D (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площади пиков, соответствующих примесям С и D, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Натрий. Не более 0,4 % (в пересчете на безводное вещество).

Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Смесь растворителей. Хлористоводородная кислота Р – вода Р – метанол Р (2:25:75, об/об/об).

Испытуемый раствор. 5,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Растворы сравнения. Готовят разведениями эталонного раствора натрия (50 ppm Na) Р смесью растворителей.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения натрия.

Длина волны: 589,0 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод H). Не более 0,0020 % (20 ppm).

Смесь растворителей. Вода Р – метанол Р (10:90, об/об).

Испытание проводят со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения. 0,5 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р доводят смесью растворителей до объема 30 мл.

Контрольный раствор. 30 мл смеси растворителей.

Вода (2.5.12). Не менее 3,5 % и не более 5,5 %. Определение проводят из 0,130 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

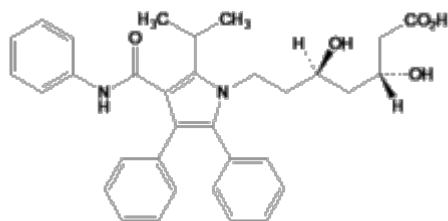
– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Содержание $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ в процентах рассчитывают с учетом содержания кальция аторвастатина тригидрата в *ФСО кальция аторвастатина тригидрата*.

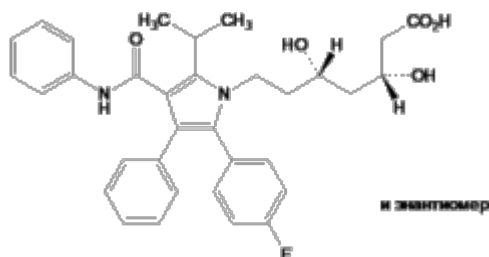
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E.

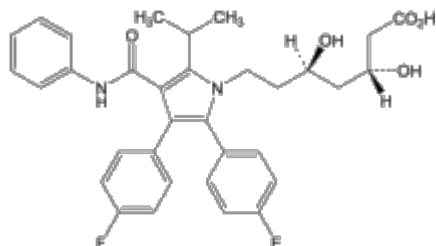
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F, G, H.



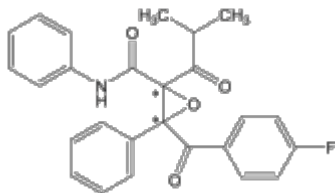
A. (3*R*,5*R*)-3,5-Дигидрокси-7-[5-(1-метилэтил)-2,3-дифенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]гептановая кислота (дезфтораторвастатин).



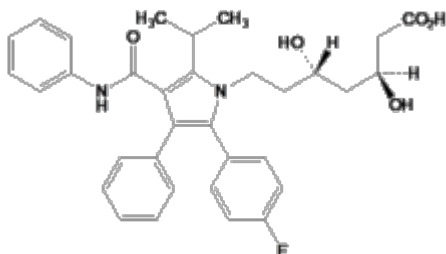
B. (3*RS*,5*SR*)-7-[2-(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота.



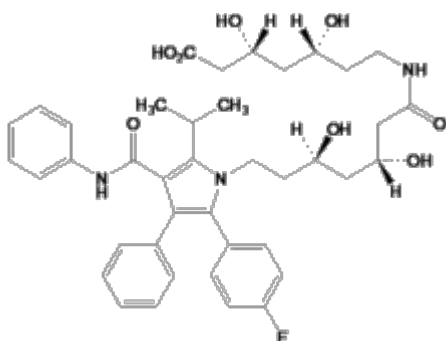
C. (3*R*,5*R*)-7-[2,3-бис(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота (фтораторвастатин).



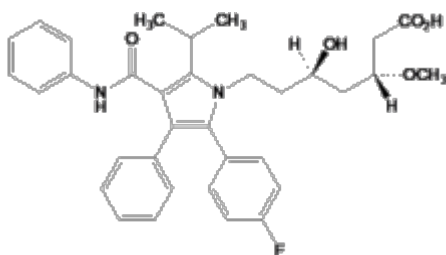
D. 3-[(4-Фторфенил)карбонил]-2-(2-метилпропаноил)-*N*,3-дифенилоксиран-2-карбоксамид.



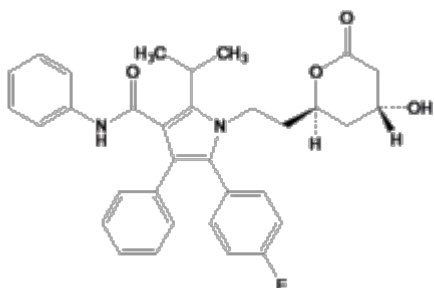
E. (3*S*,5*S*)-7-[2-(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота (энантиомер аторвастатина).



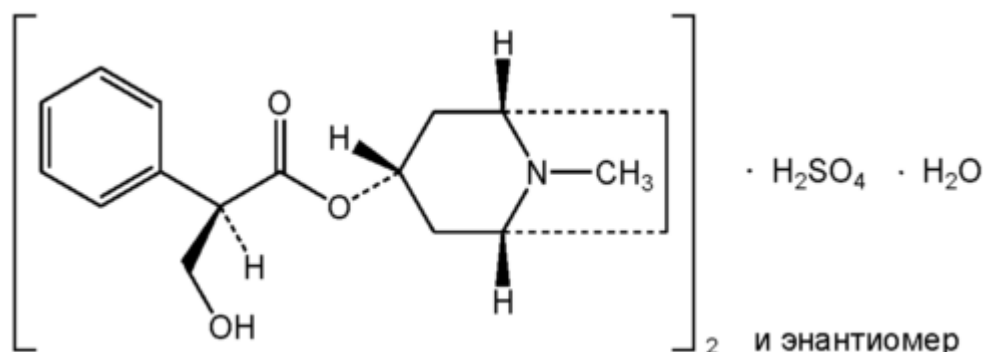
F. (3*R*,5*R*)-7-[[2-(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептаноил]амино-3,5-дигидроксигептановая кислота.



G. (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]-5-гидрокси-3-метоксигептановая кислота (3-*O*-метилаторвастатин).



H. (4*R*,6*R*)-6-[2-[2-(4-Фторфенил)-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-1*H*-пиррол-1-ил]этил]-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-он.

АТРОПИНА СУЛЬФАТ*Atropini sulfas***ATROPINE SULFATE**

C₃₄H₄₆N₂O₆ · H₂SO₄ · H₂O
 [5906-99-6]

М.м. 695**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Бис[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноата] сульфат моногидрат.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
 Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: C, D, E, F.

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения», как указано в разделе «Испытания».

B. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО атропина сульфата.

C. 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P* и прибавляют 5 мл раствора пикриновой кислоты *P*. Осадок промывают водой *P* и сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 2 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 174 °C до 179 °C.

D. К 1 мг испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты азотной дымящейся *P* и выпаривают досуха в водяной бане. Остаток растворяют в 2 мл ацетона *P* и прибавляют 0,1 мл раствора 30 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P*. Появляется фиолетовое окрашивание.

E. Испытуемый образец дает реакции на сульфаты (2.3.1).

F. Испытуемый образец дает реакцию на алкалоиды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 4,5 до 6,2. 0,6 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 30 мл этим же растворителем.

Угол оптического вращения (2.2.7). От $-0,50^{\circ}$ до $+0,05^{\circ}$. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. Определение проводят в трубке длиной 2 дм.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 24 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг *ФСО атропина примеси В* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 25 мл.

Раствор сравнения (с). Содержимое контейнера с *ФСО атропина для идентификации примесей* (содержит примеси А, D, E, F, G и H) растворяют в 1 мл подвижной фазы А.

Раствор сравнения (d). 5 мг *кислоты троповой Р* (примесь С) растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 100 мл. 1 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 3,5 г *натрия додецилсульфата Р* растворяют в 606 мл раствора 7,0 г/л *калия дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до рН 3,3 0,05 М раствором *кислоты фосфорной*, и смешивают с 320 мл *ацетонитрила Р1*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р1*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–2	95	5
2–20	95 → 70	5 → 30

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, D, E, F, G и H, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО атропина для идентификации примесей*; идентифицируют пик примеси В, используя хроматограмму раствора сравнения (b), и пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к атропину, время удерживания – около 11 мин): примесь С – около 0,2; примесь Е – около 0,67; примесь D – около 0,73; примесь F – около 0,8; примесь В – около 0,89; примесь H – около 0,93; примесь G – около 1,1; примесь А – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси В и атропина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А – 0,6; для примеси С – 0,6):

– примеси Е, H (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям Е и H, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *примеси A, B, C, D, F, G* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям A, B, C, D, F, G, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C, D, E, F, G и H, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Вода (2.5.12). От 2,0 % до 4,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *кислоты уксусной безводной Р*, при необходимости подогревая. Раствор охлаждают и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

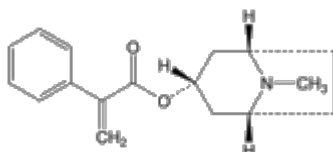
1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 67,68 мг $C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$.

ХРАНЕНИЕ

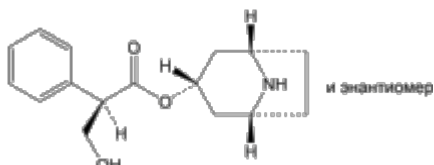
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

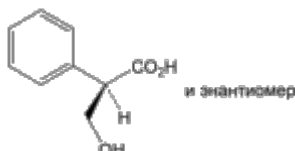
Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G, H.



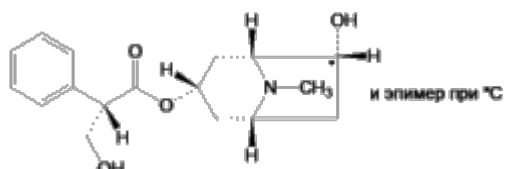
A. (1R,3r,5S)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-2-фенилпропеноат (апоатропин).



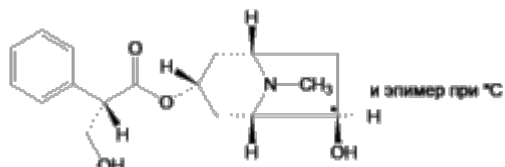
B. (1R,3r,5S)-8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2R)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (норатропин).



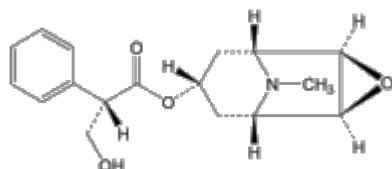
С. (2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота (троповая кислота).



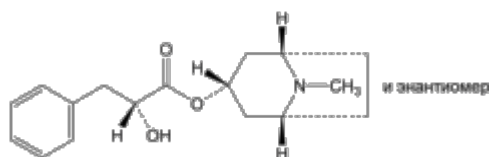
D. (1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (6-гидроксигиосциамин).



E. (1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (7-гидроксигиосциамин).



F. (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-Метил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (гиосцин).



G. (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*RS*)-2-гидрокси-3-фенилпропаноат (литторин).

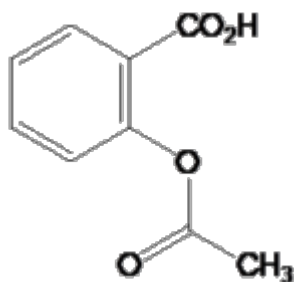
H. Структура не установлена.

07/2016:0309

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Acidum acetylsalicylicum

ACETYLSALICYLIC ACID



C₉H₈O₄
[50-78-2]

М.м. 180,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Ацетилокси)бензойная кислота.

Содержание: не менее 99,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 143 °С (метод мгновенного плавления).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО ацетилсалициловой кислоты #или спектр, представленный на рисунке #0309.-1#.

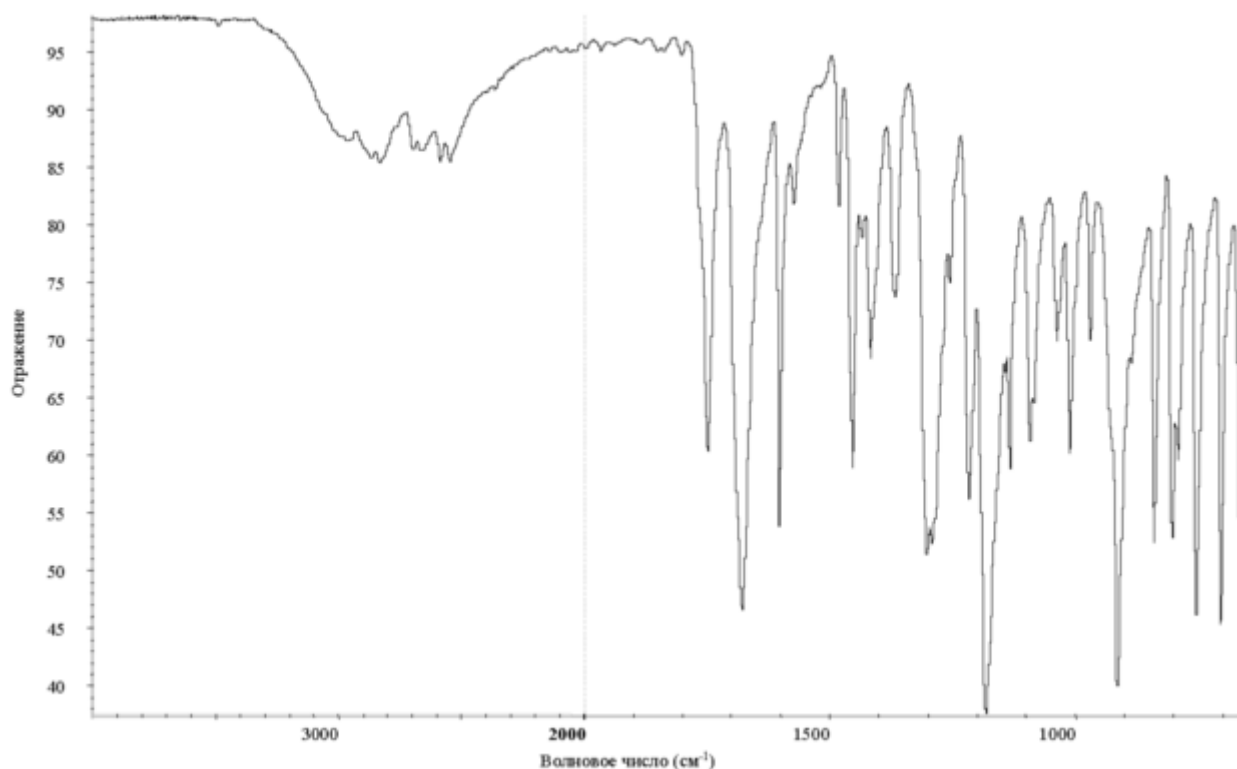


Рисунок #0309.-1. Инфракрасный спектр ФСО ацетилсалициловой кислоты

В. К 0,2 г испытуемого образца прибавляют 4 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р* и кипятят в течение 3 мин. Охлаждают и прибавляют 5 мл *кислоты серной разведенной Р*. Образуется кристаллический осадок. Осадок отфильтровывают, промывают и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 156 °С до 161 °С.

С. В пробирке смешивают 0,1 г испытуемого образца и 0,5 г *кальция гидроксида Р*. Смесь нагревают и в выделяющиеся пары помещают фильтровальную бумагу, импрегнированную 0,05 мл *раствора нитробензальдегида Р*. На бумаге появляется зеленовато-синее или зеленовато-желтое окрашивание. Бумагу смачивают *кислотой хлористоводородной разведенной Р*. Появляется синее окрашивание.

D. 20 мг осадка, полученного в идентификации В, растворяют при нагревании в 10 мл *воды Р* и охлаждают. Полученный раствор дает реакцию (а) на салицилаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 9 мл 96 % спирта *P*.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в ацетонитриле для хроматографии *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 50,0 мг салициловой кислоты *P* (примесь С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 10 мг салициловой кислоты *P* (примесь С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). Содержимое контейнера ФСО ацетилсалициловой кислоты для идентификации пиков (содержит примеси А, В, D, Е и F) растворяют с использованием ультразвука в 1,0 мл ацетонитрила *P*.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: кислота фосфорная *P* – ацетонитрил для хроматографии *P* – вода *P* (2:400:600, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 237 нм;

- объем вводимой пробы: 10 мкл;

- время хроматографирования: 7-кратное время удерживания ацетилсалициловой кислоты.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (а); идентифицируют пики примесей А, В, D, Е и F, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО ацетилсалициловой кислоты для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к ацетилсалициловой кислоте, время удерживания – около 5 мин): примесь А – около 0,7; примесь В – около 0,8; примесь С – около 1,3; примесь D – около 2,3; примесь Е – около 3,2; примесь F – около 6,0.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 6,0 между пиками ацетилсалициловой кислоты и примеси С.

Предельное содержание примесей:

- примеси А, В, С, D, Е, F (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неспецифицированные примеси (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е, и F, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 0,25 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неучитываемый предел (0,03 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 12 мл ацетона *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. 12 мл

полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb), приготовленного путем разведения *эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р* смесью из 6 объемов *воды Р* и 9 объемов *ацетона Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца помещают в колбу со стеклянной притертой пробкой, растворяют в 10 мл 96 % *спирта Р*, прибавляют 50,0 мл 0,5 *М раствора натрия гидроксида*, закрывают колбу пробкой и выдерживают в течение 1 ч. Титруют 0,5 *М раствором кислоты хлористоводородной*, используя в качестве индикатора 0,2 мл *раствора фенолфталеина Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

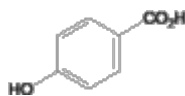
1 мл 0,5 *М раствора натрия гидроксида* соответствует 45,04 мг $C_9H_8O_4$.

ХРАНЕНИЕ

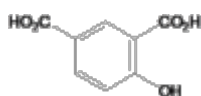
В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

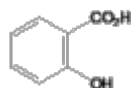
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F.



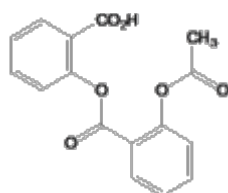
А. 4-Гидроксibenзойная кислота.



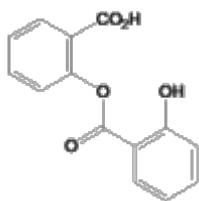
В. 4-Гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (4-гидроксиизофталевая кислота).



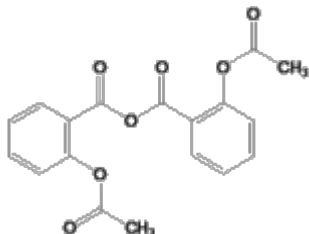
С. 2-Гидроксibenзойная кислота (салициловая кислота).



D. 2-[[2-(Ацетилокси)бензоил]окси]бензойная кислота (ацетилсалицилсалициловая кислота).



Е. 2-[(2-Гидроксibenzoил)окси]бензойная кислота (салсалат, салицилсалициловая кислота).



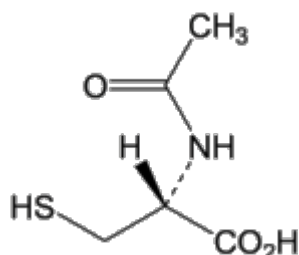
Г. 2-(Ацетилокси)бензойный ангидрид (ацетилсалициловый ангидрид).

07/2016:0967

АЦЕТИЛЦИСТЕИН

Acetylcysteinum

ACETYLCYSTEINE



C₅H₉NO₃S
[616-91-1]

М.м. 163,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*)-2-(Ацетиламино)-3-сульфанилпропановая кислота.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде и в 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, С.

Вторая идентификация: А, В, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Температура плавления (2.2.14): от 104 °С до 110 °С.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках с калия бромидом Р.

Сравнение: ФСО ацетилцистеина[#] или спектр, представленный на рисунке #0967.-1[#].

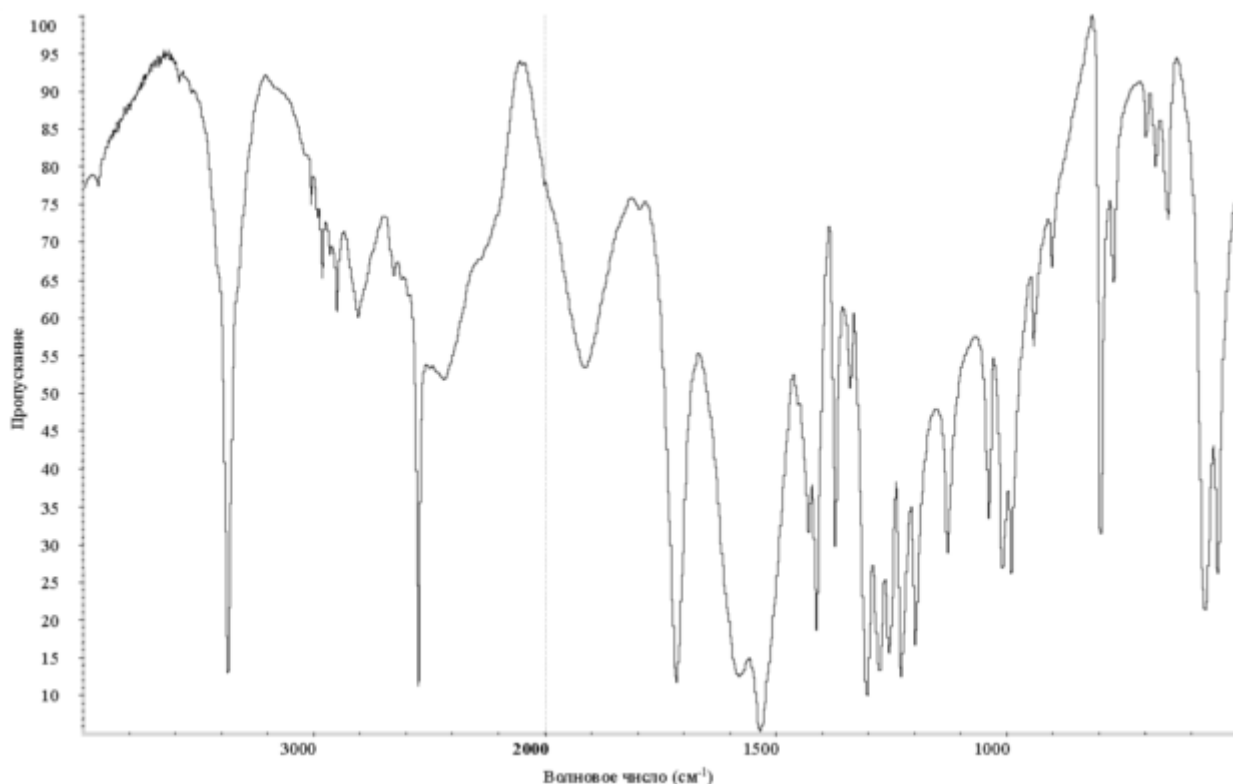


Рисунок #0967.-1. Инфракрасный спектр ФСО ацетилцистеина

Д. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (b) по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b).

Е. К 0,5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,05 мл раствора 50 г/л натрия нитропруссиды P и 0,05 мл раствора аммиака концентрированного P. Появляется темно-фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 2,0 до 2,8. К 2 мл раствора S прибавляют 8 мл воды, свободной от углерода диоксида, P и перемешивают.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +21,0 до +27,0 (в пересчете на сухое вещество). К 1,25 г испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора 10 г/л натрия эдетата P, перемешивают, прибавляют 7,5 мл раствора 40 г/л натрия гидроксида P, перемешивают до растворения и доводят фосфатным буферным раствором pH 7,0 P2 до объема 25,0 мл.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Если не указано иное, растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор (a). 0,80 г испытуемого образца суспендируют в 1 мл 1 M раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой P до объема 100,0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор (с). Используют испытуемый раствор (а) после хранения не менее 1 ч.

Раствор сравнения (а). 4,0 мг *ФСО* ацетилцистеина, 4,0 мг *L*-цистина *P* (примесь А), 4,0 мг *L*-цистеина *P* (примесь В), 4,0 мг *ФСО* ацетилцистеина примеси С и 4,0 мг *ФСО* ацетилцистеина примеси D суспендируют в 1 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 4,0 мг *ФСО* ацетилцистеина суспендируют в 1 мл 1 *M* раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь ацетонитрил *P* – вода *P* (3:97, об/об), доведенная кислотой фосфорной *P* до рН 3,0;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл каждого раствора и 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной;

– время хроматографирования: 5-кратное время удерживания ацетилцистеина.

Времена удерживания: примесь А – около 2,2 мин; примесь В – около 2,4 мин; 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновая кислота, образующаяся в испытуемом растворе (с), – около 3,3 мин; ацетилцистеин – около 6,4 мин; примесь С – около 12 мин; примесь D – около 14 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси А и примеси В; не менее 2,0 между пиками примеси С и примеси D.

Содержание известных (T_1) и неизвестных примесей (T_2) в процентах рассчитывают по формулам:

$$T_1 = \frac{A_1 \cdot m_2 \cdot 100}{A_2 \cdot m_1},$$

$$T_2 = \frac{A_3 \cdot m_3 \cdot 100}{A_4 \cdot m_1},$$

где:

A_1 – площадь пика известной примеси (примесей А, В, С и D) на хроматограмме испытуемого раствора (а);

A_2 – площадь соответствующего пика известной примеси (примесей А, В, С и D) на хроматограмме раствора сравнения (а);

A_3 – площадь пика неизвестной примеси на хроматограмме испытуемого раствора (а);

A_4 – площадь пика ацетилцистеина на хроматограмме раствора сравнения (b);

m_1 – масса навески испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора (а), мг;

m_2 – масса навески индивидуальной известной примеси, взятая для приготовления раствора сравнения (а), мг;

m_3 – масса навески ацетилцистеина, взятая для приготовления раствора сравнения (b), мг.

Предельное содержание примесей:

– примеси А, В, С, D: не более 0,5 %;

– любая другая примесь: не более 0,5 %;

– сумма примесей: не более 0,5 %;

– неучитываемый предел: на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пик со временем удерживания около 3,3 мин, соответствующий 2-метил-2-тиазолин-4-карбоновой кислоте, и пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05 %).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

Цинк. Не более 0,0010 % (10 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. 1,00 г испытуемого образца растворяют в 0,001 М *растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Растворы сравнения. Растворы сравнения готовят с использованием *эталонного раствора цинка* (5 мг/мл Zn) Р, разведенного 0,001 М *раствором кислоты хлористоводородной*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения цинка.

Длина волны: 213,8 нм.

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проводят коррекцию неселективного поглощения.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 70 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,2 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,140 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *воды* Р, прибавляют 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной* Р, охлаждают в ледяной воде, прибавляют 10 мл *раствора калия йодида* Р и титруют 0,05 М *раствором йода*, используя в качестве индикатора 1 мл *раствора крахмала* Р.

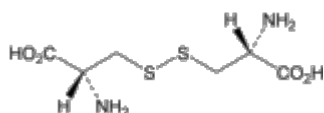
1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 16,32 мг C₅H₉NO₃S.

ХРАНЕНИЕ

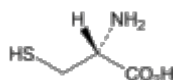
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

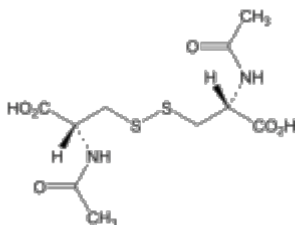
Специфицированные примеси: А, В, С, D.



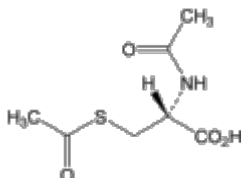
А. 3,3'-Дисульфандиилбис[(2R)-2-аминопропановая кислота] (L-цистин).



В. (2R)-2-Амино-3-сульфанилпропановая кислота (L-цистеин).



C. (2R,2R')-3,3'-Дисульфандиилбис[2-(ацетиламино)пропановая кислота] (N,N'-диацетил-L-цистин).



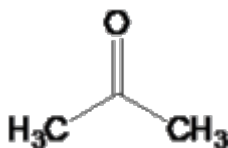
D. (2R)-2-(Ацетиламино)-3-(ацетилсульфанил)пропановая кислота (N,S-диацетил-L-цистеин).

07/2016:0872

АЦЕТОН

Acetonum

ACETONE



C₃H₆O
[67-64-1]

М.м. 58,08

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пропанон.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.
Смешивается с водой, 96 % спиртом.
Пары огнеопасны.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Относительная плотность», как указано в разделе «Испытания».

B. К 1 мл испытуемого образца прибавляют 3 мл *раствора натрия гидроксида разведенного P* и 0,3 мл раствора 25 г/л *натрия нитропруссиды P*. Появляется интенсивное красное окрашивание, которое переходит в фиолетовое при прибавлении 3,5 мл *кислоты уксусной P*.

C. К 10 мл раствора 0,1 % (об/об) испытуемого образца в *спирте (50 %, об/об) P* прибавляют 1 мл раствора 10 г/л *нитробензальдегида P* в *спирте (50 %, об/об) P* и 0,5 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*. Полученный раствор выдерживают в течение 2 мин и подкисляют *кислотой уксусной P*. Появляется зеленовато-синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *воды P*.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность или щелочность. К 5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P*, 0,15 мл *раствора фенолфталеина P* и 0,5 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*. Раствор должен быть розовым. При добавлении 0,7 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной* и 0,05 мл *раствора метилового красного P* должно появиться красное или оранжевое окрашивание.

Относительная плотность (2.2.5). От 0,790 до 0,793.

Сопутствующие примеси. Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Раствор сравнения (a). К 0,5 мл *метанола P* прибавляют 0,5 мл *2-пропанола P* и доводят испытуемым раствором до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 100 мкл *бензола P* доводят испытуемым раствором до объема 100,0 мл. 0,20 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 50 м и внутренним диаметром 0,3 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 P* (толщина слоя 1 мкм);
- газ-носитель: *гелий для хроматографии P*;
- линейная скорость газа-носителя: 21 см/с;
- деление потока: 1:50;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0–11	45 → 100
	11–20	100
Блок ввода проб		150
Детектор		250

– *детектор*: пламенно-ионизационный;

– *объем вводимой пробы*: 1 мкл.

Время удерживания: примесь С – около 7,5 мин.

Пригодность хроматографической системы:

– *разрешение*: не менее 5,0 между пиком примеси А (второй пик) и пиком примеси В (третий пик) на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *отношение сигнал-шум*: не менее 5 для пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения (b).

Предельное содержание примесей:

– *примеси А, В* (не более 0,05 %, *об/об*): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать разницу площадей соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения (a) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– *примесь С* (не более 0,0002 % (2 ppm), *об/об*): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– любая другая примесь (не более 0,05 %, об/об): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать разницу между площадью пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а) и площадью соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора.

Вещества, нерастворимые в воде. 1,0 мл испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным (2.2.1).

Остаток после выпаривания. Не более 0,0050 % (50 ppm). 20,0 г испытуемого образца выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса сухого остатка не должна превышать 1 мг.

Вода (2.5.12). Не более 3 г/л. Определение проводят из 10,0 мл испытуемого образца. В качестве растворителя используют 20 мл *пиридина безводного Р*.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С.

А. $\text{CH}_3\text{-OH}$: метанол.

В. $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$: пропан-2-ол (изопропанол).

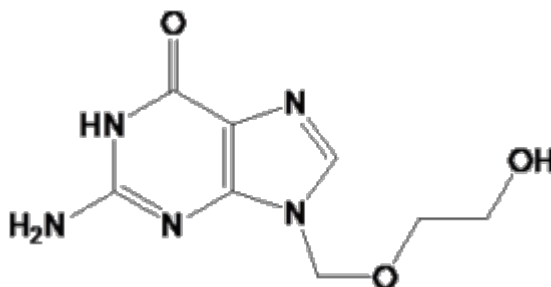
С. C_6H_6 : бензол.

07/2016:0968

АЦИКЛОВИР

Aciclovirum

ACICLOVIR



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$
[59277-89-3]

М.м. 225,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Амино-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в гептане. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО ацикловира[#] или спектр, представленный на рисунке #0968.-1[#].

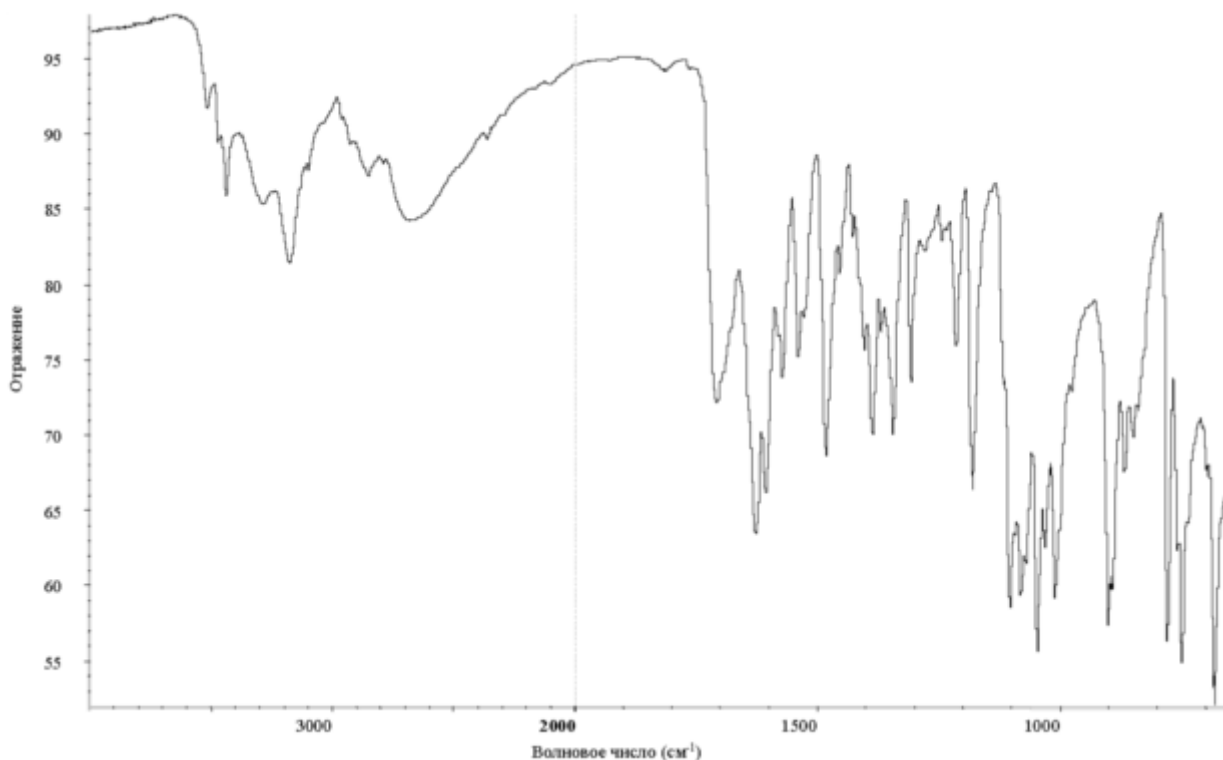


Рисунок #0968.-1. Инфракрасный спектр ФСО ацикловира

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,25 г испытуемого образца растворяют в растворе 4 г/л натрия гидроксида *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₇.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед применением.

Смесь растворителей: диметилсульфоксид *P* – вода *P* (20:80, об/об).

Фосфатный буферный раствор pH 2,5. 3,48 г дикалия гидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P* и доводят до pH 2,5 кислотой фосфорной *P*.

Фосфатный буферный раствор pH 3,1. 3,48 г дикалия гидрофосфата *P* растворяют в 1000 мл воды *P* и доводят до pH 3,1 кислотой фосфорной *P*.

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 5,0 мл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5 мг ФСО ацикловира для пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, J, К, N, О и Р) растворяют в 1 мл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 5,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (c). Содержимое контейнера *ФСО ацикловира* для идентификации пиков 1 (содержит примеси С и I) растворяют в 200 мкл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 1,0 мл.

Раствор сравнения (d). Содержимое контейнера *ФСО ацикловира* для идентификации пиков 2 (содержит примеси F и G) растворяют в 1,0 мл раствора сравнения (a).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *ацетонитрил P* – фосфатный буферный раствор pH 3,1 (1:99, об/об);

– подвижная фаза В: *ацетонитрил P* – фосфатный буферный раствор pH 2,5 (50:50, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–5	100	0
5–27	100 → 80	0 → 20
27–40	80	20

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей С и I, используя хроматограмму раствора сравнения (c) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО ацикловира* для идентификации пиков примесей 1; идентифицируют пики примесей А, В, F, G, J, K, N, О и Р, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО ацикловира* для идентификации пиков примесей 2.

Относительное удерживание (по отношению к ацикловиру, время удерживания – около 13 мин): примесь В – около 0,4; примесь Р – около 0,7; примесь С – около 0,9; примесь N – около 1,37; примеси О и Q – около 1,42; примесь I – около 1,57; примесь J – около 1,62; примесь F – около 1,7; примесь А – около 1,8; примеси K и R – около 2,5; примесь G – около 2,6.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси С и ацикловира на хроматограмме раствора сравнения (c); не менее 1,5 между пиками примесей F и А и не менее 1,5 между пиками примесей K и G на хроматограмме раствора сравнения (d).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси I – 1,5):

– примесь В (не более 0,7 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей О и Q (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков примесей О и Q не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей K и R (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков примесей K и R не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси А, G, J, N, Р (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, G, J, N и Р, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси C, F, I* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям C, F, I, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C, F, G, I, J, K, N, O, P, Q, R, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,03 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Вода (2.5.12). Не более 6,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14, метод D). Менее 0,50 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной P* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

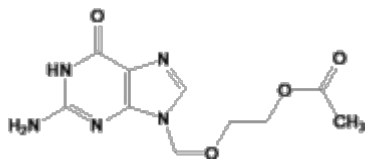
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 22,52 мг $C_8H_{11}N_5O_3$.

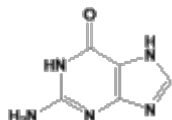
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, F, G, I, J, K, N, O, P, Q, R.

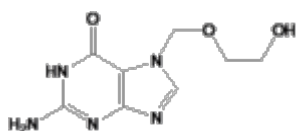
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): L, M.



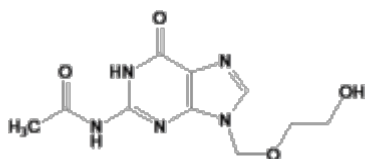
A. 2-[(2-Амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этилацетат.



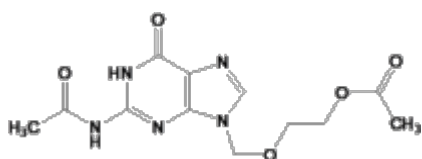
В. 2-Амино-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он (гуанин).



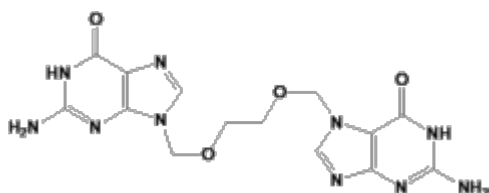
С. 2-Амино-7-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он.



Е. *N*-[9-[(2-Гидроксиэтокси)метил]-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил]ацетамид.



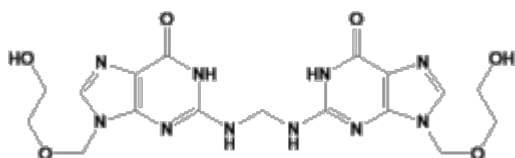
Г. 2-[[2-(Ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил]метокси]этилацетат.



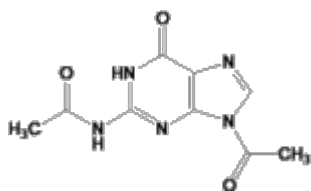
І. 2-Амино-7-[[2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этокси]метил]-1,7-дигидро-6*H*-пурин-6-он.



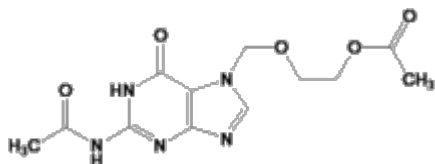
Ј. 9,9'-[Этиленбис(оксиметилен)]бис(2-амино-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он).



К. 2,2'-(Метилендиимино)бис[9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он].



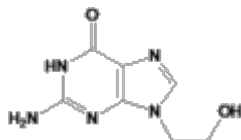
Л. *N*-(9-Ацетил-6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пурин-2-ил)ацетамид (*N*²,9-диацетилгуанин).



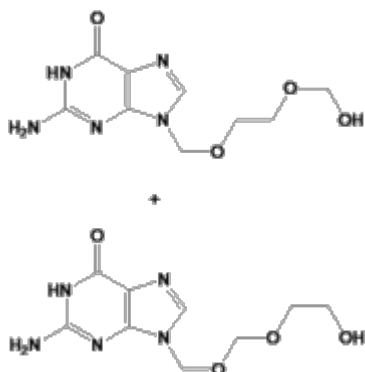
М. 2-[[2-(Ацетиламино)-6-оксо-1,6-дигидро-7H-пурин-7-ил]метокси]этилацетат.

Н. Структура не установлена.

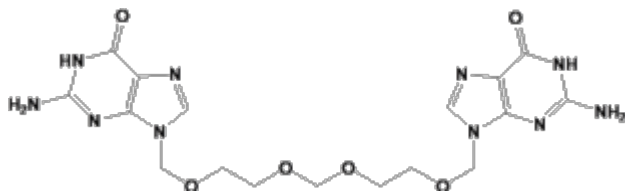
О. Структура не установлена.



Р. 2-Амино-9-(2-гидроксиэтил)1,9-дигидро-6H-пурин-6-он.



Q. Смесь 2-амино-9-[[2-(гидроксиметокси)этокси]метил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он и 2-амино-9-[[2-(гидроксиэтокси)метокси]метил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он.



Р. 9,9'-[Метиленбис(оксиэтиленоксиметилен)]бис(2-амино-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он).

07/2016:0010

БАРИЯ СУЛЬФАТ

Barii sulfas

BARIUM SULFATE

BaSO₄

[7727-43-7]

М.м. 233,4

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый мелкий порошок без зернистости.

Практически нерастворим в воде и в органических растворителях. Очень мало растворим в кислотах и в растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Кипятят суспензию 0,2 г испытуемого образца в 5 мл раствора 500 г/л *натрия карбоната Р* в течение 5 мин, прибавляют 10 мл *воды Р*, фильтруют и подкисляют часть фильтрата *кислотой хлористоводородной разведенной Р*. Полученный раствор дает реакцию на сульфаты (2.3.1).

В. Остаток, собранный на фильтре в предыдущем испытании, промывают трижды последовательно небольшими порциями *воды Р*. К остатку прибавляют 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, фильтруют и прибавляют к фильтрату 0,3 мл *кислоты серной разведенной Р*. Образуется белый осадок, нерастворимый в *растворе натрия гидроксида разведенном Р*.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 20,0 г испытуемого образца прибавляют 40 мл *воды дистиллированной Р* и 60 мл *кислоты уксусной разведенной Р*. Кипятят в течение 5 мин, фильтруют и доводят охлажденный фильтрат *водой дистиллированной Р* до объема 100 мл.

Кислотность или щелочность. К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*, нагревают на водяной бане в течение 5 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной* или 0,01 М *раствора натрия гидроксида* окраска должна измениться.

Вещества, растворимые в кислоте. Не более 0,3 %. 25 мл раствора S выпаривают досуха на водяной бане и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 15 мг.

Окисляемые серосодержащие вещества. Встряхивают 1,0 г испытуемого образца с 5 мл *воды Р* в течение 30 с и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,1 мл *раствора крахмала Р*, в полученной смеси растворяют 0,1 г *калия йодида Р*, прибавляют 1,0 мл свежеприготовленного раствора 3,6 мг/л *калия йодата Р* и 1 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* и интенсивно встряхивают. Окраска полученного раствора должна быть интенсивнее эталона, приготовленного параллельно без использования *калия йодата*.

Растворимые соли бария. Не более 0,0010 % (10 ppm). К 2,5 мл раствора 0,2 мг/л *бария нитрата Р* в смеси из 96 % *спирта Р* и *воды Р* (30:70, об/об) прибавляют 10 мл *кислоты серной разведенной Р*. Встряхивают и выдерживают в течение 5 мин. К 1 мл полученного раствора прибавляют 10 мл раствора S. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора бария (2 ppm Ba) Р* вместо раствора S. Через 10 мин испытуемый раствор по степени мутности не должен превышать эталон.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 10 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потери при прокаливании. Не более 2,0 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца при температуре (600±50) °С.

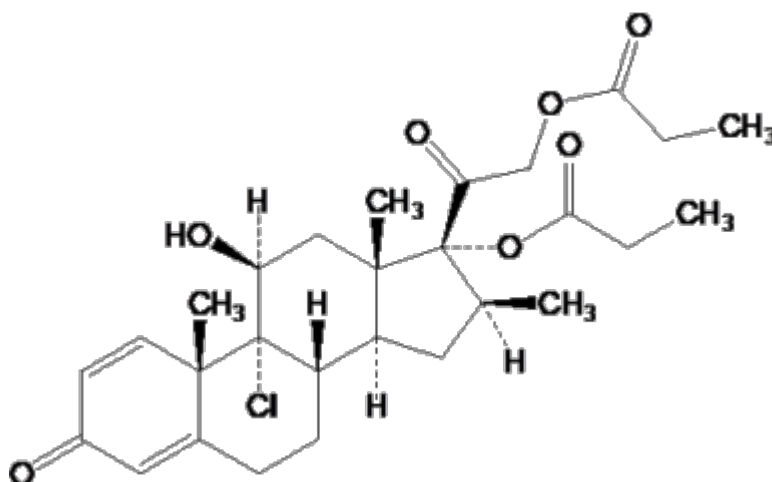
#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

07/2016:0654

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ БЕЗВОДНЫЙ

Beclometasoni dipropionas anhydricus

BECLOMETASONE DIPROPIONATE, ANHYDROUS



$C_{28}H_{37}ClO_7$
[5534-09-8]

М.м. 521,0

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

Содержание: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО беклометазона дипропионата безводного [#]или спектр, представленный на рисунке #0654.-1[#].

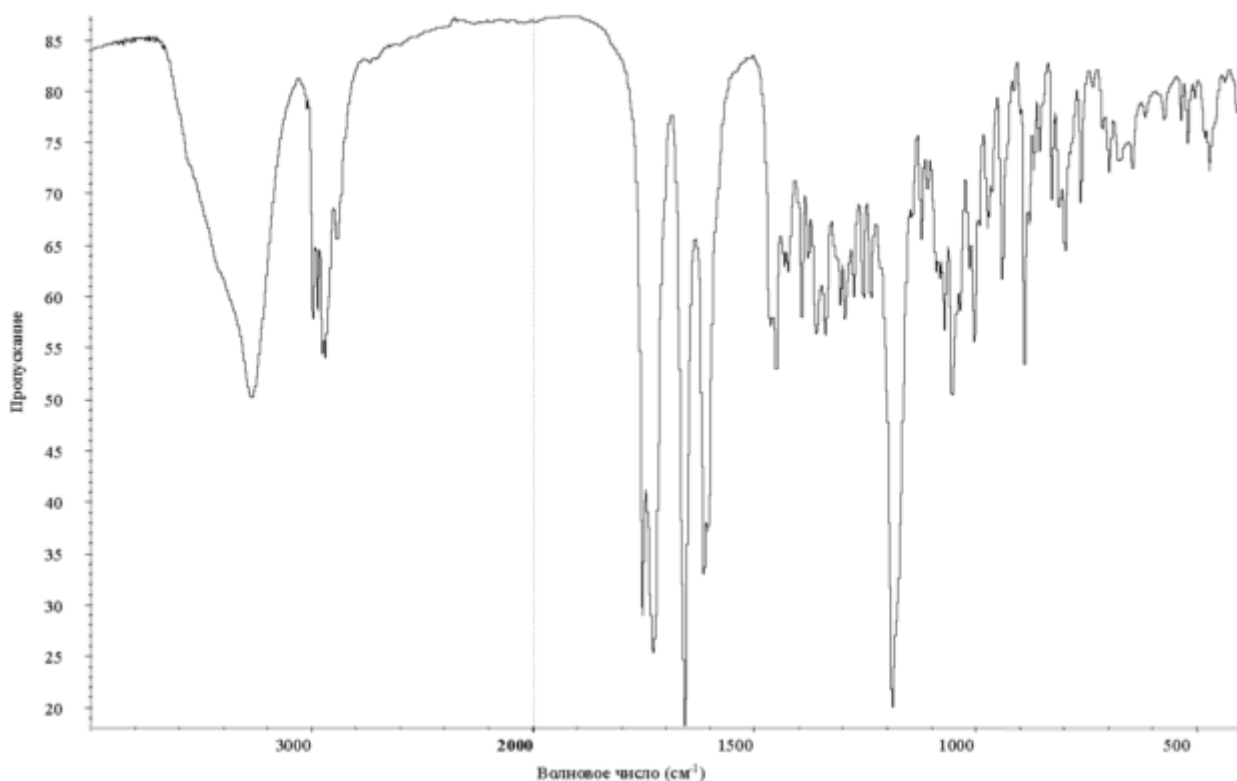


Рисунок #0654.-1. Инфракрасный спектр ФСО беклометазона дипропионата безводного

В. 25 мг испытуемого образца сжигают в колбе с кислородом (2.5.10). Для поглощения продуктов горения используют смесь из 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +108 до +115 (в пересчете на сухое вещество). 0,100 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Подвижная фаза А – подвижная фаза В (45:55, об/об).

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 28 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5,0 мл испытуемого раствора (б) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг ФСО беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь D) растворяют в 3 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 5 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг ФСО беклометазона дипропионата для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С, L и M) растворяют в 3 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 5 мл. 1 мл полученного раствора используют для растворения содержимого контейнера с ФСО беклометазона дипропионата примесей F и N.

Раствор сравнения (д). 50,0 мг ФСО беклометазона дипропионата безводного растворяют в 28 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим дифункционально связанным силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- температура: 50 °С;
- подвижная фаза:
 - подвижная фаза А: раствор 2,72 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенный до рН 2,35 кислотой фосфорной Р;
 - подвижная фаза В: тетрагидрофуран Р – ацетонитрил Р – метанол Р (5:23:25, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–4	40	60
4–12	40 → 45	60 → 55
12–59	45	55

- скорость подвижной фазы: 1,4 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (б) и (с).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, С, F, L, М и N, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО беклометазона дипропионата для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси D, используя хроматограмму раствора сравнения (б) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к беклометазона дипропионату, время удерживания – около 25 мин): примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,6; примесь D – около 1,1; примесь М – около 1,2; примесь L – около 1,3; примесь С – около 1,8; примесь N – около 2,0; примесь F – около 2,2.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 (H_p – высота пика примеси D относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси D и пик беклометазона дипропионата).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси F – 1,3; для примеси М – 2,0):

– примесь L (не более 0,6 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси L, не должна превышать 6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси В, F, М (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям В, F, М, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси А, D, N (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям А, D, N, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь С (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, F, L, М, N, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 3 ч.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

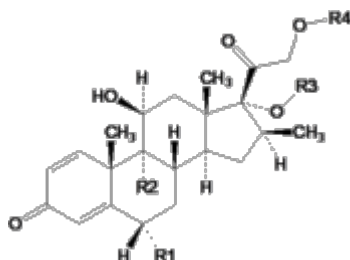
– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d).

Содержание $C_{28}H_{37}ClO_7$ в процентах рассчитывают с учетом содержания беклометазона дипропионата в *ФСО беклометазона дипропионата безводного*.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, F, L, M, N.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): E, H, I, J, O, Q, R, S, U, V.



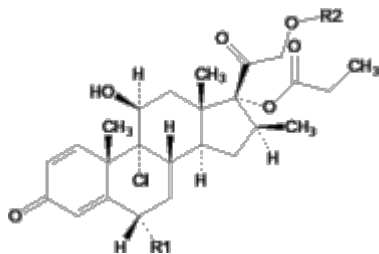
A. $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = Cl$, $R_4 = CO-C_2H_5$: 9-Хлор-11 β ,17-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-илпропаноат (беклометазона 21-пропионат).

B. $R_1 = H$, $R_2 = Cl$, $R_3 = CO-C_2H_5$, $R_4 = CO-CH_3$: 21-(Ацетилокси)-9-хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (беклометазона 21-ацетат 17-пропионат).

C. $R_1 = H$, $R_2 = Cl$, $R_3 = CO-C_2H_5$, $R_4 = CO-CH_2-CH_2-CH_3$: 9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-17-(пропаноилокси)-прегна-1,4-диен-21-илбутаноат (беклометазона 21-бутират 17-пропионат).

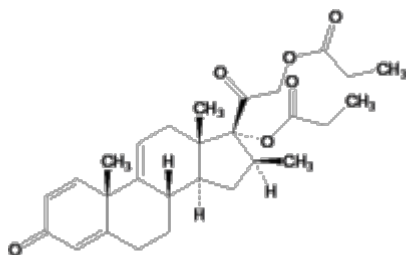
D. $R_1 = H$, $R_2 = Br$, $R_3 = R_4 = CO-C_2H_5$: 9-Бром-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

F. $R_1 = Br$, $R_2 = Cl$, $R_3 = R_4 = CO-C_2H_5$: 6 α -Бром-9-хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

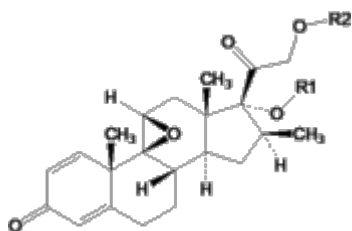


E. R1 = Cl, R2 = CO-C₂H₅: 6 α ,9-Дихлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

H. R1 = R2 = H: 9-Хлор-11 β ,21-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (беклометазона 17-пропионат).



I. 16 β -Метил-3,20-диоксопрегна-1,4,9(11)-триен-17,21-диилдипропаноат.

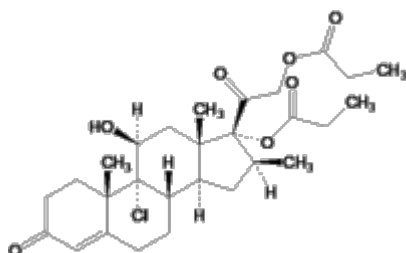


J. R1 = R2 = CO-C₂H₅: 9,11 β -Эпокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

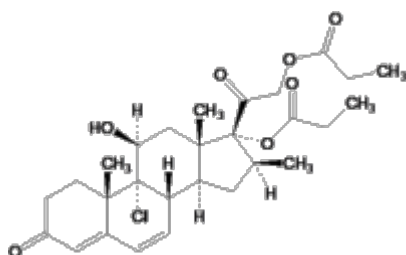
R. R1 = R2 = H: 9,11 β -Эпокси-17,21-дигидрокси-16 β -метил-9 β -прегна-1,4-диен-3,20-дион.

U. R1 = CO-C₂H₅, R2 = H: 9,11 β -Эпокси-21-гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-17-илпропаноат.

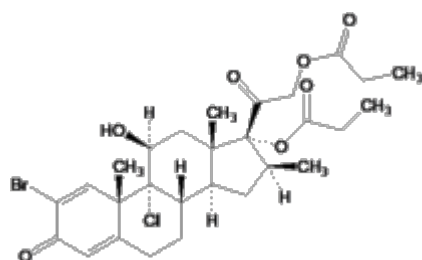
V. R1 = H, R2 = CO-C₂H₅: 9,11 β -Эпокси-17-гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-21-илпропаноат.



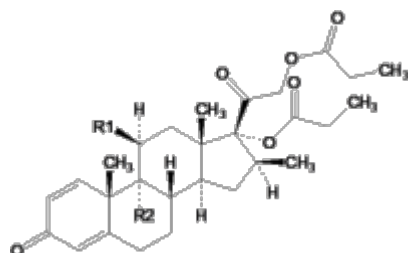
L. 9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17,21-диилдипропаноат.



М. 9-Хлор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17,21-диилдипропаноат.



Н. 2-Бром-9-хлор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.



О. R1 = R2 = Cl: 9,11β-Дихлор-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

Q. R1 = R2 = H: 16β-Метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

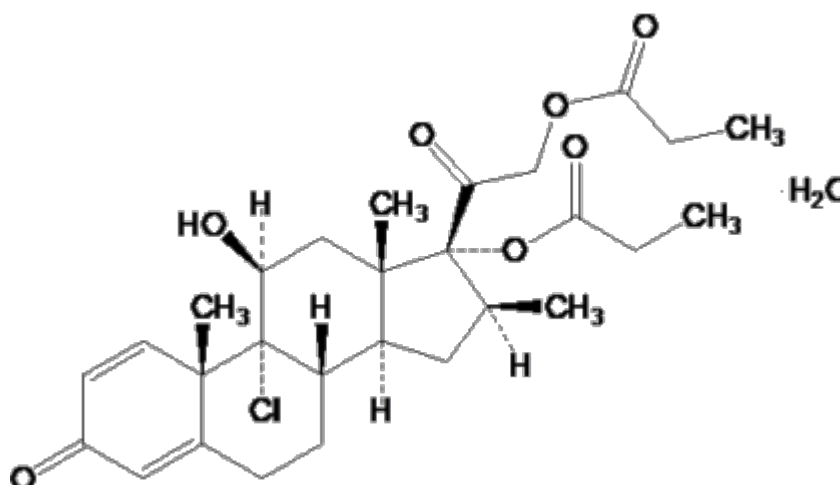
S. R1 = O-CO-C₂H₅, R2 = Cl: 9-Хлор-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-11β,17,21-триилтрипропаноат (беклометазона трипропионат).

07/2016:1709

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ МОНОГИДРАТ

Beclometasoni dipropionas monohydricus

BECLOMETASONE DIPROPIONATE MONOHYDRATE



C₂₈H₃₇ClO₇ · H₂O

М.м. 539,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-Хлор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат моногидрат.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО беклометазона дипропионата моногидрата.

В. 25 мг испытуемого образца сжигают в колбе с кислородом (2.5.10). Для поглощения продуктов горения используют смесь из 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. Испытуемый образец выдерживает испытание «Потеря в массе при высушивании», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +108 до +115 (в пересчете на сухое вещество). 0,100 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Подвижная фаза А – подвижная фаза В (45:55, об/об).

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 28 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5,0 мл испытуемого раствора (б) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг ФСО беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь D) растворяют в 3 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 5 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг ФСО беклометазона дипропионата для идентификации пиков (содержит примеси В, С и L) растворяют в 3 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 5 мл. 1 мл полученного раствора используют для растворения содержимого контейнера с ФСО беклометазона дипропионата примесей F и N.

Раствор сравнения (д). 50,0 мг ФСО беклометазона дипропионата безводного растворяют в 28 мл подвижной фазы В и доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим дифункционально связанным силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

– температура: 50 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 2,72 г/л калия дигидрофосфата Р, доведенный до pH 2,35 кислотой фосфорной Р;

– подвижная фаза В: тетрагидрофуран Р – ацетонитрил Р – метанол Р (5:23:25, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–4	40	60
4–12	40 → 45	60 → 55

12–59	45	55
-------	----	----

- скорость подвижной фазы: 1,4 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (b) и (с).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, С, F и L, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО беклометазона дипропионата для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси D, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО беклометазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы*.

Относительное удерживание (по отношению к беклометазона дипропионату, время удерживания – около 25 мин): примесь В – около 0,6; примесь D – около 1,1; примесь L – около 1,3; примесь С – около 1,8; примесь F – около 2,2.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 (H_p – высота пика примеси D относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси D и пик беклометазона дипропионата).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси F – 1,3):

- примесь В (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примеси С, F, L (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям С, F, L, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С, F и L, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не менее 2,8 % и не более 3,8 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 3 ч.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

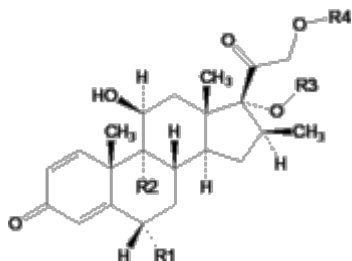
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d).

Содержание $C_{28}H_{37}ClO_7$ в процентах рассчитывают с учетом содержания беклометазона дипропионата в *ФСО беклометазона дипропионата безводного*.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, С, F, L.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, D, E, H, I, J, M, N, O, Q, R, S, U, V.

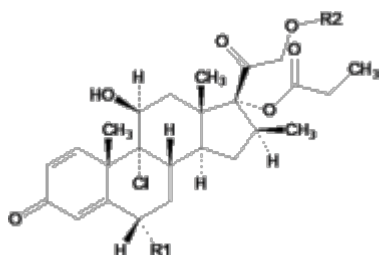


A. $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = Cl$, $R_4 = CO-C_2H_5$: 9-Хлор-11 β ,17-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-илпропаноат (беклометазона 21-пропионат).

D. $R_1 = H$, $R_2 = Br$, $R_3 = R_4 = CO-C_2H_5$: 9-Бром-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

E. $R_1 = R_2 = Cl$, $R_3 = R_4 = CO-C_2H_5$: 6 α ,9-Дихлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

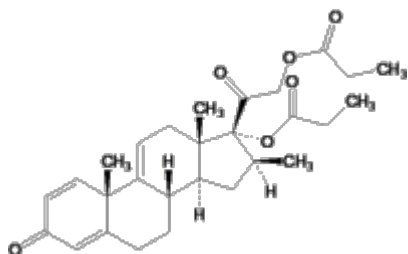
H. $R_1 = R_4 = H$, $R_2 = Cl$, $R_3 = CO-C_2H_5$: 9-Хлор-11 β ,21-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (беклометазона 17-пропионат).



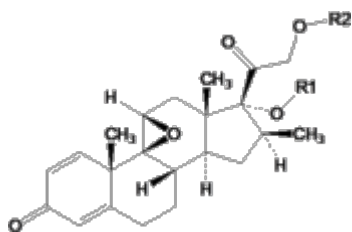
B. $R_1 = H$, $R_2 = CO-CH_3$: 21-(Ацетилокси)-9-хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (беклометазона 21-ацетат 17-пропионат).

C. $R_1 = H$, $R_2 = CO-CH_2-CH_2-CH_3$: 9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-17-(пропаноилокси)-прегна-1,4-диен-21-илбутаноат (беклометазона 21-бутират 17-пропионат).

F. $R_1 = Br$, $R_2 = CO-C_2H_5$: 6 α -Бром-9-хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.



I. 16 β -Метил-3,20-диоксопрегна-1,4,9(11)-триен-17,21-диилдипропаноат.

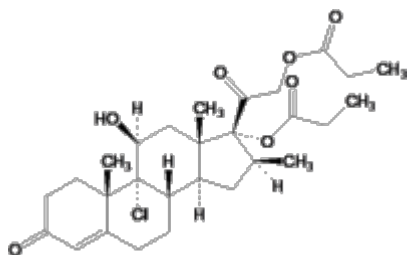


J. $R_1 = R_2 = \text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$: 9,11 β -Эпокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

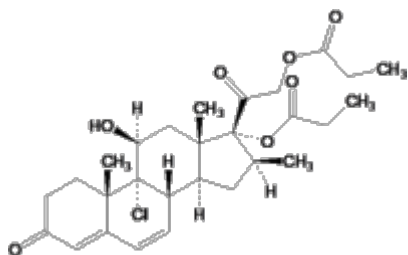
R. $R_1 = R_2 = \text{H}$: 9,11 β -Эпокси-17,21-дигидрокси-16 β -метил-9 β -прегна-1,4-диен-3,20-дион.

U. $R_1 = \text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$: 9,11 β -Эпокси-21-гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-17-илпропаноат.

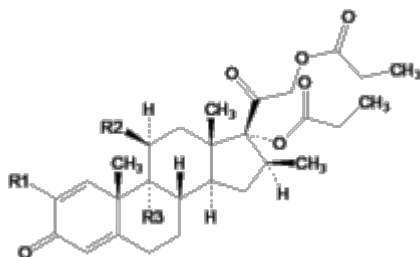
V. $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$: 9,11 β -Эпокси-17-гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксо-9 β -прегна-1,4-диен-21-илпропаноат.



L. 9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегн-4-ен-17,21-диилдипропаноат.



M. 9-Хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-4,6-диен-17,21-диилдипропаноат.



N. $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{Cl}$: 2-Бром-9-хлор-11 β -гидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

O. $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{Cl}$: 9,11 β -Дихлор-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

Q. $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$: 16 β -Метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

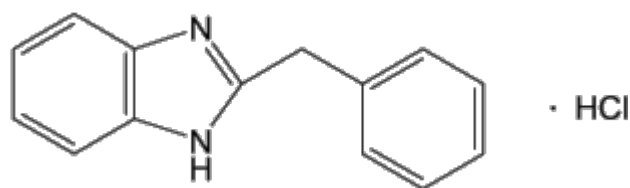
S. $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{O}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = \text{Cl}$: 9-Хлор-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-11 β ,17,21-триилтрипропаноат (беклометазона трипропионат).

07/2016:РБ0017

#БЕНДАЗОЛА ГИДРОХЛОРИД

Bendazoli hydrochloridum

BENDAZOLE HYDROCHLORIDE



C₁₄H₁₂N₂ · HCl
[621-72-7]

М.м. 244,7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Фенилметил)-1*H*-бензимидазола гидрохлорид. Дибазол.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в эфире.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 5 мл полученного раствора прибавляют 30 мл 96 % спирта *P*, 1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят 96 % спиртом *P* до объема 50,0 мл.

Диапазон длин волн: от 225 нм до 300 нм.

Максимумы поглощения: при 244 нм, 275 нм, 281 нм.

Минимумы поглощения: при 230 нм, 259 нм, 279 нм.

В. 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 0,15 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, 0,15 мл 0,05 *M* раствора йода и встряхивают. Образуется красновато-серебристый осадок.

С. 20 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного *P1* и фильтруют. Полученный фильтрат дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P*, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 10 мин и охлаждают.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

рН (2.2.3). От 3,0 до 4,0. Измеряют рН раствора S.

Температура плавления (2.2.14). От 182 °С до 186 °С.

1,2-Фенилендиамин. Не более 0,05 %. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P* при нагревании до температуры 90 °С и подкисляют 0,5 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной. При прибавлении 0,05 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида *P* не должно появляться желтое окрашивание.

Органические примеси (2.2.2, метод II). 0,3 г испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты серной концентрированной *P*. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона или Y(Ж)₆, или B(K)₆, или BY(KЖ)₆.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 0,0010 % (10 ppm). Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,5 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре от 70 °С до 80 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,150 г испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты муравьиной безводной *P*, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида *P*, 0,3 мл раствора кристаллического фиолетового *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной до появления зеленого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 24,47 мг C₁₄H₁₂N₂·HCl.

ХРАНЕНИЕ

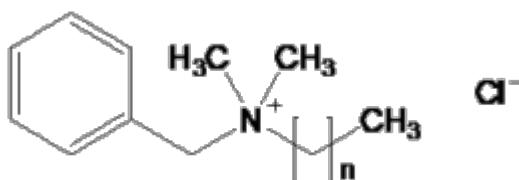
В защищенном от влаги месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

07/2016:0372

БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД

Benzalkonii chloridum

BENZALKONIUM CHLORIDE



[8001-54-5]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь хлоридов алкилбензилдиметиламмония, алкильная группа которых имеет преимущественно цепочки C₁₂, C₁₄ и C₁₆.

Содержание: не менее 95,0 % и не более 104,0 % хлоридов алкилбензилдиметиламмония (в пересчете на безводное вещество), рассчитанных с использованием средней относительной молекулярной массы, определенной как указано в разделе «Испытания».

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок или желатинообразные желтовато-белые фрагменты. Гигроскопичен. При нагревании образуется прозрачная расплавленная масса.

Очень легко растворим в воде и в 96 % спирте. Водный раствор при встряхивании образует обильную пену.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 80 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Диапазон длин волн: от 220 нм до 350 нм.

Максимумы поглощения: при 257 нм, при 263 нм и при 269 нм.

Плечо: при длине волны около 250 нм.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Средняя относительная молекулярная масса и отношение алкильных компонентов».

Результаты: основные пики на хроматограмме испытуемого раствора по временам удерживания соответствуют основным пикам на хроматограмме раствора сравнения.

С. К 2 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,1 мл кислоты уксусной ледяной *P* и по каплям 1 мл раствора натрия тетрафенилбората *P*. Образуется белый осадок. Полученную смесь фильтруют, осадок растворяют в смеси из 1 мл ацетона *P* и 5 мл 96 % спирта *P* при нагревании до температуры не выше 70 °С. В горячий раствор по каплям прибавляют воду *P* до появления легкой опалесценции. Раствор слегка подогревают до получения прозрачного раствора и охлаждают. Образуется белый кристаллический осадок. Раствор фильтруют, осадок трижды промывают водой *P* порциями по 10 мл и высушивают в вакууме над фосфора (*V*) оксидом *P* или силикагелем безводным *P* при температуре не выше 50 °С. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов от 127 °С до 133 °С.

Д. К 5 мл раствора гидроксида натрия разведенного *P* прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего *P1*, 5 мл метиленхлорида *P* и встряхивают. Слой метиленхлорида – бесцветный. Прибавляют 0,1 мл раствора *S* и встряхивают. Слой метиленхлорида окрашивается в синий цвет.

Е. К 2 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной *P*. Образуется белый осадок, который растворяют в 5 мл 96 % спирта *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

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

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₆.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора *S* прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового пурпурного *P*. При прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

Средняя относительная молекулярная масса и отношение алкильных компонентов. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,400 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. Содержимое контейнера ФСО бензалкония хлорида для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 5,0 мл воды *P*.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем нитрильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смесь из 45 объемов ацетонитрила *P* и 55 объемов раствора 13,6 г/л натрия ацетата *P*, предварительно доведенного до pH 5,0 кислотой уксусной ледяной *P*;

– скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация гомологов: идентифицируют пики гомологов C_{12} , C_{14} и C_{16} , используя хроматограмму раствора сравнения и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бензалкония хлорида для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к гомологу C_{12} , время удерживания – около 6 мин): гомолог C_{14} – около 1,3; гомолог C_{16} – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– разрешение: не менее 1,5 между пиками гомологов C_{12} и C_{14} .

Рассчитывают среднюю относительную молекулярную массу испытуемого образца, суммируя произведения для каждого из гомологов, полученные по формуле:

$$W\left(\frac{A}{B}\right),$$

где:

A – площадь пика, соответствующего данному гомологу, на хроматограмме испытуемого раствора;

B – сумма площадей пиков, соответствующих всем гомологам, на хроматограмме испытуемого раствора;

W – относительная молекулярная масса данного гомолога: 340, 368 и 396 для C_{12} , C_{14} и C_{16} соответственно.

Рассчитывают содержание каждого гомолога в процентах по формуле:

$$100\left(\frac{C}{D}\right),$$

где:

C – произведение относительной молекулярной массы данного гомолога на площадь соответствующего пика на хроматограмме испытуемого раствора;

D – сумма значений *C* для всех гомологов, количественно определенных.

Предельное содержание:

– гомолог C_{12} : не менее 40 %;

– гомолог C_{14} : не менее 20 %;

– сумма гомологов C_{12} и C_{14} : не менее 70 %.

Примеси А, В и С. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 0,50 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P1* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг *ФСО бензилового спирта* (примесь А) растворяют в метаноле *P1* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 75,0 мг *ФСО бензальдегида* (примесь В) растворяют в метаноле *P1* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P1* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят метанолом *P1* до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 1,09 г *натрия гексансульфоната Р* и 6,9 г *натрия дигидрофосфата моногидрата Р* растворяют в *воде Р*, доводят до рН 3,5 *кислотой фосфорной Р* и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем;

– подвижная фаза В: *метанол Р1*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–10	80	20
10–14	80 → 50	20 → 50
14–35	50	50
35–36	50 → 20	50 → 80
36–55	20	80

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 210 нм для примесей А и С и 257 нм для примеси В;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к примеси А, время удерживания – около 10 мин): примесь В – около 1,3; примесь С – около 2,4.

Пригодность хроматографической системы: при длине волны 210 нм:

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *фактор асимметрии*: не менее 0,6 для пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (а).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С – 1,3):

– *примесь А* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь В* (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь С* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Амины и соли аминов. 5,0 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 20 мл смеси из 3 объемов 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 97 объемов метанола *Р* и прибавляют 100 мл 2-пропанола *Р*. Через раствор медленно пропускают поток азота *Р*. Титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида, прибавляя его вплоть до 12,0 мл, и регистрируют кривую потенциометрического титрования (2.2.20). Если на кривой титрования определяются две точки перегиба, то объем титранта, который был добавлен между этими точками, должен быть не более 5,0 мл. Если на кривой титрования

нет ни одной точки перегиба, то испытуемый образец не выдерживает требования данного испытания. Если на кривой титрования определяется одна точка перегиба, испытание повторяют, предварительно добавив перед титрованием 3,0 мл раствора 25,0 г/л диметилдециламина *P* в 2-пропанол *P*. Если на кривой титрования после прибавления 12,0 мл титранта определяется только одна точка перегиба, то испытуемый образец не соответствует требованиям данного испытания.

Вода (2.5.12). Не более 10 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,00 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 25 мл метиленхлорида *P*, 10 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л калия йодида *P*. Полученную смесь энергично встряхивают и дают отстояться до полного разделения слоев. Слой метиленхлорида удаляют. Водный слой трижды встряхивают с метиленхлоридом *P* порциями по 10 мл; слой метиленхлорида удаляют. К водному слою прибавляют 40 мл кислоты хлористоводородной *P*, охлаждают и титруют 0,05 *M* раствором калия йодата до почти полного исчезновения темно-коричневого окрашивания. Прибавляют 5 мл метиленхлорида *P* и продолжают титрование, энергично встряхивая, до прекращения изменения окраски слоя метиленхлорида.

Проводят контрольный опыт с использованием смеси из 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л калия йодида *P*, 20 мл воды *P* и 40 мл кислоты хлористоводородной *P*.

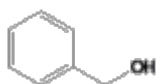
1 мл 0,05 *M* раствора калия йодата соответствует $\frac{x}{10}$ мг бензалкония хлорида, где x – средняя относительная молекулярная масса испытуемого образца.

ХРАНЕНИЕ

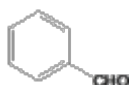
В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

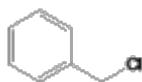
Специфицированные примеси: *A*, *B*, *C*.



A. Бензиловый спирт.



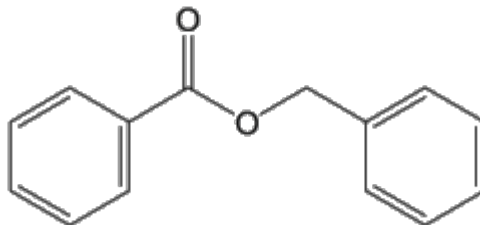
B. Бензальдегид.



БЕНЗИЛБЕНЗОАТ

Benzylis benzoas

BENZYL BENZOATE



C₁₄H₁₂O₂
[120-51-4]

М.м. 212,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенилметилбензоат.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветные или почти бесцветные кристаллы или бесцветная или почти бесцветная маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, с метиленхлоридом и с жирными и эфирными маслами.

Температура кипения: около 320 °С.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр бензилбензоата по Европейской Фармакопее.

В. К 2 г испытуемого образца прибавляют 25 мл раствора калия гидроксида спиртового Р и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Выпаривают этанол на водяной бане, прибавляют 50 мл воды Р и перегоняют, собирая около 25 мл дистиллята, который используют для идентификации С. Оставшуюся в перегонной колбе жидкость подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной Р. Образуется осадок белого цвета, который промывают водой Р и высушивают в вакууме. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 121 °С до 124 °С.

С. К дистилляту, полученному в идентификации В, прибавляют 2,5 г калия перманганата Р, 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р, кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной Р. Образуется белый осадок, который промывают водой Р и высушивают в вакууме. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка: от 121 °С до 124 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. 2,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P*, доводят до объема 10 мл этим же растворителем и прибавляют *раствор фенолфталеина P* в качестве индикатора. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться на розовую.

Относительная плотность (2.2.5). От 1,118 до 1,122.

Показатель преломления (2.2.6). От 1,568 до 1,570.

Температура затвердевания (2.2.18). Не менее 17,0 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 2,000 г испытуемого образца прибавляют 50,0 мл 0,5 *M* раствора калия гидроксида спиртового и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий раствор титруют 0,5 *M* раствором кислоты хлористоводородной, используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина *P*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 *M* раствора калия гидроксида спиртового соответствует 106,1 мг C₁₄H₁₂O₂.

ХРАНЕНИЕ

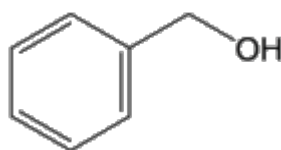
В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

07/2016:0256

БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ

Alcohol benzylicus

BENZYL ALCOHOL



C₇H₈O
[100-51-6]

М.м. 108,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Фенилметанол.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 100,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, с жирными и эфирными маслами.

Относительная плотность: от 1,043 до 1,049.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО спирта бензилового [#]или спектр, представленный на рисунке #0256.-

1[#].

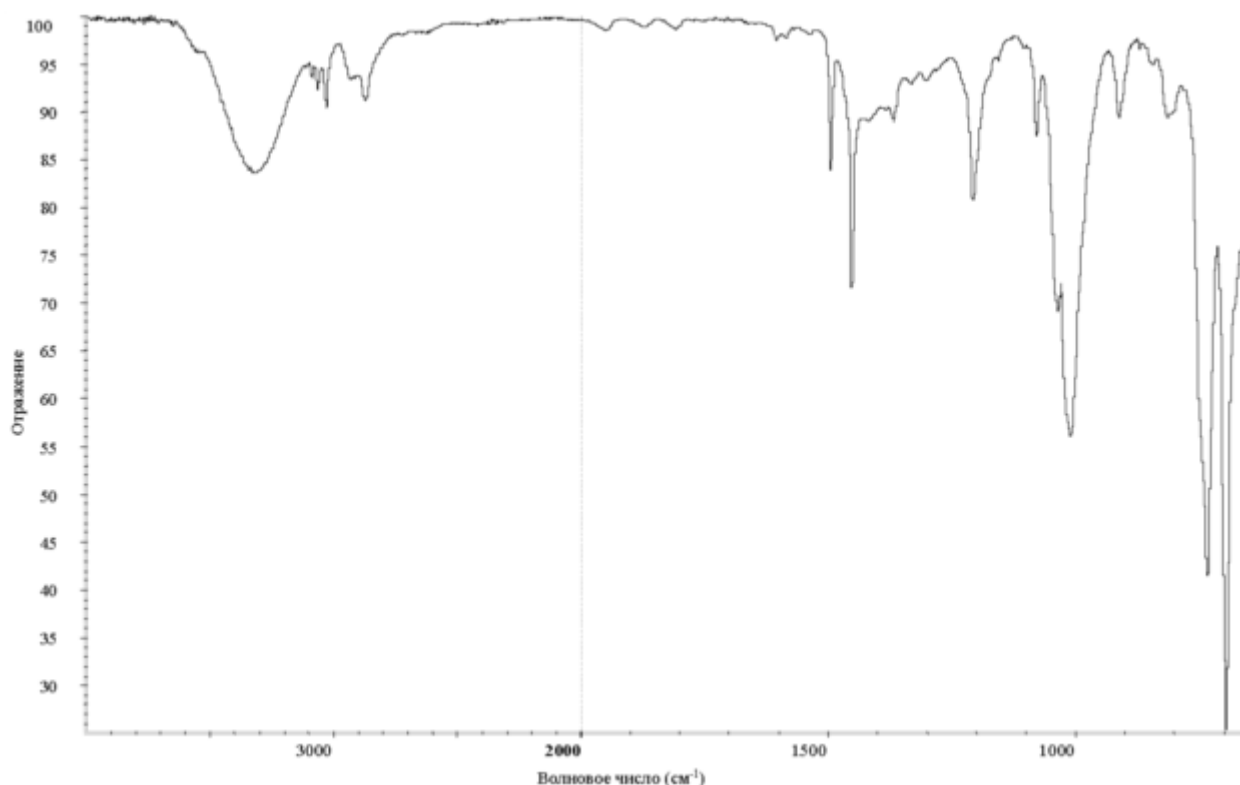


Рисунок #0256.-1. Инфракрасный спектр ФСО спирта бензилового

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,0 мл испытуемого образца встряхивают с 60 мл воды *P*. Испытуемый образец полностью растворяется.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл 96 % спирта *P* и 1 мл раствора фенолфталеина *P*. При прибавлении не более 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

Показатель преломления (2.2.6). От 1,538 до 1,541.

Перекисное (пероксидное) число (2.5.5). Не более 5.

Сопутствующие примеси. Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. Испытуемый образец.

Стандартный раствор (а). 0,100 г этилбензола *P* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 20,0 мл.

Стандартный раствор (b). 2,000 г дициклогексила *P* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (а). 0,750 г бензальдегида *P* и 0,500 г циклогексилметанола *P* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к смеси из 2,0 мл стандартного раствора (а) и 3,0 мл стандартного раствора (б) и доводят испытуемым раствором до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (б). 0,250 г бензальдегида *P* и 0,500 г циклогексилметанола *P* растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора прибавляют к смеси из 2,0 мл стандартного раствора (а) и 2,0 мл стандартного раствора (б) и доводят испытуемым раствором до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем макрозола 20 000 *P* (толщина слоя 0,5 мкм);

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– линейная скорость: 25 см/с;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0–34	50 → 220
	34–69	220
Блок ввода проб		200
Детектор		310

– детектор: пламенно-ионизационный.

Бензиловый спирт, не предназначенный для парентерального применения.

Объем вводимой пробы: по 0,1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Относительное удерживание (по отношению к спирту бензиловому, время удерживания – около 26 мин): этилбензол – около 0,28; дициклогексил – около 0,59; примесь А – около 0,68; примесь В – около 0,71.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси А и примеси В.

Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания этилбензола или дициклогексила, площадь такого пика вычитают из площади пика с таким же временем удерживания на хроматограмме раствора сравнения (а) или (б) (корректируют площади пиков этилбензола дициклогексила). Такие пики на хроматограмме испытуемого раствора должны быть учтены при определении суммы других примесей.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– примесь В (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– сумма других примесей с относительным временем удерживания меньшим, чем время удерживания пика бензилового спирта (не более 0,04 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков с относительным временем удерживания меньшим, чем время удерживания пика бензилового спирта, кроме пиков примесей А и В, не должна превышать 4-кратную площадь пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (а), при необходимости скорректированную как указано выше;

– сумма примесей с относительным временем удерживания большим, чем время удерживания пика бензилового спирта (не более 0,3 %): сумма площадей пиков с относительным временем удерживания большим, чем время удерживания пика

бензилового спирта, не должна превышать площадь пика дициклогексила на хроматограмме раствора сравнения (а), при необходимости скорректированную как указано выше;

– *неучитываемый предел* (0,0001 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,01 площади пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (а), при необходимости скорректированной как указано выше.

Бензиловый спирт, предназначенный для парентерального применения.

Объем вводимой пробы: по 0,1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к спирту бензиловому, время удерживания – около 26 мин): этилбензол – около 0,28; дициклогексил – около 0,59; примесь А – около 0,68; примесь В – около 0,71.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *разрешение:* не менее 3,0 между пиками примеси А и примеси В.

Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания этилбензола или дициклогексила, площадь такого пика вычитают из площади пика с таким же временем удерживания на хроматограмме раствора сравнения (а) или (b) (корректируют площади пиков этилбензола дициклогексила). Такие пики на хроматограмме испытуемого раствора должны быть учтены при определении суммы других примесей.

Предельное содержание примесей:

– *примесь А* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– *примесь В* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать разницу площадей соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (b) и на хроматограмме испытуемого раствора;

– *сумма других примесей с относительным временем удерживания меньшим, чем время удерживания пика бензилового спирта* (не более 0,02 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков с относительным временем удерживания меньшим, чем время удерживания пика бензилового спирта, кроме пиков примесей А и В, не должна превышать 2-кратную площадь пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (b), при необходимости скорректированную как указано выше;

– *сумма примесей с относительным временем удерживания большим, чем время удерживания пика бензилового спирта* (не более 0,2 %): сумма площадей пиков с относительным временем удерживания большим, чем время удерживания пика бензилового спирта, не должна превышать площадь пика дициклогексила на хроматограмме раствора сравнения (b), при необходимости скорректированную как указано выше;

– *неучитываемый предел* (0,0001 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,01 площади пика этилбензола на хроматограмме раствора сравнения (b), при необходимости скорректированной как указано выше.

Остаток после выпаривания. Не более 0,05 %. Если испытуемый образец выдерживает испытание «Перекисное (пероксидное) число», 10,0 г испытуемого образца выпаривают досуха в предварительно взвешенном кварцевом, фарфоровом или платиновом тигле на горячей плитке при температуре не выше 200 °С, не допуская кипения. Сушат на плитке в течение 1 ч и охлаждают в эксикаторе. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,900 г (*m*, г) испытуемого образца прибавляют 15,0 мл свежеприготовленной смеси *ангидрид уксусный Р – пиридин безводный Р* (1:7, об/об) и кипятят с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают и прибавляют 25 мл *воды Р*. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида (*n*₁, мл), используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора фенолфталеина *Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт (*n*₂, мл).

Рассчитывают содержание C₇H₈O в процентах по формуле:

$$\frac{10,81 \cdot (n_2 - n_1)}{m}$$

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере, в атмосфере азота, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

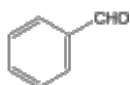
МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

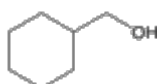
– субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.



А. Бензальдегид.



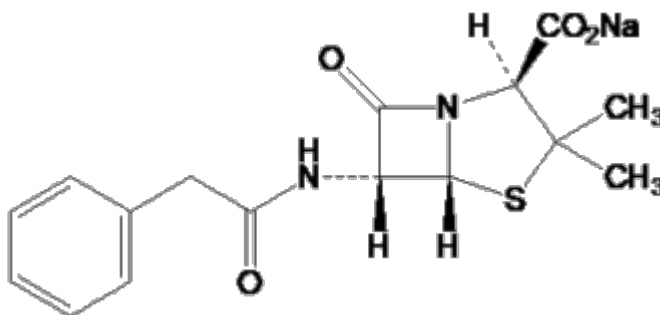
В. Циклогексилметанол.

07/2016:0114

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН НАТРИЯ

Benzylpenicillinum natricum

BENZYL PENICILLIN SODIUM



C₁₆H₁₇N₂NaO₄S
[69-57-8]

М.м. 356,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат.

Получают с использованием штаммов *Penicillium notatum* или родственных организмов или любым другим способом.

Содержание: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в жирных маслах и в вазелиновом масле.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая подлинность (идентификация): А, D.

Вторая подлинность (идентификация): В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бензилпенициллина натрия[#] или спектр, представленный на рисунке #0114.-1[#].

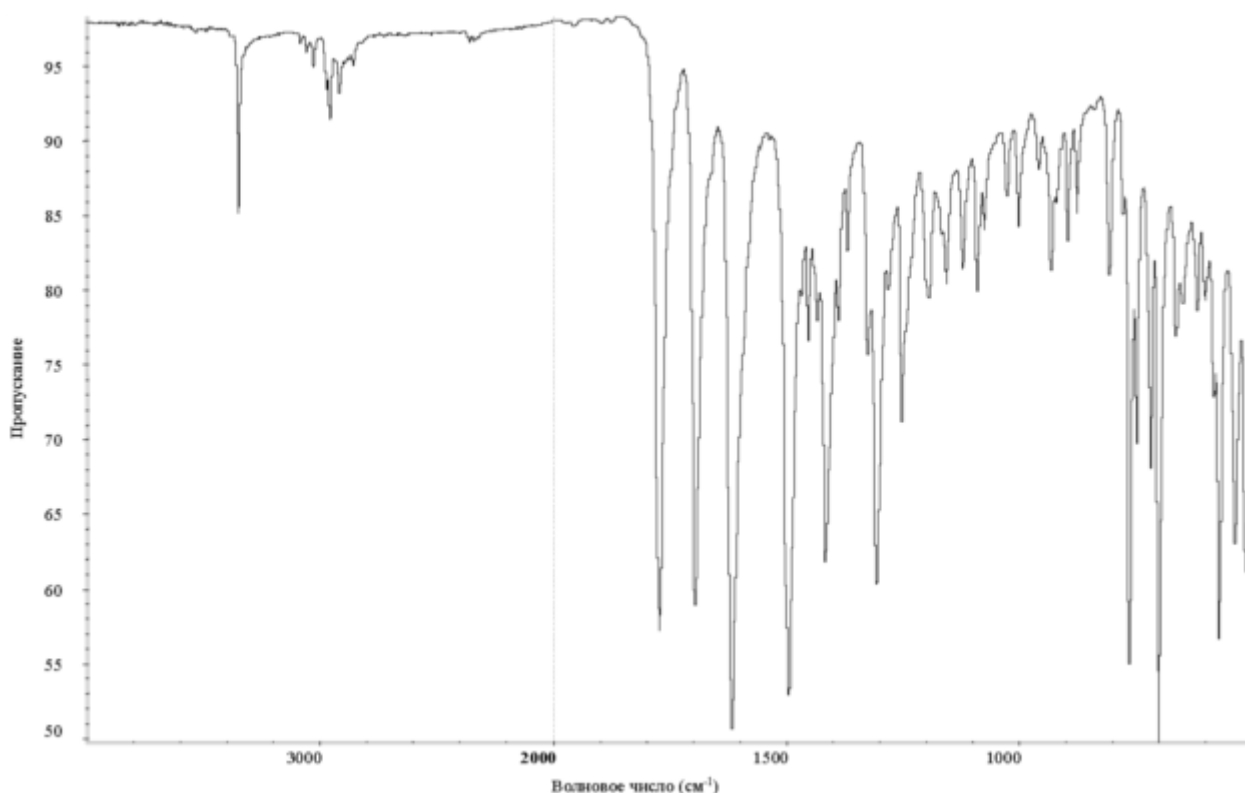


Рисунок #0114.-1. Инфракрасный спектр ФСО бензилпенициллина натрия

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО бензилпенициллина натрия растворяют в 5 мл воды Р.

Раствор сравнения (b). 25 мг ФСО бензилпенициллина натрия и 25 мг ФСО феноксиметилпенициллина калия растворяют в 5 мл воды Р.

Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силинизированного Р.

Подвижная фаза: смешивают 30 объемов *ацетона Р* с 70 объемами раствора 154 г/л *аммония ацетата Р*, предварительно доведенного до рН 5,0 *кислотой уксусной ледяной Р*.

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку выдерживают в парах йода до появления пятен и просматривают при дневном свете.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

С. 2 мг испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 150 мм и диаметром около 15 мм, увлажняют 0,05 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *раствора формальдегида в серной кислоте Р* и перемешивают. Раствор практически бесцветный. Пробирку выдерживают на водяной бане в течение 1 мин. Появляется красновато-коричневое окрашивание.

Д. Испытуемый образец дает реакцию (a) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

рН (2.2.3). От 5,5 до 7,5. 2,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +285 до +310 (в пересчете на сухое вещество). 0,500 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Оптическая плотность (2.2.25). 90,0 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Измеряют оптическую плотность раствора при 325 нм, 280 нм и в максимуме поглощения при 264 нм; при необходимости раствор разводят для измерения оптической плотности при 264 нм. Оптическая плотность при 325 нм и 280 нм не должна превышать 0,10; оптическая плотность в максимуме при 264 нм – от 0,80 до 0,88 в пересчете на неразведенный раствор (1,80 г/л). Определяют разрешающую способность спектрофотометра (2.2.25): отношение оптических плотностей должно быть не менее 1,7.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). *Растворы готовят непосредственно перед использованием.*

Испытуемый раствор (a). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 80,0 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 50,0 мг *ФСО бензилпенициллина натрия* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 10 мг *ФСО бензилпенициллина натрия* и 10 мг *фенилуксусной кислоты Р* (примесь В) растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (c). 4,0 мл раствора сравнения (a) доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза:*

– подвижная фаза А: смешивают 10 объемов раствора 68 г/л калия дигирофосфата *P*, доведенного до pH 3,5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разведенной *P*, 30 объемов метанола *P* и 60 объемов воды *P*;

– подвижная фаза В: смешивают 10 объемов раствора 68 г/л калия дигирофосфата *P*, доведенного до pH 3,5 раствором 500 г/л кислоты фосфорной разведенной *P*, 40 объемов воды *P* и 50 объемов метанола *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0 – t_R	70	30
$t_R - (t_R + 20)$	70 → 0	30 → 100
$(t_R + 20) - (t_R + 35)$	0	100
$(t_R + 35) - (t_R + 50)$	70	30

t_R – время удерживания бензилпенициллина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Если для достижения необходимого разрешения изменялось соотношение подвижных фаз А и В, то подвижную фазу полученного состава используют в начальном времени градиента и для количественного определения.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;
– объем вводимой пробы: по 20 мкл растворов сравнения (b) и (с) хроматографируют изократически, используя соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента; 20 мкл испытуемого раствора (b) хроматографируют согласно программе градиента; 20 мкл воды *P* хроматографируют согласно программе градиента в качестве контрольного опыта.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 6,0 между пиками примеси В и бензилпенициллина; при необходимости изменяют соотношение подвижных фаз А и В.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

2-Этилгексановая кислота (2.4.28). Не более 0,5 % (м/м).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14, метод E). Менее 0,16 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Пирогенность (2.6.8). Испытание «Пирогенность» проводят в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины». Испытуемый образец должен быть апиrogenным. Тест-доза – 20 000 ЕД в 1 мл воды для инъекций *P* на 1,0 кг массы тела кролика, внутривенно.

#Стерильность (2.6.1). Если указано, что испытуемый образец должен быть стерильным. Бензилпенициллин натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. При посеве на питательные среды используют метод мембранной фильтрации.

#Аномальная токсичность (2.6.9). Испытуемый образец должен быть нетоксичным. Тест-доза – 5000 ЕД на мышь в 0,5 мл воды для инъекций *P*, внутривенно. Срок наблюдения – 24 ч.

#Антимикробная активность (2.7.2, метод A). Не менее 1600 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество, где применимо.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: соотношение подвижных фаз А и В начального времени градиента в соответствии с параметрами пригодности хроматографической системы;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

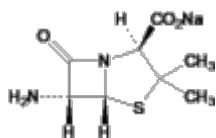
Содержание $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ в процентах рассчитывают с учетом содержания бензилпенициллина натрия в *ФСО бензилпенициллина натрия*.

ХРАНЕНИЕ

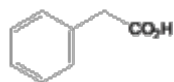
В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция – в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

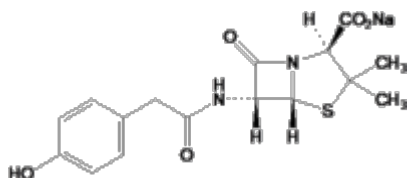
ПРИМЕСИ



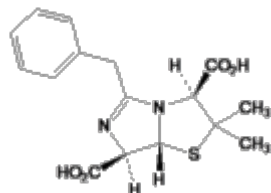
А. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (6-аминопенициллановая кислота).



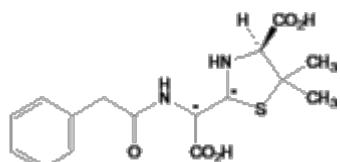
В. Фенилуксусная кислота.



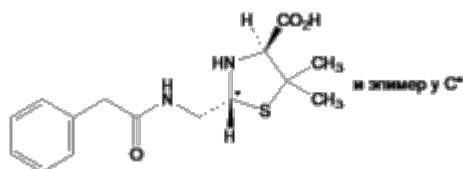
С. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[4-Гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабicyclo[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.



Д. (3*S*,7*R*,7*aR*)-5-Бензил-2,2-диметил-2,3,7,7а-тетрагидроимидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота (пениллинаовая кислота бензилпенициллина).



Е. (4S)-2-[Карбокси[(фенилацетил)амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пенициллоиновые кислоты бензилпенициллина).



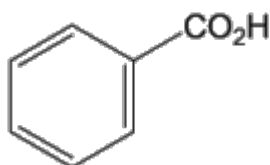
Е. (2RS,4S)-2-[[[(Фенилацетил)амино]метил]-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (пениллоиновые кислоты бензилпенициллина).

07/2016:0066

БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА

Acidum benzoicum

BENZOIC ACID



C₇H₆O₂
[65-85-0]

М.м. 122,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бензолкарбоновая кислота.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96 % спирте и в жирных маслах.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ).

А. Температура плавления (2.2.14): от 121 °С до 124 °С.

В. Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на бензоаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Обугливающиеся вещества. 0,5 г испытуемого образца растворяют при встряхивании в 5 мл кислоты серной Р. Через 5 мин окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₅ (2.2.2, метод I).

Окисляемые вещества. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кипящей воды *P*, охлаждают, встряхивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной *P* и 0,2 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата. Розовая окраска раствора должна сохраняться в течение не менее 5 мин.

Галогенопроизводные и галогениды. Не более 0,0300 % (300 ppm).

Вся используемая стеклянная посуда не должна содержать хлориды. Для этой цели рекомендуется выдерживать стеклянную посуду в течение ночи в растворе 500 г/л кислоты азотной *P*, промывать водой *P* и хранить полностью погруженной в воду *P*. Рекомендуется использовать отдельную стеклянную посуду исключительно для данного испытания.

Раствор (а). 6,7 г испытуемого образца растворяют в смеси из 40 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида и 50 мл 96 % спирта *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 7,5 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P* и 0,125 г никель-алюминиевого сплава *P* и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл и промывают тремя порциями по 2 мл 96 % спирта *P*. Фильтрат и промывные воды доводят водой *P* до объема 25,0 мл. Полученный раствор используют для приготовления раствора А.

Раствор (б). Готовят аналогично раствору (а), но без испытуемого образца. Полученный раствор используют для приготовления раствора В.

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл помещают по отдельности 10 мл раствора (а), 10 мл раствора (б), 10 мл эталонного раствора хлорида (8 ppm Cl) *P* (используют для приготовления раствора С) и 10 мл воды *P*. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора железа (III) аммония сульфата *P*5, перемешивают, прибавляют по каплям при взбалтывании по 2 мл кислоты азотной *P* и по 5 мл раствора ртути (II) тиоцианата *P* и встряхивают. Доводят содержимое каждой мерной колбы водой *P* до объема 25,0 мл. Полученные растворы выдерживают в водяной бане при температуре 20 °С в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) раствора А, используя раствор В в качестве компенсационного раствора, и оптическую плотность раствора С, используя раствор, полученный из 10 мл воды *P*, в качестве компенсационного раствора. Оптическая плотность раствора А не должна превышать оптическую плотность раствора С.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 0,0010 % (10 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием смеси из 5 мл эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) *P* и 5 мл 96 % спирта *P*.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до изменения окраски раствора от желтой до фиолетово-красной, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолового красного *P*.

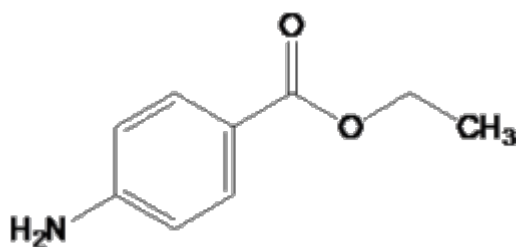
1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг C₇H₆O₂.

07/2016:0011

БЕНЗОКАИН

Benzocainum

BENZOCAINE



$C_9H_{11}NO_2$
[94-09-7]

М.м. 165,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этил-4-аминобензоат.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 89 °С до 92 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бензокаина[#] или спектр, представленный на рисунке #0011.-1[#].

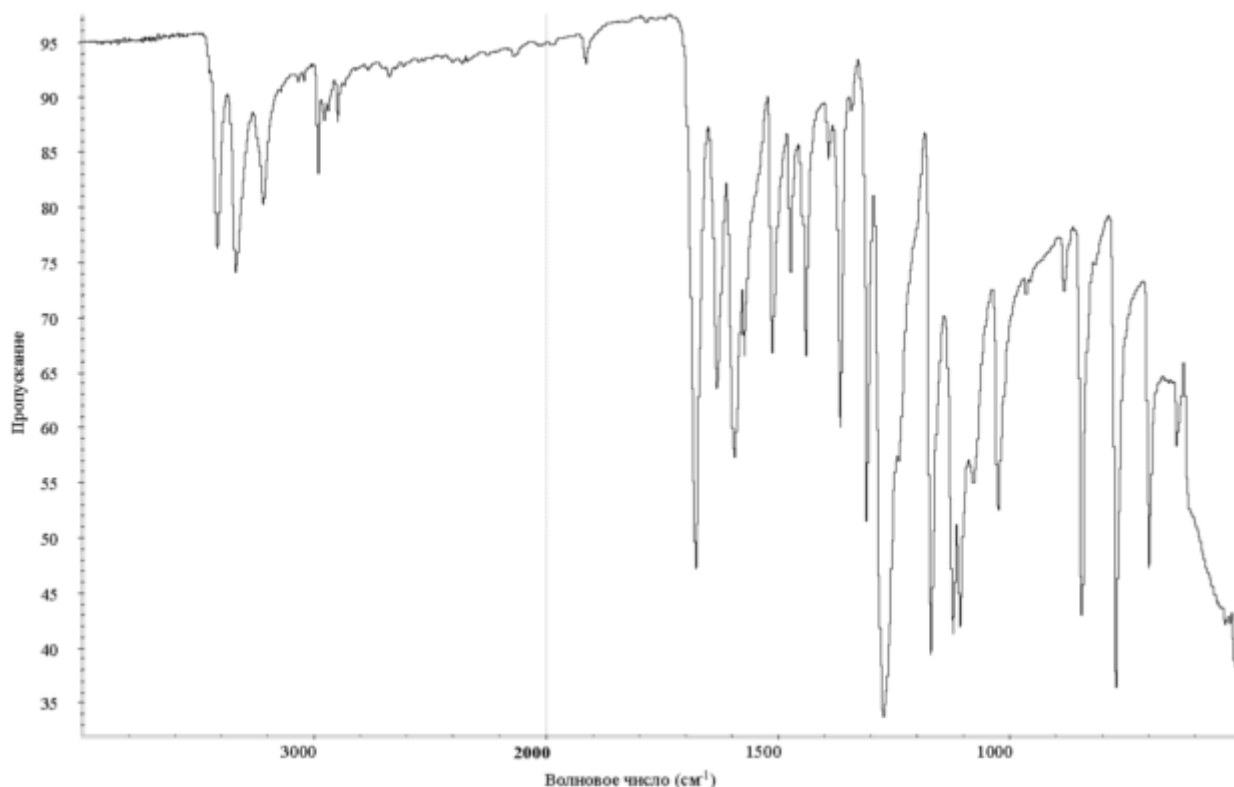


Рисунок #0011.-1. Инфракрасный спектр ФСО бензокаина

С. 50 мг испытуемого образца помещают в пробирку и прибавляют 0,2 мл раствора 500 г/л *хрома (VI) оксида Р*. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленной смесью из равных объемов раствора 50 г/л *натрия нитропруссиды Р* и раствора 200 г/л *пиперазина гидрата Р*, и осторожно кипятят в течение не менее 30 с. На фильтровальной бумаге появляется синее окрашивание.

Д. 50 мг испытуемого образца растворяют в 96 % *спирте Р* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 2 мл полученного раствора дают реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % *спирте Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность или щелочность. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % *спирта Р*, предварительно нейтрализованного (с использованием 0,05 мл *раствора фенолфталеина Р*), и прибавляют 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,5 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,00 г испытуемого образца сушат в вакууме.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в смеси из 25 мл *кислоты хлористоводородной Р* и 50 мл *воды Р* и проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу (2.5.8).

1 мл 0,1 М *раствора натрия нитрита* соответствует 16,52 мг $C_9H_{11}NO_2$.

ХРАНЕНИЕ

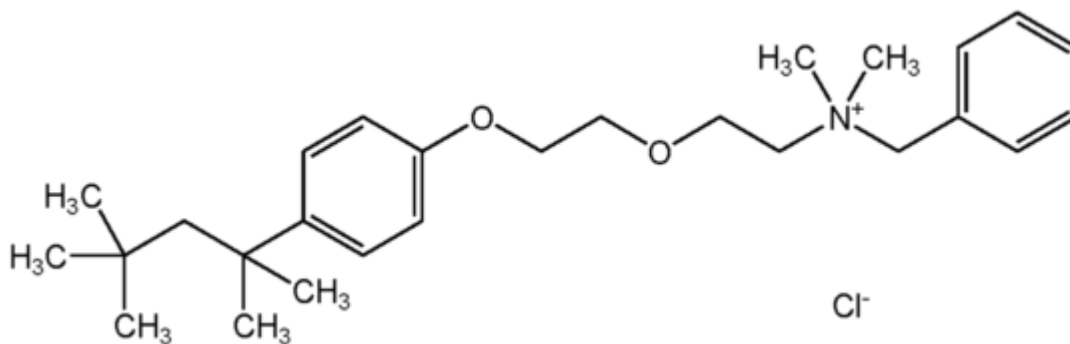
В защищенном от света месте.

07/2016:0974

БЕНЗЭТОНИЯ ХЛОРИД

Benzethonii chloridum

BENZETHONIUM CHLORIDE



C₂₇H₄₂ClNO₂
[121-54-0]

М.м. 448,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-Бензил-*N,N*-диметил-2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]этокси]этанаминия хлорид.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 103,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок.

Очень легко растворим в воде и в 96 % спирте, легко растворим в метиленхлориде.

Водный раствор при встряхивании дает обильное пенообразование.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Температура плавления (2.2.14). От 158 °С до 164 °С, определяют после высушивания при температуре 105 °С в течение 4 ч.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 25 мг ФСО бензэтония хлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *F₂₅₄* *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – вода *P* – метанол *P* (5:5:100, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 20 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 12 см от линии старта.

Высушивание: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

С. К 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P* прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего *P1*, 5 мл метиленхлорида *P* и встряхивают. Нижний слой должен быть бесцветным. Прибавляют 0,1 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», и встряхивают. В нижнем слое появляется синее окрашивание.

Д. К 2 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной *P*. Образуется белый осадок, который растворяется при прибавлении 5 мл 96 % спирта *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₆.

Кислотность или щелочность. К 25 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен быть бесцветным. Прибавляют 0,3 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида. Должно появиться розовое окрашивание. Прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного *P* и 0,5 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной. Должно появиться оранжево-красное окрашивание.

Летучие основания и соли летучих оснований (2.4.1, метод B). Не более 0,0050 % (50 ppm). 0,20 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) *P*. Магния оксид тяжелый заменяют на 2,0 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,000 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора переносят в делительную воронку, прибавляют 10 мл раствора 4 г/л натрия гидроксида *P*, 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л калия йодида *P* и 25 мл метиленхлорида *P*. Интенсивно встряхивают, оставляют до разделения слоев и отбрасывают нижний слой. Верхний слой трижды встряхивают с метиленхлоридом *P* порциями по 10 мл, каждый раз отбрасывая нижний слой. К верхнему слою прибавляют 40 мл кислоты хлористоводородной *P*, охлаждают и титруют 0,05 *M* раствором калия йодата до практически полного исчезновения темно-коричневой окраски. Затем прибавляют 4 мл метиленхлорида *P* и продолжают титрование при интенсивном встряхивании до исчезновения коричневой окраски нижнего слоя.

Параллельно проводят контрольный опыт с использованием смеси из 10,0 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л калия йодида *P*, 20 мл воды *P* и 40 мл кислоты хлористоводородной *P*.

1 мл 0,05 *M* раствора калия йодата соответствует 44,81 мг C₂₇H₄₂ClNO₂.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

07/2016:0467

БЕНТОНИТ

Bentonitum

BENTONITE

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натуральная глина, состоящая большей частью из монтмориллонита, природного гидратированного алюминия силиката, в котором некоторые атомы алюминия и кремния могут быть замещены другими атомами, например, магния и железа.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Очень мелкий гомогенный серовато-белый порошок с большим или меньшим желтоватым или розоватым оттенком.

Практически нерастворим в воде и водных растворах.

Набухает в небольшом количестве воды, образуя вязкую массу.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 0,5 г испытуемого образца помещают в металлический тигель и прибавляют 1 г *калия нитрата Р* и 3 г *натрия карбоната Р* и нагревают до плавления смеси. Охлаждают. К полученному остатку прибавляют 20 мл кипящей *воды Р*, перемешивают и фильтруют. Нерастворимый остаток промывают, используя 50 мл *воды Р*. К полученному остатку прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной Р* и 5 мл *воды Р* и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 1 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного Р* и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 3 мл *раствора аммония хлорида Р*. Образуется студенистый белый осадок.

В. 2,0 г испытуемого образца прибавляют двадцатью порциями к 100 мл раствора 10 г/л *натрия лаурилсульфата Р*, помещенного в мерный цилиндр, градуированный до 100 мл и диаметром около 30 мм. После прибавления каждой порции содержимому цилиндра дают отстояться 2 мин. Выдерживают в течение 2 ч. Кажущийся объем осадка составляет не менее 22 мл.

С. 0,25 г испытуемого образца дают реакцию (а) на силикаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Щелочность. К 2 г испытуемого образца прибавляют 100 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и встряхивают в течение 5 мин. К 5 мл полученной суспензии прибавляют 0,1 мл *раствора тимолфталейна Р*. Жидкость должна приобрести голубоватую окраску. При прибавлении 0,1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* жидкость обесцвечивается в течение 5 мин.

Крупнозернистые частицы. Не более 0,5 %.

К 20 г прибавляют 1000 мл *воды Р* и перемешивают в течение 15 мин, используя высокоскоростную мешалку, обеспечивающую при работе не менее 5000 об/мин. Переносят суспензию на увлажненное сито (75), предварительно взвешенное после высушивания при температуре от 100 °С до 105 °С. Трижды промывают *водой Р* порциями по 500 мл, обеспечивая диспергирование всех агломератов. Высушивают сито при температуре от 100 °С до 105 °С и взвешивают. Масса частиц на сите не должна превышать 0,1 г.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0050 % (50 ppm). К 5,0 г испытуемого образца прибавляют 7,5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 27,5 мл *воды Р* и кипятят в течение 5 мин. Центрифугируют и фильтруют надосадочную жидкость. Промывают осадок, образованный в результате центрифугирования, *водой Р* и фильтруют. Объединенные фильтраты доводят *водой Р* до объема 50,0 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл *воды Р*, 10 мл *кислоты хлористоводородной Р* и 25 мл *метилизобутилкетона Р* и встряхивают в течение 2 мин. Разделяют слои. Выпаривают водный слой досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 1 мл *кислоты уксусной Р*,

доводят водой *P* до объема 25 мл и фильтруют. 12 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 15 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

Микробиологическая чистота.

ОКА: критерий приемлемости 10³ КОЕ/г (2.6.12).

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе приведена информация о характеристиках, которые являются важными параметрами, связанными с одной или более функцией субстанции, используемой в качестве вспомогательного вещества (см. статью 5.15). Данный раздел не является обязательным, и для подтверждения соответствия требованиям частной статьи проверка указанных характеристик не обязательна. Однако контроль данных характеристик может вносить вклад в качество лекарственного средства путем достижения постоянства производственного процесса и улучшения свойств лекарственного средства при его использовании. Предлагаемые методы испытаний являются подходящими для указанных целей, однако другие методы также могут быть использованы. В случае указания результатов конкретных характеристик требуется указывать также и методы проведения испытаний.

Следующие характеристики могут быть важны для бентонита, используемого в качестве вещества, повышающего вязкость, и суспендирующего вещества.

Объем седиментации. К 6,0 г испытуемого образца прибавляют 200 мл воды *P* и перемешивают в течение 20 мин, используя высокоскоростную мешалку, обеспечивающую при работе не менее 10 000 об/мин. 100 мл полученной суспензии переносят в мерный цилиндр и выдерживают в течение 24 ч. Объем прозрачной надосадочной жидкости не должен превышать 2 мл.

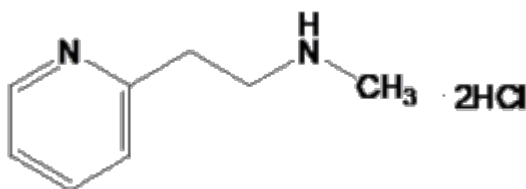
Степень набухания в воде (см. подлинность В).

07/2016:1665

БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИД

Betahistini dihydrochloridum

BETAHISTINE DIHYDROCHLORIDE



C₈H₁₂N₂ · 2HCl
[5579-84-0]

М.м. 209,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-Метил-2-(пиридин-2-ил)этанамин дигидрохлорид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтый порошок. Очень гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в 2-пропаноле.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 150 °С до 154 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетагистина дигидрохлорида #или спектр, представленный на рисунке #1665.-1#.

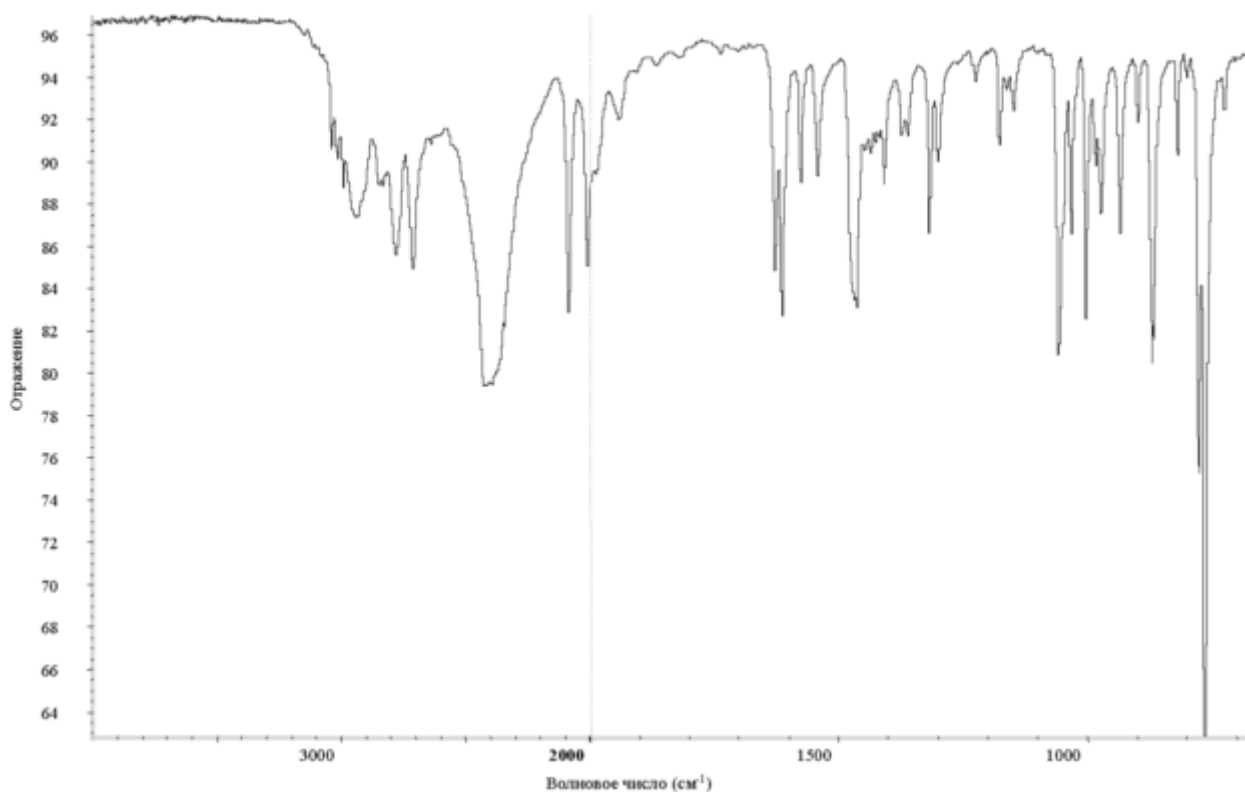


Рисунок #1665.-1. Инфракрасный спектр ФСО бетагистина дигидрохлорида

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл 96 % спирта Р.
Раствор сравнения. 10 мг ФСО бетагистина дигидрохлорида растворяют в 2 мл 96 % спирта Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный Р – этилацетат Р – метанол Р (0,75:15:30, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 110 °С в течение 10 мин.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Д. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)₈.

pH (2.2.3). От 2,0 до 3,0. Измеряют pH раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО бетагистина дигидрохлорида и 10 мг 2-винилпиридина *P* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 2,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным деактивированным по отношению к основаниям эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: 2,0 г натрия додецилсульфата *P* растворяют в смеси из 15 мл 10 % (об/об) раствора кислоты серной *P*, 35 мл раствора 17 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P* и 650 мл воды *P*; доводят до pH 3,3 раствором натрия гидроксида разведенным *P* и перемешивают с 300 мл ацетонитрила *P*;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 4-кратное время удерживания бетагистина.

Относительное удерживание (по отношению к бетагистину, время удерживания – около 7 мин): примесь В – около 0,2; примесь А – около 0,3; примесь С – около 3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 3,5 между пиками 2-винилпиридина и бетагистина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В – 0,4):

– примеси А, В, С (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

80,0 мг испытуемого образца растворяют в 50 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта во второй точке перегиба на кривой титрования.

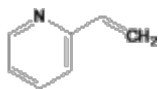
1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 10,46 мг $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$.

ХРАНИЕНИЕ

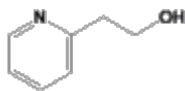
В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

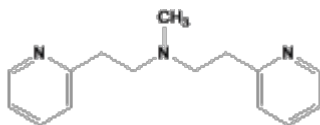
Специфицированные примеси: *A*, *B*, *C*.



A. 2-Этенилпиридин (2-винилпиридин).



B. 2-(Пиридин-2-ил)этанол.



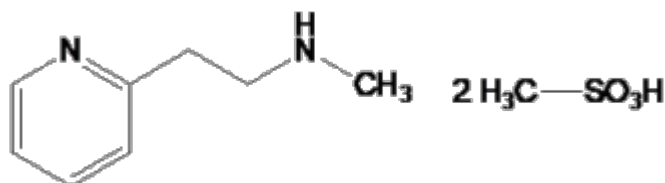
C. *N*-Метил-2-(пиридин-2-ил)-*N*-[2-(пиридин-2-ил)этил]этанамин.

07/2016:1071

БЕТАГИСТИНА МЕЗИЛАТ

Betahistini mesilas

BETAHISTINE MESILATE



$C_8H_{12}N_2 \cdot 2CH_4O_3S$
[54856-23-4]

М.м. 328,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-Метил-2-(пиридин-2-ил)этанамина бис(метансульфонат).

Содержание: не менее 98,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ПРОИЗВОДСТВО

Необходимо учитывать, что алкилметансульфонаты являются генотоксичными соединениями и могут присутствовать в качестве примесей в бетагистина мезилате. При разработке процесса производства необходимо соблюдать принципы управления рисками качества, принимая во внимание качество исходных материалов, мощность производственного процесса и валидацию. Подходящими для применения производителями являются методы 2.5.37 *Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в метансульфоновой кислоте*, 2.5.38 *Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в фармацевтических субстанциях* и 2.5.39 *Метансульфонилхлорид в метансульфоновой кислоте*.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в 2-пропанол.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 108 °С до 112 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетагистина мезилата.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО бетагистина мезилата растворяют в 96 % спирте Р и доводят до объема 2 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: раствор аммиака концентрированный Р – этилацетат Р – метанол Р (0,75:15:30, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 110 °С в течение 10 мин.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

D. К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и встряхивают в течение около 5 мин. Прибавляют 1 мл раствора бария хлорида Р1. Раствор остается прозрачным. К другой навеске испытуемого образца массой 0,1 г прибавляют 0,5 г натрия карбоната безводного Р, перемешивают и прокалывают до получения белого остатка. Охлаждают и растворяют остаток в 7 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 2,0 до 3,0. Измеряют pH раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 10 мг ФСО бетагистина мезилата и 10 мг 2-винилтиридина *P* (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (c). 2,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: 2,0 г натрия додецилсульфата *P* растворяют в смеси 10 % (об/об) раствор кислоты серной *P* – раствор 17 г/л тетрабутиламмония гидросульфата *P* – вода *P* (15:35:650, об/об/об); доводят до pH 3,3 раствором натрия гидроксида разведенным *P* и смешивают с 300 мл ацетонитрила *P*;

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания бетагистина мезилата.

Время удерживания: бетагистина мезилат – около 8 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (a):

- разрешение: не менее 3,5 между пиками примеси А и бетагистина мезилата.

Предельное содержание примесей:

- примесь А (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

2-Пропанол (2.4.24). Не более 0,5 %.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0035 % (35 ppm). К 14 мл раствора S прибавляют 1 мл воды *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытания на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0250 % (250 ppm). 6 мл раствора S доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0020 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) P*.

Вода (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,140 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из *кислоты уксусной безводной P* и *уксусного ангидрида P* (1:7, об/об). Титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

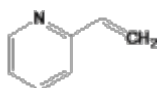
1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 16,42 мг $C_8H_{12}N_2 \cdot 2CH_4O_3S$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.



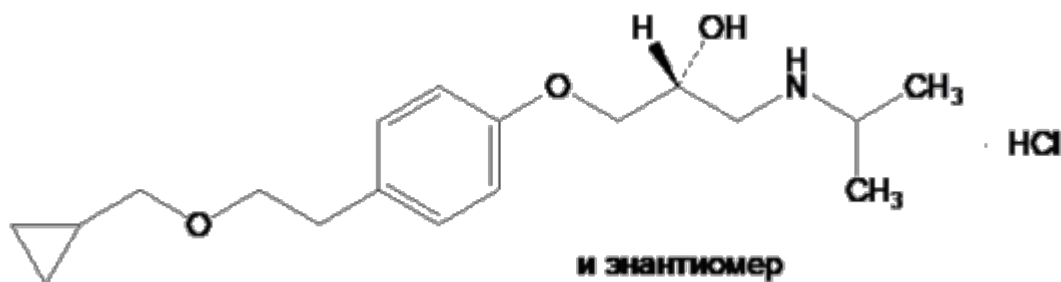
А. 2-Этилпиридин (2-винилпиридин).

07/2016:1072

БЕТАКСОЛОЛА ГИДРОХЛОРИД

Betaxololi hydrochloridum

BETAXOLOL HYDROCHLORIDE



$C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$
[63659-19-8]

М.м. 343,9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-[4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ола гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 113 °С до 117 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетаксолола гидрохлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #1072.-1[#].

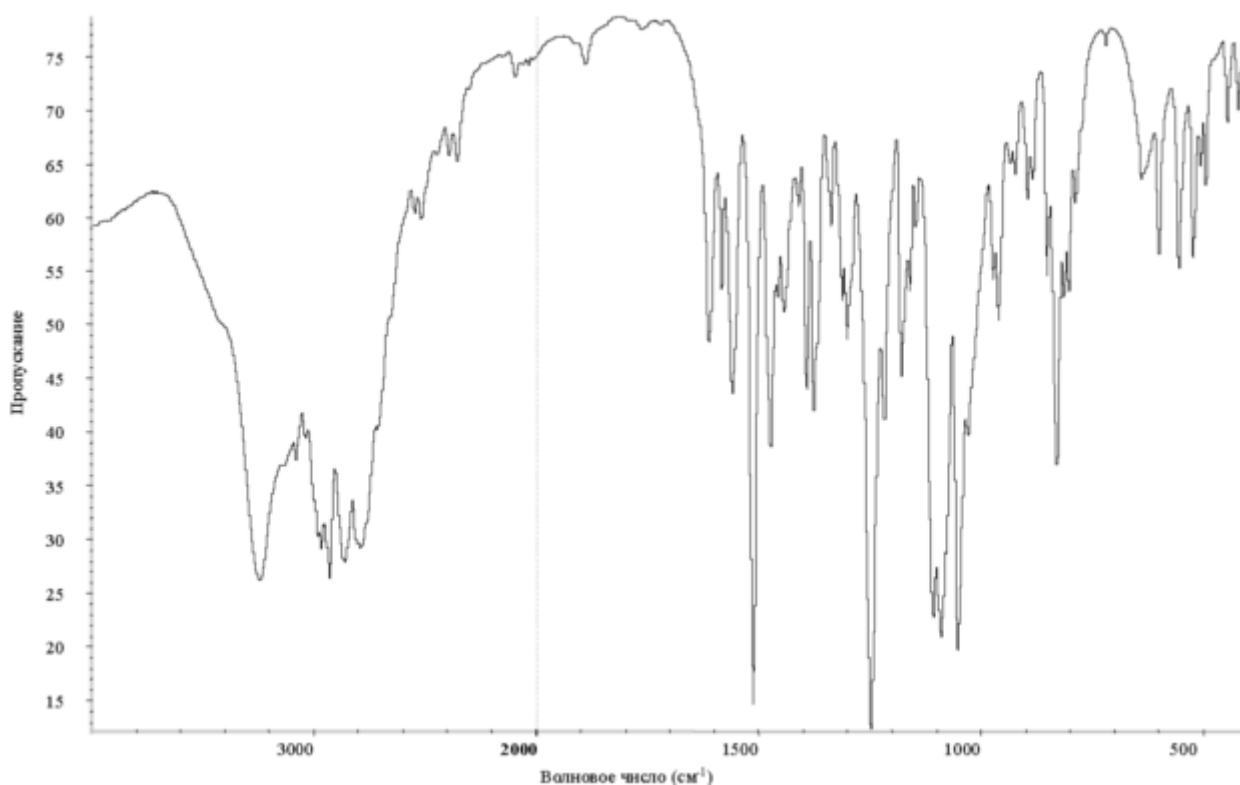


Рисунок #1072. -1. Инфракрасный спектр ФСО бетаксолола гидрохлорида

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл метанола Р.

Раствор сравнения (а). 20 мг ФСО бетаксолола гидрохлорида растворяют в 2 мл метанола Р.

Раствор сравнения (b). 10 мг ФСО окспренолола гидрохлорида растворяют в 1 мл раствора сравнения (а).

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: кислота хлорная Р – метанол Р – вода Р (0,5:50:50, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Проявление В: пластинку опрыскивают раствором 50 г/л ванилина Р в смеси из кислоты серной Р, кислоты уксусной ледяной Р и метанола Р (5:10:85, об/об/об), нагревают

при температуре от 100 °С до 105 °С до достижения максимально интенсивной окраски пятен ((10–15) мин) и просматривают при дневном свете.

Результаты В: основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора соответствует по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность и щелочность. 0,20 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. При прибавлении 0,2 мл раствора метилового красного *P* и 0,2 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание. При прибавлении к полученному раствору 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться желтое окрашивание.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы сравнения (с) и (д) готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 8 мг испытуемого образца и 4 мг ФСО бетаксолола примеси А растворяют в 20,0 мл подвижной фазы.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 2 мг ФСО бетаксолола примеси С растворяют в 50 мл подвижной фазы. 5 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20 мл.

Раствор сравнения (d). 10 мг ФСО бетаксолола для идентификации пиков (содержит примеси В, Д и Е) растворяют в 5 мл раствора сравнения (с).

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: смешивают 175 мл ацетонитрила *P* и 175 мл метанола *P* и доводят до объема 1 л раствором 3,4 г/л калия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенным до рН 3,0 кислотой фосфорной *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 273 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (b) и (d);

– время хроматографирования: 4,5-кратное время удерживания бетаксолола.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (а); идентифицируют пики примесей В, С, Д и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бетаксолола для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к бетаксололу, время удерживания – около 8 мин): примесь В – около 0,3; примесь А – около 0,8; примесь Д – около 1,5; примесь Е – около 2,2; примесь С – около 4,1.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси А и бетаксолола.

Предельное содержание примесей:

– *примеси А, В, С, D, E* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D и E, не должны превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и E, не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в 20 мл *воды Р*. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10,0 мл 0,01 М *раствора кислоты хлористоводородной* и 50 мл 96 % *спирта Р*. Титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

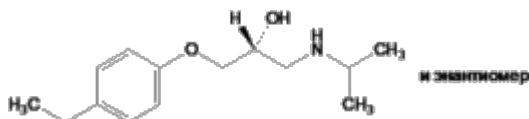
1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 34,39 мг $C_{18}H_{30}ClNO_3$.

ХРАНЕНИЕ

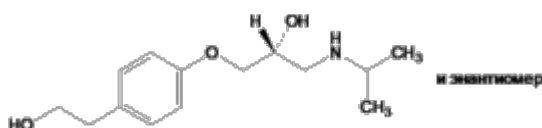
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

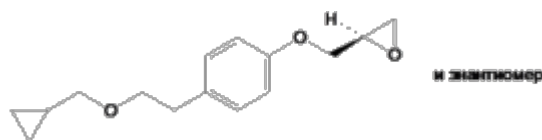
Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.



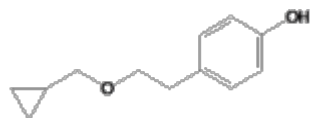
A. (2RS)-1-(4-Этилфенокси)-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол.



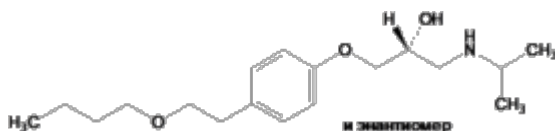
B. (2RS)-1-[4-(2-Гидроксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол.



C. (2RS)-2-[[4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенокси]метил]оксиран.



D. 4-[2-(Циклопропилметокси)этил]фенол.



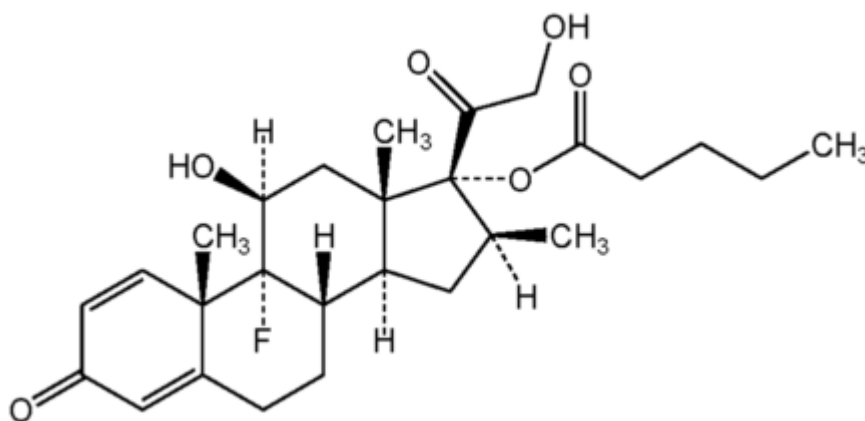
E. (2RS)-1-[4-(2-Бутоксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ол.

07/2016:0811

БЕТАМЕТАЗОНА ВАЛЕРИАТ

Betamethasoni valeras

BETAMETHASONE VALERATE



$C_{27}H_{37}FO_6$
[2152-44-5]

М.м. 476,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-Фтор-11β,21-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат.
Содержание: не менее 97,0 % и не более 103,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Описание (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и метилхлориде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 192 °С с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетаметазона 17-валериата #или спектр, представленный на рисунке #0811.-1#.

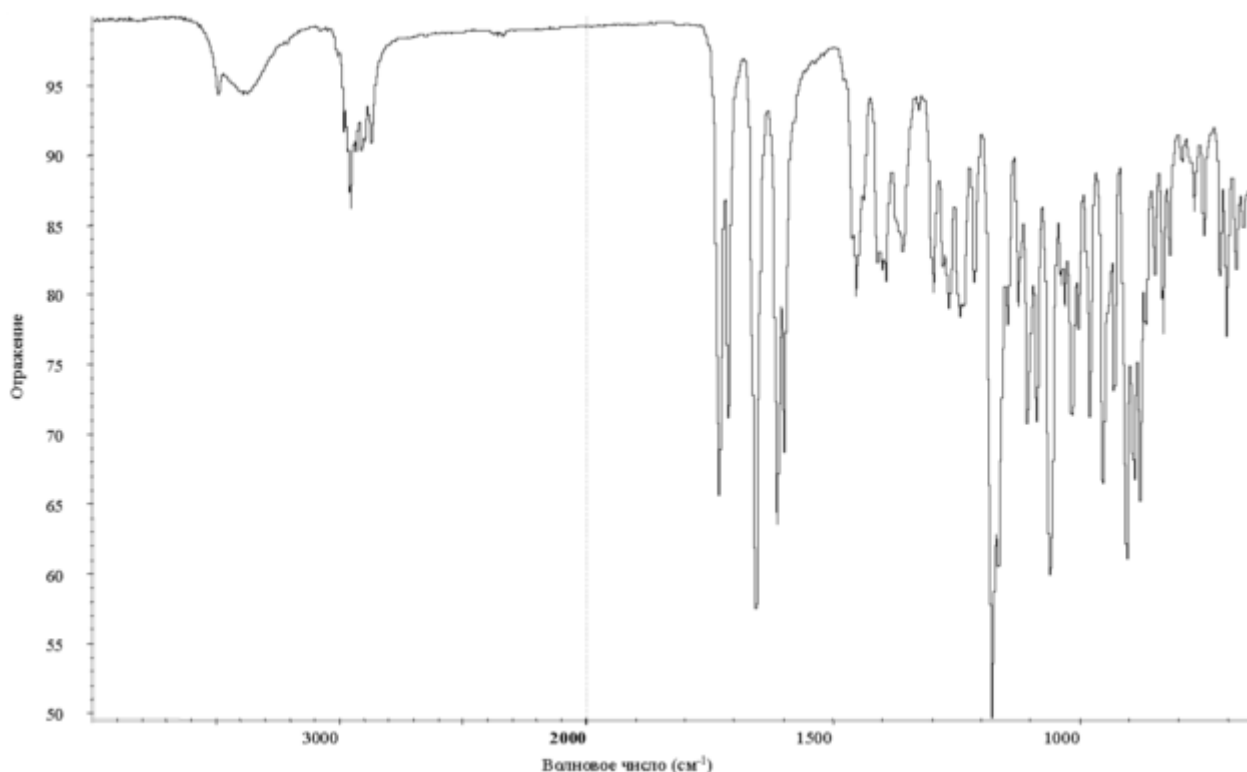


Рисунок #0811.-1. Инфракрасный спектр ФСО бетаметазона 17-валериата

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бетаметазона 17-валериата растворяют по отдельности в минимальном количестве метилхлорида Р и выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (b).

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +77 до +83 (в пересчете на сухое вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в этаноле Р и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят с защитой от света. Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей: кислота уксусная ледяная Р – подвижная фаза (1:1000, об/об)

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 12,5 мг ФСО бетаметазона валериата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси D и G) растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. 1,0 мл полученного раствора используют для растворения содержимого контейнера ФСО бетаметазона валериата смеси примесей (содержит примеси C, H и I).

Раствор сравнения (с). 6 мг *ФСО бетаметазона* (примесь А) и 3 мг *ФСО бетаметазона 21-валериата* (примесь Е) растворяют в 30,0 мл смеси растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- температура: 20 °С;
- подвижная фаза: *ацетонитрил Р – вода Р* (50:50, об/об);
- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 239 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания бетаметазона валериата.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей С, D, G, H и I, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО бетаметазона валериата* для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пики примесей А и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (с).

Относительное удерживание (по отношению к бетаметазона валериату, время удерживания – около 20 мин): примесь А – около 0,3; примесь I – около 0,6; примесь С – около 0,8; примесь H – около 1,3; примесь D – около 1,4; примесь Е – около 1,6; примесь G – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 1,7 между пиками примесей H и D.

Предельное содержание примесей:

- примесь А (не более 0,7 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- примеси Е, G (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям Е и G, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- примеси С, H, I (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С, H и I, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, С, Е, G, H и I, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

50,0 мг испытуемого образца растворяют в 96 % *спирте Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96 % *спиртом Р* до объема 50,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 240 нм.

Содержание $C_{27}H_{37}FO_6$ рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 325.

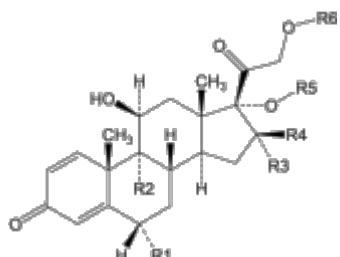
ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, C, E, G, H, I.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): B, D, F.



A. $R_1 = R_3 = R_5 = R_6 = H$, $R_2 = F$, $R_4 = CH_3$: 9-Фтор-11 β ,17,21-тригидрокси-16 β -метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион (бетаметазон).

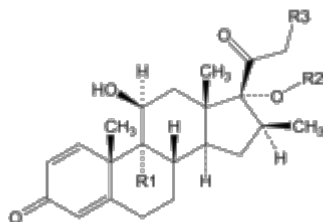
C. $R_1 = R_4 = R_6 = H$, $R_2 = F$, $R_3 = CH_3$, $R_5 = CO-[CH_2]_3-CH_3$: 9-Фтор-11 β ,21-дигидрокси-16 α -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат (дексаметазона 17-валериат).

E. $R_1 = R_3 = R_5 = H$, $R_2 = F$, $R_4 = CH_3$, $R_6 = CO-[CH_2]_3-CH_3$: 9-Фтор-11 β ,17-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-илпентаноат (бетаметазона 21-валериат).

G. $R_1 = Br$, $R_2 = F$, $R_3 = R_6 = H$, $R_4 = CH_3$, $R_5 = CO-[CH_2]_3-CH_3$: 6 α -Бром-9-фтор-11 β ,21-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат (6 α -бромбетаметазона валериат).

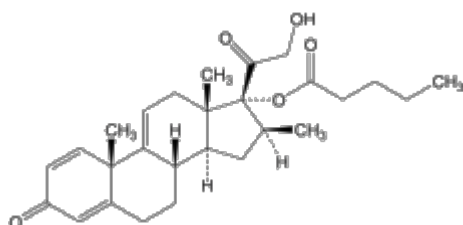
H. $R_1 = R_3 = R_6 = H$, $R_2 = Cl$, $R_4 = CH_3$, $R_5 = CO-[CH_2]_3-CH_3$: 9-Хлор-11 β ,21-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат (беклометазона 17-валериат).

I. $R_1 = R_3 = R_4 = R_6 = H$, $R_2 = F$, $R_5 = CO-[CH_2]_3-CH_3$: 9-Фтор-11 β ,21-дигидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат (9-фторпреднизолона 17-валериат).



B. $R_1 = F$, $R_2 = R_3 = H$: 9-Фтор-11 β ,17-дигидрокси-16 β -метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион (21-дезоксидексаметазон).

D. $R_1 = Br$, $R_2 = CO-[CH_2]_3-CH_3$, $R_3 = OH$: 9-Бром-11 β ,21-дигидрокси-16 β -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпентаноат (9-бромбетаметазона валериат).



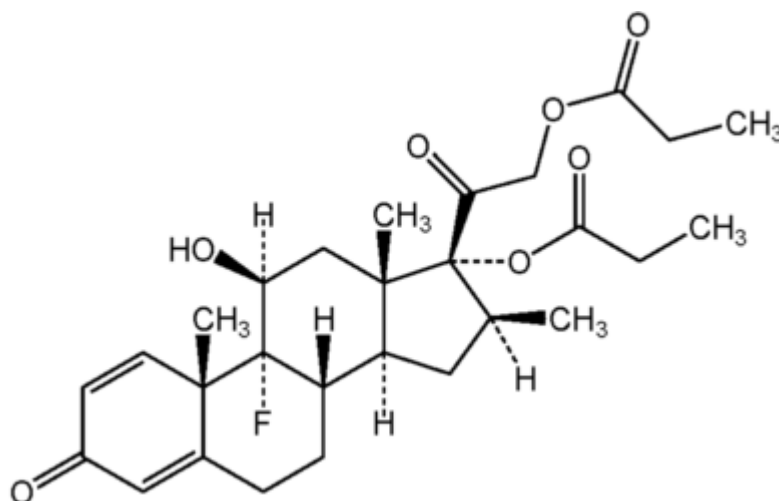
Е. 21-Гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4,9(11)-триен-17-илпентаноат (бетаметазона валериат δ-9(11)).

07/2016:0809

БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТ

Betamethasoni dipropionas

BETAMETHASONE DIPROPIONATE



C₂₈H₃₇FO₇
[5593-20-4]

М.м. 504,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

9-Фтор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Описание (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и в метиленхлориде, умеренно растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. 10,0 мг испытуемого образца растворяют в этаноле безводном Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 10,0 мл раствора фенолгидразина в кислоте серной Р, перемешивают, нагревают в водяной бане при температуре 60 °С в

течение 20 мин и немедленно охлаждают. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора при длине волны 419 нм не более 0,10.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бетаметазона дипропионата #или спектр, представленный на рисунке #0809.-1#.

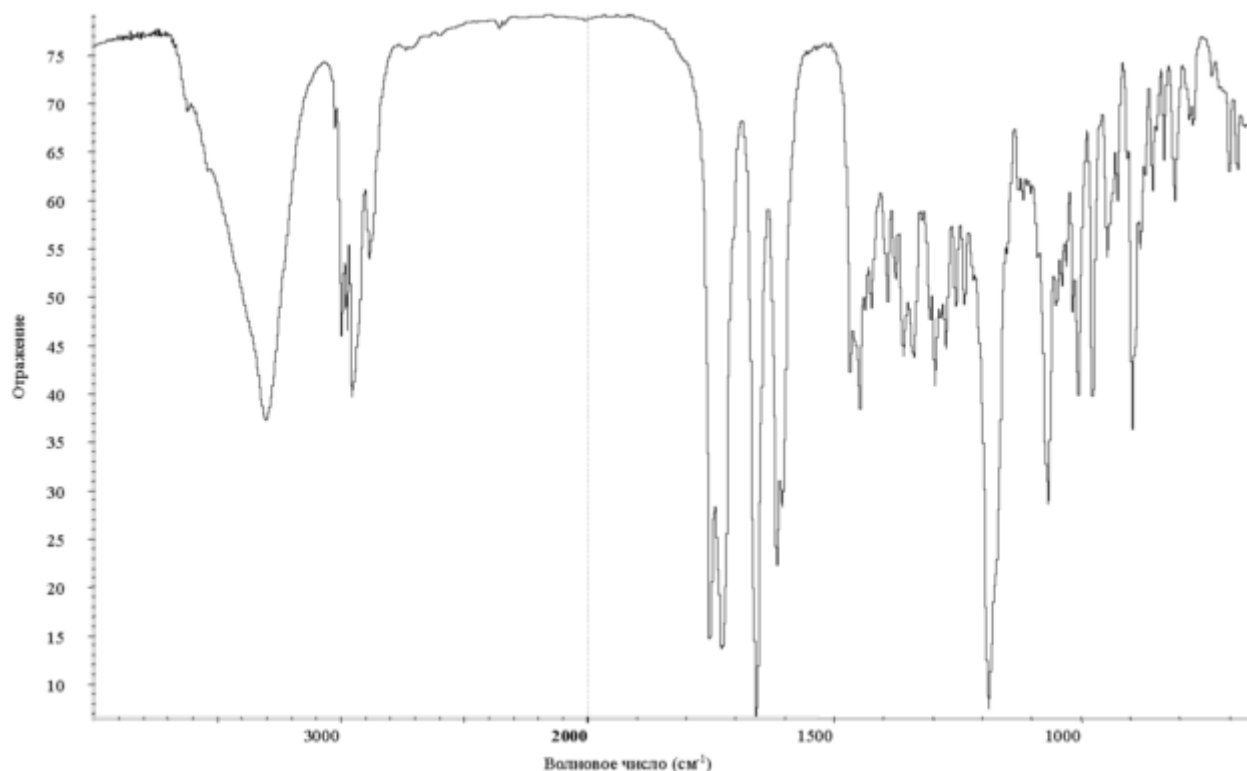


Рисунок #0809.-1. Инфракрасный спектр ФСО бетаметазона дипропионата

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор А). 2 мл раствора А доводят метиленхлоридом *Р* до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной пробкой или пробкой из политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *Р* и немедленно пропускают струю азота *Р* через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45 °С, защищая раствор от света, в течение 2 ч и охлаждают.

Раствор сравнения (а). 25 мг ФСО бетаметазона дипропионата растворяют в метаноле *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор В). 2 мл раствора В доводят метиленхлоридом *Р* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл с притертой стеклянной пробкой или пробкой из политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного *Р* и немедленно быстро пропускают струю азота *Р* через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45 °С, защищая раствор от света, в течение 2 ч и охлаждают.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} *Р*.

Подвижная фаза: к смеси из 15 объемов эфира *Р* и 77 объемов метиленхлорида *Р* прибавляют смесь из 1,2 объема воды *Р* и 8 объемов метанола *Р*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

Проявление В: пластинку опрыскивают *раствором кислоты серной Р*, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты В: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (b) заметно ниже значений R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (a) и раствора сравнения (a).

Д. 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл *кислоты серной Р* и встряхивают до полного растворения. В течение 5 мин появляется насыщенное красновато-коричневое окрашивание. Полученный раствор прибавляют к 10 мл *воды Р* и перемешивают. Окраска исчезает, а раствор остается прозрачным.

Е. 5 мг испытуемого образца смешивают с 45 мг *магния оксида тяжелого Р* и сжигают в тигле до получения почти белого остатка (обычно менее 5 мин). Охлаждают, прибавляют 1 мл *воды Р*, 0,05 мл *раствора фенолфталеина Р1* и около 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* до обесцвечивания раствора. Фильтруют. 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют к свежеприготовленной смеси из 0,1 мл *раствора ализарина S Р* и 0,1 мл *раствора цирконила нитрата Р*, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Окраску раствора сравнивают с контрольным раствором, приготовленным аналогичным способом. Окраска испытуемого раствора желтая, а контрольного раствора – красная.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +84 до +88 (в пересчете на сухое вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в *этаноле безводном Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 60,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (a). 5 мг *ФСО бетаметазона дипропионата* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С, D, Е и G) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 2,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (c). 60,0 мг *ФСО бетаметазона дипропионата* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (d). 5 мг *ФСО бетаметазона дипропионата* для идентификации пиков (содержит примесь Н) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 2,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка из нержавеющей стали длиной 0,10 м и внутренним диаметром 2,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 2,5 мкм;

– температура: (20±2) °С;

– подвижная фаза: смешивают 35 мл *воды Р* и 56 мл *ацетонитрила Р*, выдерживают до установления равновесия, доводят *водой Р* до объема 100 мл и перемешивают;

- скорость подвижной фазы: 0,2 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: по 5 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (б) и (д);
- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания бетаметазона дипропионата.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В, С, D, Е и G, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бетаметазона дипропионата для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пик примеси Н, используя хроматограмму раствора сравнения (д) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бетаметазона дипропионата для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к бетаметазона дипропионату, время удерживания – около 10 мин): примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,5; примесь D – около 0,7; примесь Е – около 1,2; примесь Н – около 1,7; примесь G – около 2,1.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *коэффициент разделения пиков:* не менее 4,0 (H_p – высота пика примеси Е относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси Е и пик бетаметазона дипропионата).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси G – 1,3; для примеси Н – 1,4):

– *примесь С* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *примеси В и Н* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям В и Н, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *примеси D, Е и G* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям D, Е и G, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, С, D, Е, G и Н, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *сумма примесей* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы:* по 5 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (с).

Содержание $C_{28}H_{37}FO_7$ в процентах рассчитывают с учетом содержания бетаметазона дипропионата в ФСО бетаметазона дипропионата.

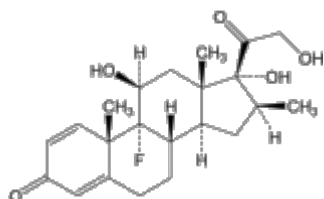
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

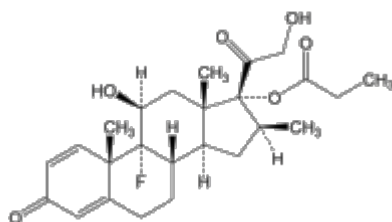
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, С, D, E, G, H.

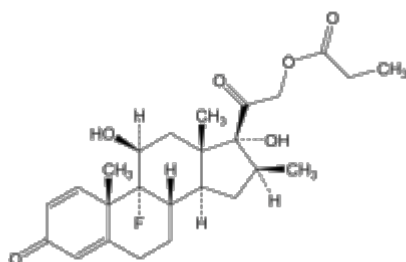
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *А, F.*



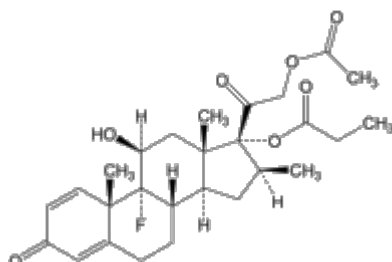
А. 9-Фтор-11β,17,21-тригидрокси-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион (бетаметазон).



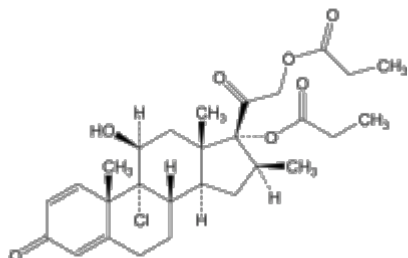
В. 9-Фтор-11β,21-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (бетаметазона 17-пропионат).



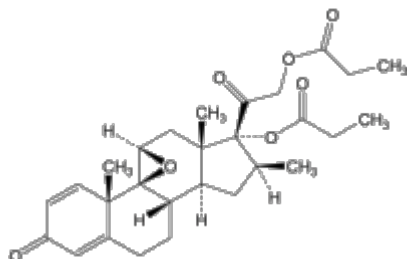
С. 9-Фтор-11β,17-дигидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-илпропаноат (бетаметазона 21-пропионат).



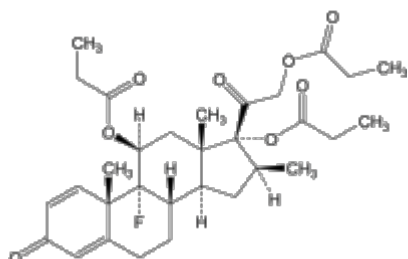
Д. 21-(Ацетокси)-9-фтор-11β-гидрокси-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17-илпропаноат (бетаметазона 21-ацетат 17-пропионат).



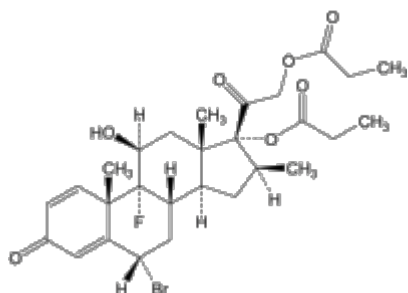
Е. 9-Хлор-11β-гидроксн-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат (беклометазона дипропионат).



Ғ. 9,11β-Эпокси-16β-метил-3,20-диоксо-9β-прегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат (9β,11β-эпоксибетаметазона дипропионат).



Г. 9-Фтор-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-11β,17,21-триилтрипропаноат (бетаметазона трипропионат).



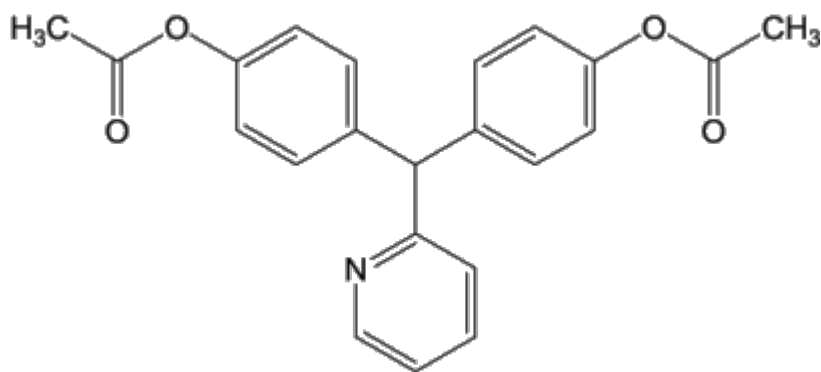
Н. 6α-Бром-9-фтор-11β-гидроксн-16β-метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-17,21-диилдипропаноат (6α-бромбетаметазона дипропионат).

07/2016:0595

БИСАКОДИЛ

Bisacodylum

BISACODYL



C₂₂H₁₉NO₄
[603-50-9]

М.м. 361,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,4'-(Пиридин-2-илметилен)дифенилдиацетат.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D.

А. Температура плавления (2.2.14): от 131 °С до 135 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 10,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 6 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 6 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 220 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 248 нм.

Плечо: при 290 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 632 до 672.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бисакодила[#] или спектр, представленный на рисунке #0595.-1[#].

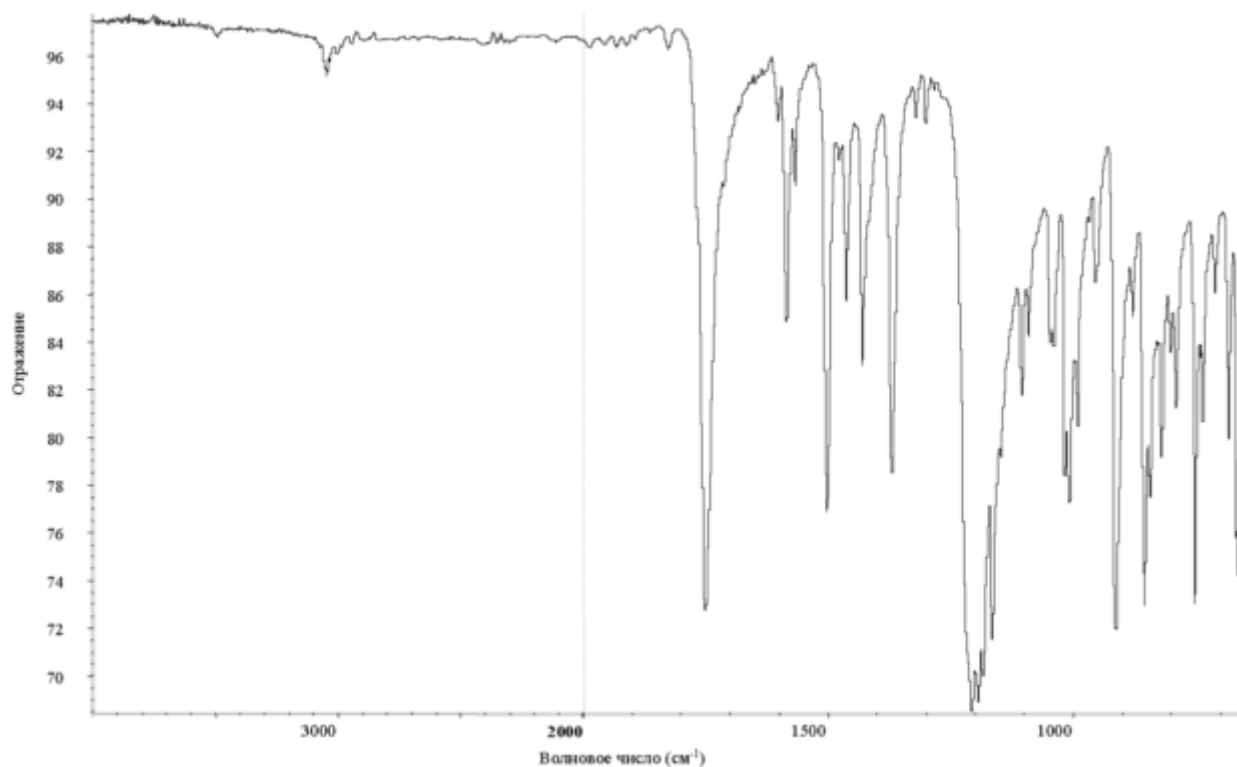


Рисунок #0595.-1. Инфракрасный спектр ФСО бисакодила

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бисакодила растворяют по отдельности в хлороформе *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 20 мг ФСО бисакодила растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ *P*.

Подвижная фаза: метилэтилкетон *P* – ксилол *P* (50:50, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе, при необходимости нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С.

Проявление: пластинку опрыскивают смесью из равных объемов 0,05 *M* раствора йода и кислоты серной разведенной *P*.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, встряхивают, нагревают до кипения, охлаждают и фильтруют. Прибавляют 0,2 мл 0,01 *M* раствора натрия гидроксида и 0,1 мл раствора метилового красного *P*. Появляется желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей: кислота уксусная ледяная *P* – ацетонитрил *P* – вода *P* (4:30:66, об/об/об).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетонитрила *P* и доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 2,0 мг ФСО бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D и Е) растворяют в 1,0 мл ацетонитрила *P* и доводят смесью растворителей до объема 2,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5,0 мг ФСО бисакодила для идентификации пиков (содержит примесь F) растворяют в 2,5 мл ацетонитрила *P* и доводят смесью растворителей до объема 5,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: смесь из 45 объемов ацетонитрила *P* и 55 объемов раствора 1,58 г/л аммония формиата *P*, предварительно доведенного до pH 5,0 кислотой муравьиной безводной *P*;

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 265 нм;

- объем вводимой пробы: 20 мкл;

- время хроматографирования: 3,5-кратное время удерживания бисакодила.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, С, D и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бисакодила для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к бисакодилу, время удерживания – около 13 мин): примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,45; примесь D – около 0,8; примесь Е – около 0,9; примесь F – около 2,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- коэффициент разделения пиков: не менее 1,5 (H_p – высота пика примеси Е относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси Е и бисакодила).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А – 0,7):

- примеси А, В (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примеси С, Е (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С и Е, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примесь D (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примесь F (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 0,500 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 60 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

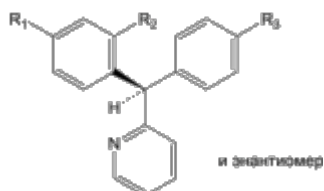
1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 36,14 мг $C_{22}H_{19}NO_4$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F.



A. $R_1 = R_3 = OH$, $R_2 = H$: 4,4'-(Пиридин-2-илметилен)дифенол.

B. $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = OH$: 2-[(*RS*)-(4-Гидроксифенил)(пиридин-2-ил)метил]фенол.

C. $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = O-CO-CH_3$: 4-[(*RS*)-(4-Гидроксифенил)(пиридин-2-ил)метил]фенилацетат.

E. $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = O-CO-CH_3$: 2-[(*RS*)-[4-(Ацетилокси)фенил](пиридин-2-ил)метил]фенилацетат.

D. Структура не установлена.

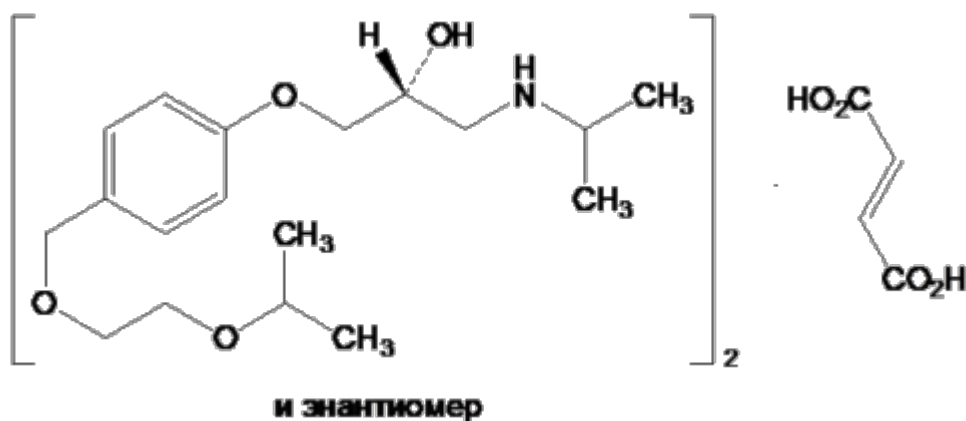
F. Структура не установлена.

07/2016:1710

БИСОПРОЛОЛА ФУМАРАТ

Bisoprololi fumaras

BISOPROLOL FUMARATE



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-[4-[[2-(1-Метилэтокси)этокси]метил]фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]пропан-2-ола фумарат.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Слегка гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО биспролола фумарата* [#]или спектр, представленный на рисунке #1710.-1[#].

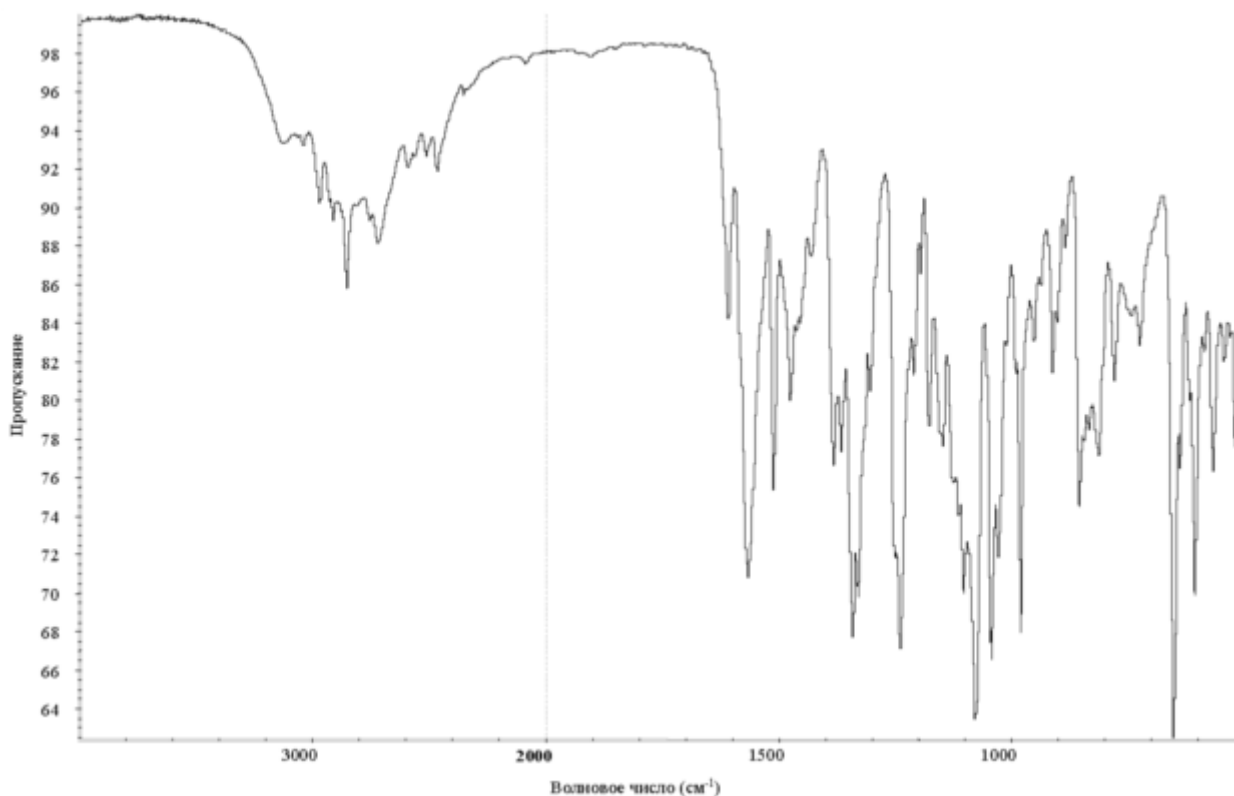


Рисунок #1710.-1. Инфракрасный спектр *ФСО биспролола фумарата*

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО биспролола фумарата* растворяют по отдельности в *метаноле Р*, выпаривают до сухих остатков, которые сушат при температуре 60 °С и давлении, не превышающем 0,7 кПа, и используют для получения новых спектров.

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Ацетонитрил *Р1* – вода для хроматографии *Р* (20:80, об/об).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера *ФСО бисопролола* для идентификации пиков (содержит примеси А и Е) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения (с). Содержимое контейнера *ФСО бисопролола* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь G) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным* для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: (20±2) °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 10 г/л *кислоты фосфорной Р*;

– подвижная фаза В: раствор 10 г/л *кислоты фосфорной Р* в *ацетонитриле Р1*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–4	95	5
4–8	95 → 80	5 → 20
8–15	80	20
15–34	80 → 20	20 → 80
34–36	20	80

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 225 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО бисопролола* для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси G, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО бисопролола* для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к бисопрололу, время удерживания – около 18 мин): примесь А – около 0,5; примесь G – около 1,1; примесь Е – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– коэффициент разделения пиков: не менее 2,5 (H_p – высота пика примеси G относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пики примеси G и бисопролола).

Предельное содержание примесей:

– примесь G (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь А (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь Е (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, Е и G, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а); не учитывают пик фумаровой кислоты.

Вода (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 38,35 мг $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$.

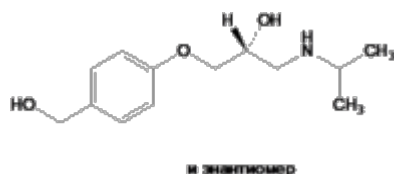
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

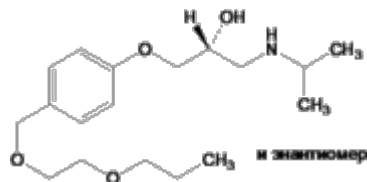
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, Е, G.

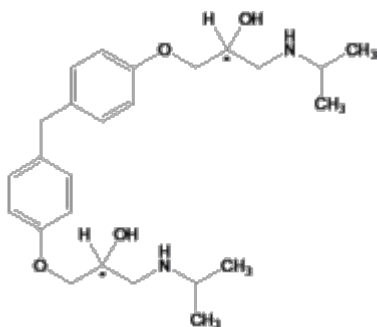
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, С, D, F, K, L, N, Q, R, S, T, U.



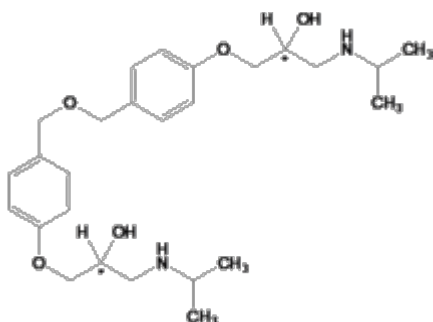
А. (2*RS*)-1-(4-Гидроксиметилфенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол.



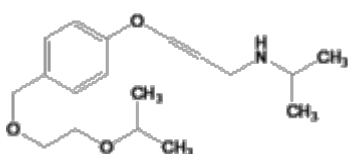
В. (2*RS*)-1-Изопропиламино-3-[4-(2-пропоксиэтоксиметил)фенокси]пропан-2-ол.



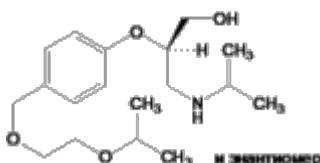
С. 1-[4-[4-(2-Гидрокси-3-изопропиламинопропокси)бензил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



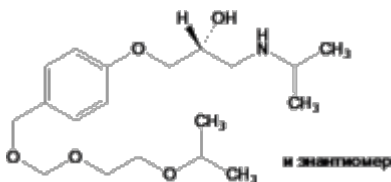
Д. 1-[4-[4-(2-Гидрокси-3-изопропиламинопропокси)бензилоксилметил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



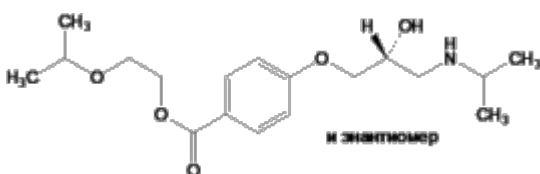
Е. (EZ)-[3-[4-(2-Изопропоксиэтоксиметил)фенокси]аллил]изопропиламин.



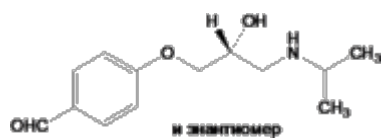
Ф. (2RS)-2-[4-(2-Изопропоксиэтоксиметил)фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



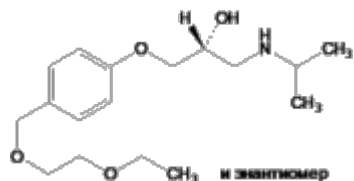
Г. (2RS)-1-[4-[(2-Изопропоксиэтоксид)метоксид]метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



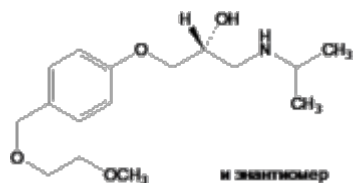
К. 2-Изопропоксиэтил-4-[[2-(2RS)-2-Гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окси]бензоат.



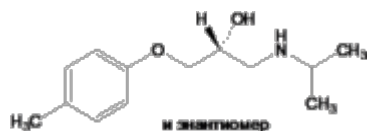
L. 4-[[2-((2S)-2-Гидрокси-3-(изопропиламино)пропил)окси]бензальдегид.



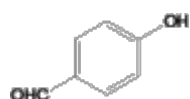
N. (2S)-1-[4-[(2-Этоксипропилокси)метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.



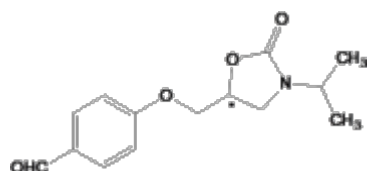
Q. (2S)-1-((Изопропиламино)-3-[4-(2-метоксиэтоксипропилокси)метил]фенокси)пропан-2-ол.



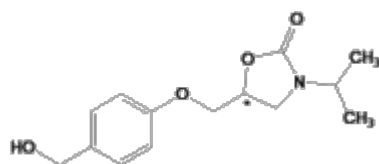
R. (2S)-1-((Изопропиламино)-3-(4-метилфенокси)пропан-2-ол.



S. 4-Гидроксибензальдегид.



T. 4-[(3-Изопропил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метокси]бензальдегид.



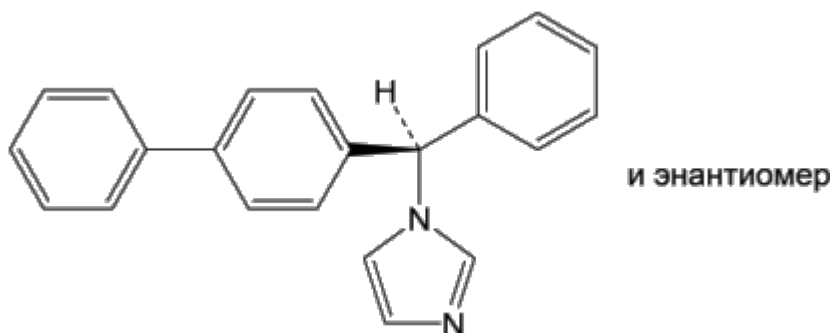
U. 5-[[4-(Гидроксиметил)фенокси]метил]-3-изопропил-1,3-оксазолидин-2-он.

07/2016:1395

БИФОНАЗОЛ

Bifonazolum

BIFONAZOLE



C₂₂H₁₈N₂
[60628-96-8]

М.м. 310,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[(*RS*)-(Бифенил-4-ил)фенилметил]-1*H*-имидазол.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО бифоназола [#]или спектр, представленный на рисунке #1395.-1[#].

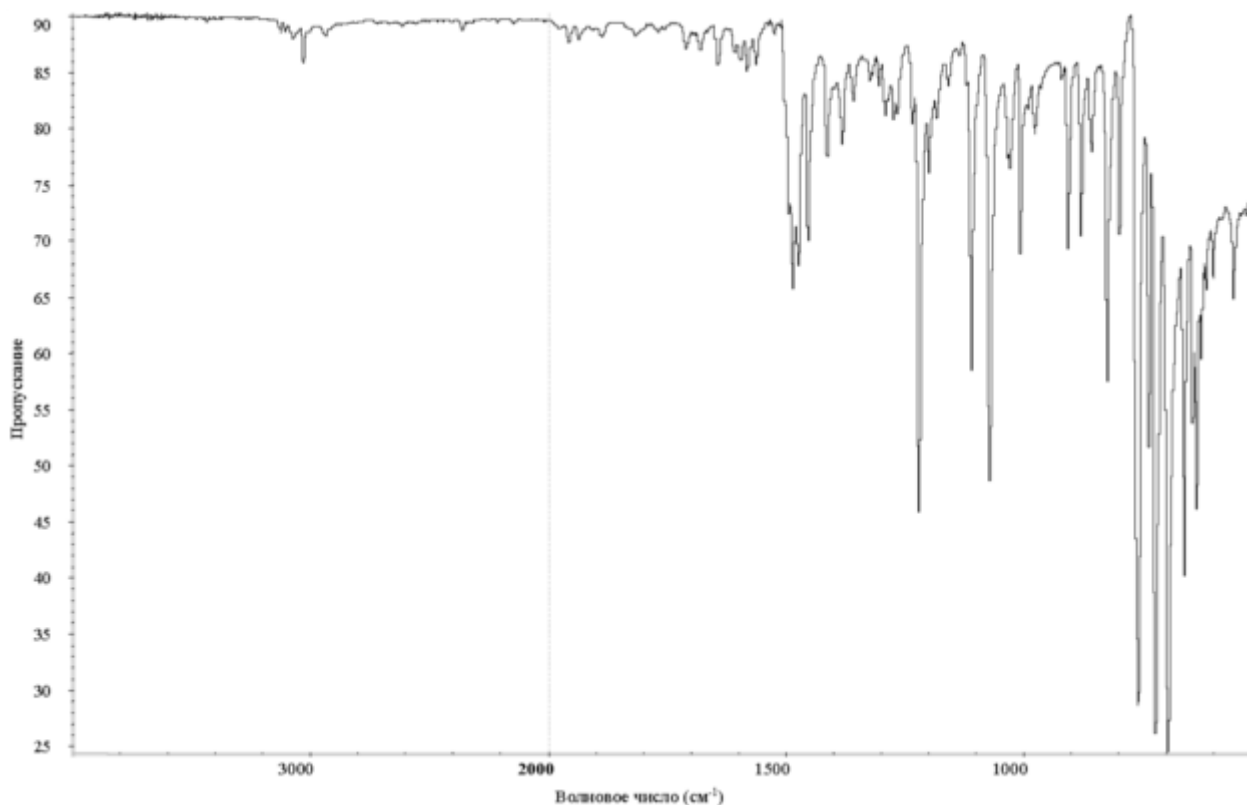


Рисунок #1395.-1. Инфракрасный спектр ФСО бифоназола

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО бифоназола растворяют по отдельности в минимальном количестве 2-пропанола *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Буферный раствор pH 3,2. 2,0 мл кислоты фосфорной *P* смешивают с 980 мл воды *P*, доводят до pH 3,2 (2.2.3) триэтиламино *P* и разводят водой *P* до объема 1000,0 мл.

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 25 мл ацетонитрила *P* и доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 2 мг ФСО бифоназола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D и Е) растворяют в 2 мл ацетонитрила *P* и доводят буферным раствором pH 3,2 до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P*1 – буферный раствор pH 3,2 (20:80, об/об);

– подвижная фаза В: буферный раствор pH 3,2 – ацетонитрил *P*1 (20:80, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–8	60	40
8–12	60 → 10	40 → 90
12–30	10	90

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, С, D и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО бифоназола для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к бифоназолу, время удерживания – около 4 мин): примесь С – около 0,2; примесь А – около 3,2; примесь D – около 3,6; примесь Е – около 5,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси В и бифоназола.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С – 2):

– примеси В, D (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и D, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси А, С (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, С, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примесь Е (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D и Е, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

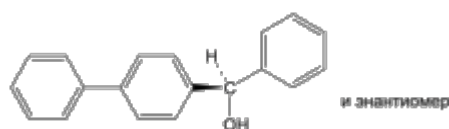
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

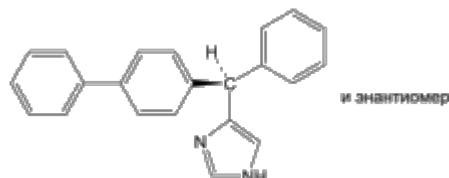
1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 31,04 мг C₂₂H₁₈N₂.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E.



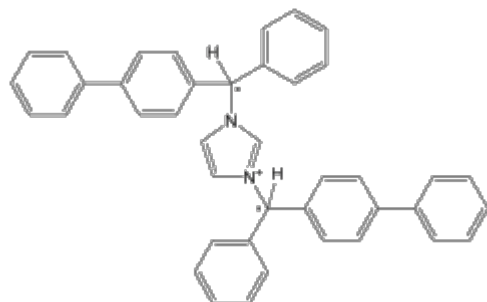
А. (RS)-(Бифенил)-4-ил)фенилметанол.



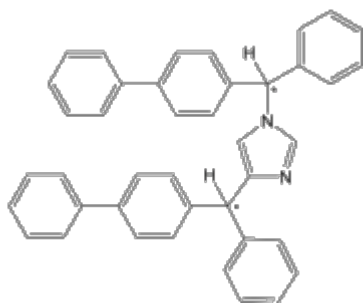
В. 4-[(RS)-(Бифенил-4-ил)фенилметил]-1*H*-имидазол.



С. 1*H*-Имидазол.



Д. 1,3-Бис[(бифенил-4-ил)фенилметил]-1*H*-имидазолия.



Е. 1,4-Бис[[(бифенил-4-ил)фенилметил]-1*H*-имидазол.

07/2016:0001

БОРНАЯ КИСЛОТА

Acidum boricum

BORIC ACID

H₃BO₃
[10043-35-3]

М.м. 61,8

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок, бесцветные блестящие жирные на ощупь пластинки или белые или почти белые кристаллы.

Растворима в воде и в 96 % спирте, легко растворима в кипящей воде и в 85 % глицерине.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 0,1 г испытуемого образца растворяют при осторожном нагревании в 5 мл *метанола Р*, прибавляют 0,1 мл *кислоты серной Р* и поджигают полученный раствор. Пламя имеет зеленую кайму.

В. Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», имеет кислую реакцию (2.2.4).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 3,3 г испытуемого образца растворяют в 80 мл кипящей *воды дистиллированной Р*, охлаждают и доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, до объема 100 мл.

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

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

рН (2.2.3). От 3,8 до 4,8. Измеряют рН раствора *S*.

Растворимость в 96 % спирте. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кипящего 96 % *спирта Р*. Полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон II (2.2.1) и должен быть бесцветным (2.2.2, метод II).

Органические вещества. Испытуемый образец не должен темнеть при постепенном нагревании до тусклого красного каления.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0450 % (450 ppm). 10 мл раствора S доводят водой дистиллированной Р до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0015 % (15 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталонный раствор готовят с использованием смеси из 2,5 мл эталонного раствора свинца (2 ppm Pb) Р и 7,5 мл воды Р.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,000 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 100 мл воды Р, содержащей 15 г маннита Р, и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

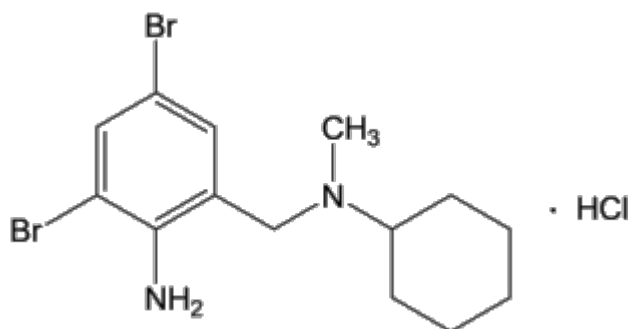
1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 61,8 мг H_3BO_3 .

07/2016:0706

БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД

Bromhexini hydrochloridum

BROMHEXINE HYDROCHLORIDE



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$
[611-75-6]

М.м. 412,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-(2-Амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексанамина гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте и в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, Е.

Вторая идентификация: В, С, D, Е.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО бромгексина гидрохлорида* #или спектр, представленный на рисунке #0706.-1#.

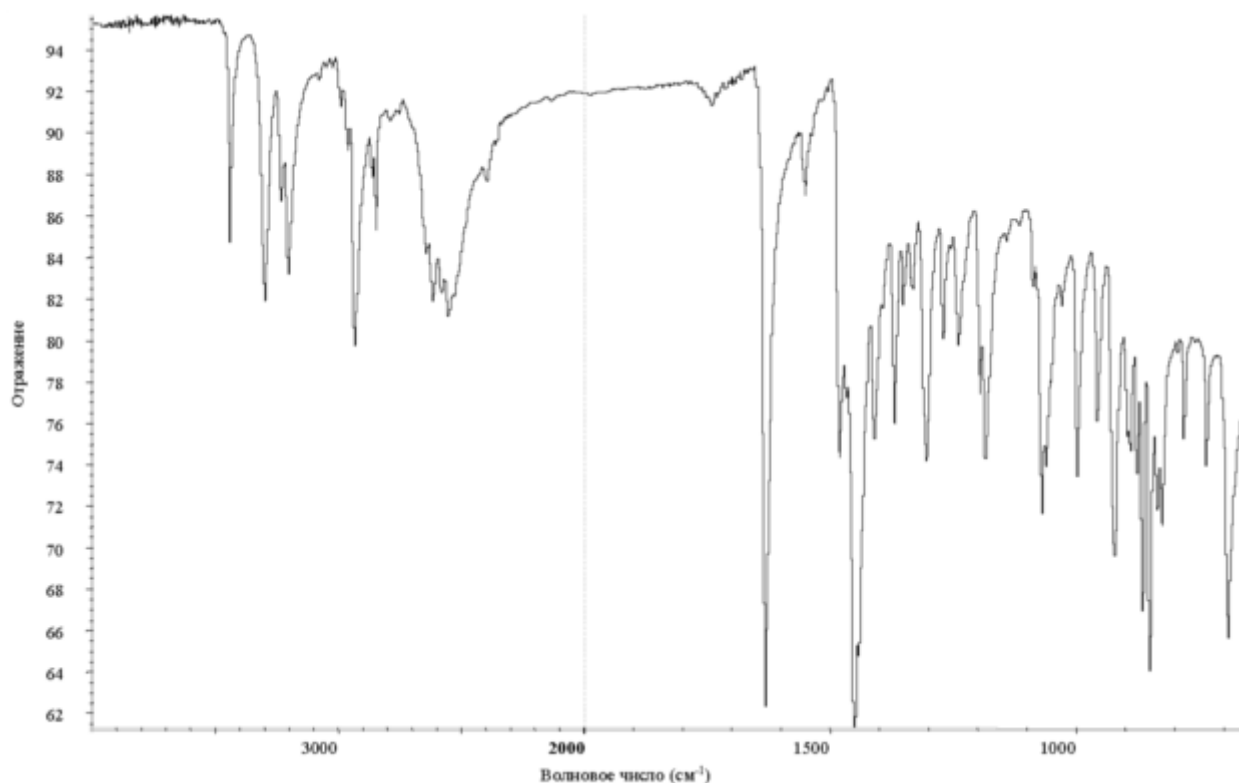


Рисунок #0706.-1. Инфракрасный спектр *ФСО бромгексина гидрохлорида*

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО бромгексина гидрохлорида* растворяют по отдельности в *метаноле Р* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 20 мг *ФСО бромгексина гидрохлорида* растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р – вода Р – бутанол Р (17:17:66, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 20 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

С. 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси из 1 мл *кислоты серной разведенной Р* и 50 мл *воды Р*, прибавляют 2 мл *метиленхлорида Р* и 5 мл *раствора хлорамина Р* и встряхивают. Нижний слой окрашивается в коричневатожелтый цвет.

Д. 1 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл 0,1 М *раствора хлористоводородной кислоты*. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

Е. 20 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл *метанола Р* и прибавляют 1 мл *воды Р*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,6 г испытуемого образца растворяют в *метаноле P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₆.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Буферный раствор. 1,26 г *аммония формиата P* растворяют в 850 мл *воды P*, доводят *муравьиной кислотой безводной P* до pH 4,4 и разводят *водой P* до объема 1000,0 мл.

Смесь растворителей. *Ацетонитрил P* – *вода P* (50:50, об/об).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 10 мг *ФСО бромгексина* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси C и D) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 2,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 2,1 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным поверхностно-пористым эндкепированным для хроматографии P* с размером частиц 2,6 мкм;

– температура: 30 °C;

– подвижная фаза: *ацетонитрил P* – буферный раствор (40:60, об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,2 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 248 нм;

– объем вводимой пробы: 3,0 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания бромгексина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей C и D, используя хроматограмму раствора сравнения (a) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО бромгексина* для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к бромгексину, время удерживания – около 10 мин): примесь C – около 0,2; примесь D – около 0,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (a):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примеси C и D.

Расчет процентных содержаний:

– поправочный коэффициент: умножают площадь пика примеси C на 1,6;

– для каждой примеси – используют концентрацию бромгексина в растворе сравнения (b).

Предельное содержание примесей:

– примесь C: не более 0,15 %;

– неспецифицированные примеси: для каждой примеси не более 0,10 %;

– сумма примесей: не более 0,2 %;

– учитываемый предел: 0,05 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,26 мг $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$.

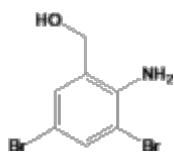
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

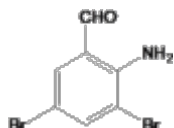
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: С.

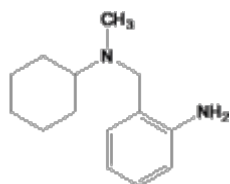
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A, B, D, E.*



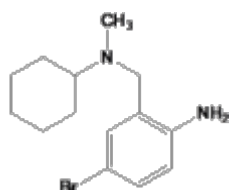
A. 2-Амино-3,5-дибромфенил)метанол.



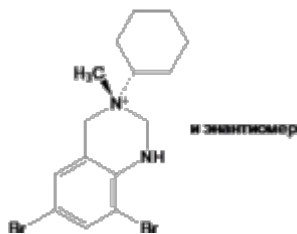
B. 2-Амино-3,5-дибромбензальдегид.



C. 2-[[Циклогексил(метил)амино]метил]анилин.



D. 4-Бром-2-[[циклогексил(метил)амино]метил]анилин.



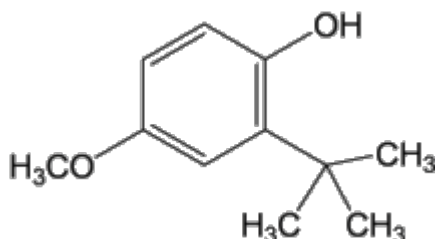
Е. (3*RS*)-6,8-Дибром-3-циклогексил-3-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ий.

07/2016:0880

БУТИЛГИДРОКСИАНИЗОЛ

Butylhydroxyanisolum

BUTYLHYDROXYANISOLE



C₁₁H₁₆O₂
[25013-16-5]

М.м. 180,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бутилгидроксианизол представляет собой 2-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенол, содержащий не более 10 % 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенола.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый, желтоватый или слегка розоватый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в 96 % спирте и жирных маслах. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

В. К 0,5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 10 мл раствора аминопиразолона Р и 1 мл раствора калия феррицианида Р. Перемешивают и прибавляют 10 мл метиленхлорида Р. Энергично встряхивают. После разделения органический слой окрашивается в красный цвет.

С. 10 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл 96 % спирта Р. Прибавляют 1 мл раствора 1 г/л тестостерона пропионата Р в 96 % спирте Р и 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р. Нагревают в водяной бане при температуре 80 °С в течение 10 мин и охлаждают. Появляется красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее, чем пятый по интенсивности эталон наиболее подходящего цвета.

Сопутствующие примеси. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,25 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метиленхлоридом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 25 мг ФСО бутилгидроксианизола растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (a) доводят метиленхлоридом *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (c). 50 мг гидрохинона *P* растворяют в 5 мл 96 % спирта *P* и доводят до объема 100 мл метиленхлоридом *P*. 1 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом *P* до объема 10 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

Подвижная фаза: метиленхлорид *P*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают свежеприготовленной смесью из 10 объемов раствора калия феррицианида *P*, 20 объемов раствора железа (III) хлорида *P1* и 70 объемов воды *P* и просматривают при дневном свете.

Предельное содержание примесей:

– 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенол (не более 10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно фиолетово-синего цвета со значением R_f около 0,35 должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (a);

– гидрохинон (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) пятно, соответствующее гидрохинону, должно быть не интенсивнее пятна основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (c);

– любая другая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора любое пятно, кроме основного и пятен 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенола и гидрохинона, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

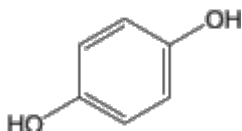
Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ



А. 1,4-Дигидроксibenзол (гидрохинон).

07/2016:РБ0023

#ВАЗЕЛИН

Vaselineum

PARAFFIN, SOFT

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вазелин представляет собой очищенную смесь твердых и жидких углеводородов, получаемых в результате переработки нефти.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белая или желтая тянущаяся нитями мазеобразная масса. Расплавленная субстанция при дневном свете слегка флуоресцирует.

Практически нерастворим в воде и в 96 % спирте, мало растворим в эфире, умеренно растворим в хлороформе.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Температура каплепадения (2.2.17): от 37 °С до 50 °С.

В. 2 г испытуемого образца расплавляют и после получения гомогенной фазы прибавляют 2 мл *воды Р* и 0,2 мл 0,05 М раствора йода. Встряхивают и охлаждают. В твердом верхнем слое появляется фиолетово-розовое или коричневое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 5 г расплавленного испытуемого образца прибавляют 20 мл кипящей *воды Р* и интенсивно встряхивают в течение 1 мин. Выдерживают до охлаждения и разделения фаз. К 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *Р*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание.

Вязкость (2.2.9). Не менее $1,6 \cdot 10^{-5}$ м²/с при температуре 60 °С.

Кислотное число (2.5.1). Не более 0,1. 5,00 г испытуемого образца растворяют, при необходимости подогревая с обратным холодильником, в смеси из равных объемов 96 % спирта *Р* и эфира *Р*, предварительно нейтрализованной 0,1 М раствором калия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина *Р*.

Органические примеси. К 3 г испытуемого образца прибавляют 6 мл кислоты серной *Р*, тщательно перемешивают в фарфоровой ступке и выдерживают в течение 30 мин. Не должно появляться черное окрашивание. Допускается появление коричневого окрашивания.

Жиры и смолы. К 3 г испытуемого образца прибавляют 10 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида *Р* и кипятят в течение 2 мин при встряхивании. Выдерживают до охлаждения и разделения слоев. Водный слой подкисляют кислотой хлористоводородной *Р*. Не должен образовываться осадок и не должна появляться муть.

Восстанавливающие вещества. Испытуемый образец должен выдерживать испытание на восстанавливающие вещества, если субстанцию используют для приготовления глазных мазей. 1,0 г испытуемого образца смешивают с 5 мл *воды очищенной Р*, 2 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Должна сохраняться розовая окраска водного слоя.

Сульфиды. Смесь из 3 г испытуемого образца, 2 капель *раствора свинца (II) ацетата основного Р* и 96 % *спирта Р* нагревают в водяной бане при температуре 70 °С в течение 10 мин. Не должно появляться потемнение.

Сульфатная зола (2.4.14, метод А). Не более 0,05 %. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца

Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

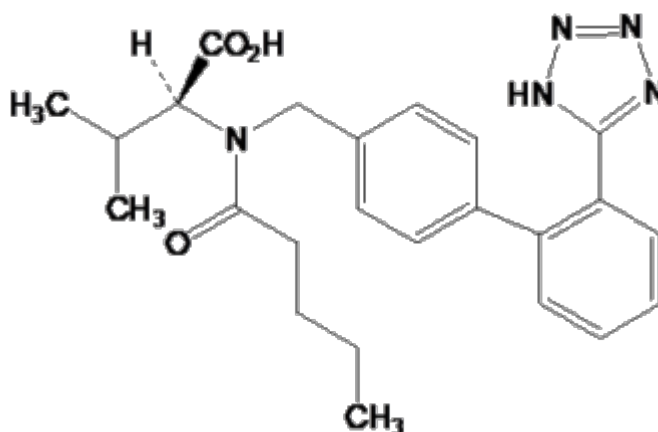
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 15 °С.

07/2016:2423

ВАЛСАРТАН

Valsartanum

VALSARTAN



C₂₄H₂₉N₅O₃
[137862-53-4]

М.м. 435,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-3-Метил-2-[пентаноил[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]амино]бутановая кислота.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, умеренно растворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Проводят определение подлинности А, В или А, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО валсартана[#] или спектр, представленный на рисунке #2423.-1[#].

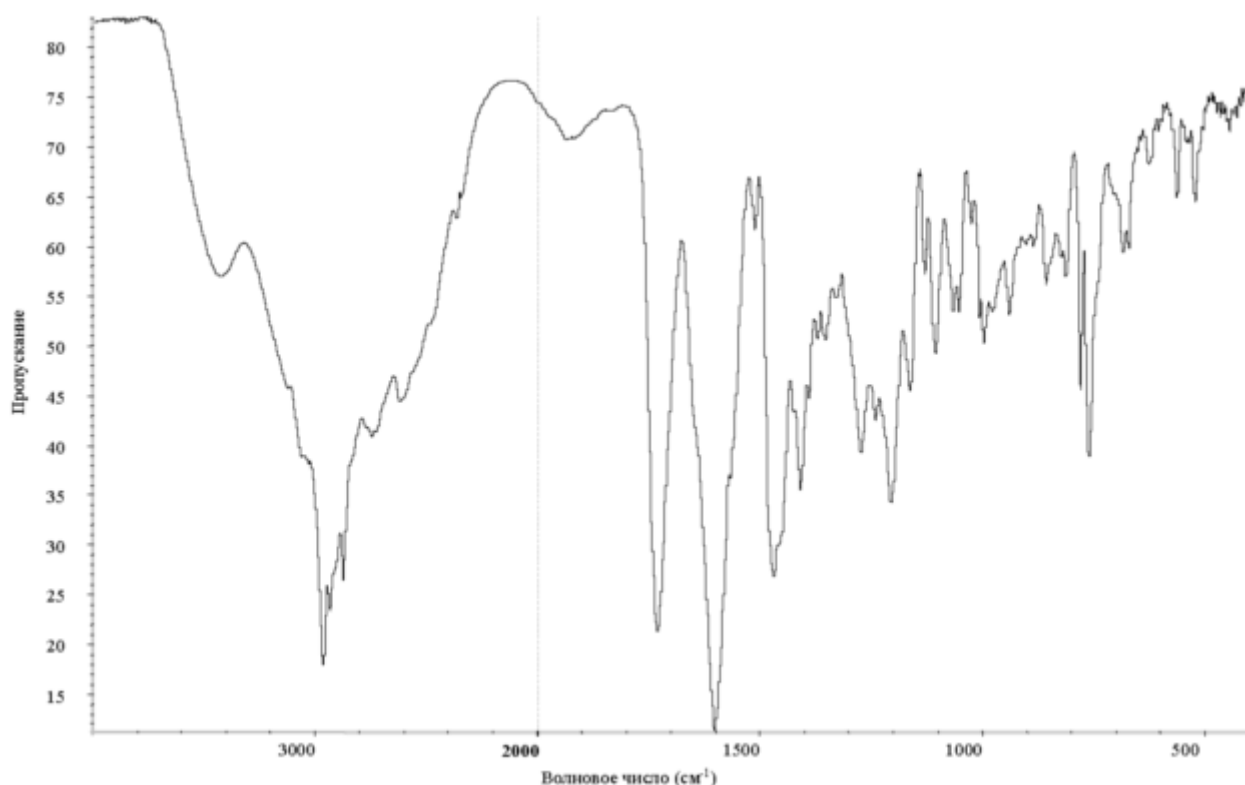


Рисунок #2423.-1. Инфракрасный спектр ФСО валсартана

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «Энантиомерная чистота», как указано в разделе «Испытания».

С. Удельное оптическое вращение (2.2.7). От –64,0 до –69,0 (в пересчете на безводное вещество). 0,200 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

ИСПЫТАНИЯ

Энантиомерная чистота. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 5 мг ФСО валсартана для идентификации пиков (содержит примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем ОД* для хиральных разделений *Р*;

– подвижная фаза: кислота трифторуксусная *Р* – 2-пропанол *Р* – гексан *Р* (0,1:15:85, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания валсартана.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО валсартана* для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к валсартану, время удерживания – около 13 мин): примесь А – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *разрешение:* не менее 2,0 между пиками примеси А и валсартана.

Предельное содержание примесей:

– *примесь А* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера с *ФСО валсартана* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь С) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

Условия хроматографирования:

– *колонка* длиной 0,125 м и внутренним диаметром 3,0 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– *подвижная фаза:* кислота уксусная ледяная Р – ацетонитрил Р1 – вода Р (1:500:500, об/об/об);

– *скорость подвижной фазы:* 0,4 мл/мин;

– *спектрофотометрический детектор*, длина волны 225 нм;

– *объем вводимой пробы:* 10 мкл;

– *время хроматографирования:* 6-кратное время удерживания валсартана.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси С используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО валсартана* для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное удерживание (по отношению к валсартану, время удерживания – около 5 мин): примесь С – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– *разрешение:* не менее 3,0 между пиками примеси С и валсартана.

Предельное содержание примесей:

– *примесь С* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 0,0020 % (20 ppm).

1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из *воды Р* и *ацетона Р* (15:85, об/об) и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора свинца* (1 ppm Рb) Р.

Вода (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,170 г испытуемого образца растворяют в 70 мл 2-пропанола *P* и титруют 0,1 *M* раствором тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле потенциометрически (2.2.20). Все действия проводят в атмосфере азота.

1 мл 0,1 *M* раствора тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле соответствует 21,78 мг $C_{24}H_{29}N_5O_3$.

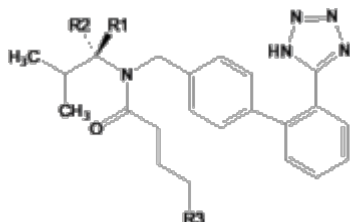
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

ПРИМЕСИ

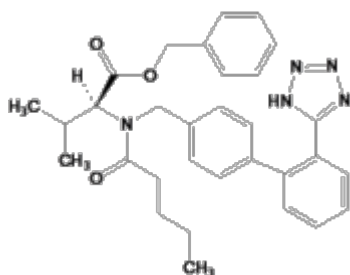
Специфицированные примеси: A, C.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *B*.



A. R₁ = H, R₂ = CO₂H, R₃ = CH₃: (2*R*)-3-Метил-2-[пентаноил[[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]амино]бутановая кислота.

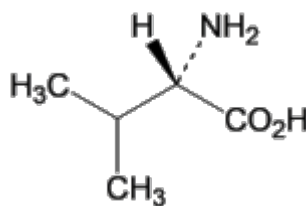
C. R₁ = CO₂H, R₂ = R₃ = H: (2*S*)-2-[Бутаноил[[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]амино]-3-метилбутановая кислота.



B. Бензил-(2*S*)-3-метил-2-[пентаноил[[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]амино]бутаноат.

Valinum

VALINE



C₅H₁₁NO₂
[72-18-4]

М.м. 117,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-2-Амино-3-метилбутановая кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

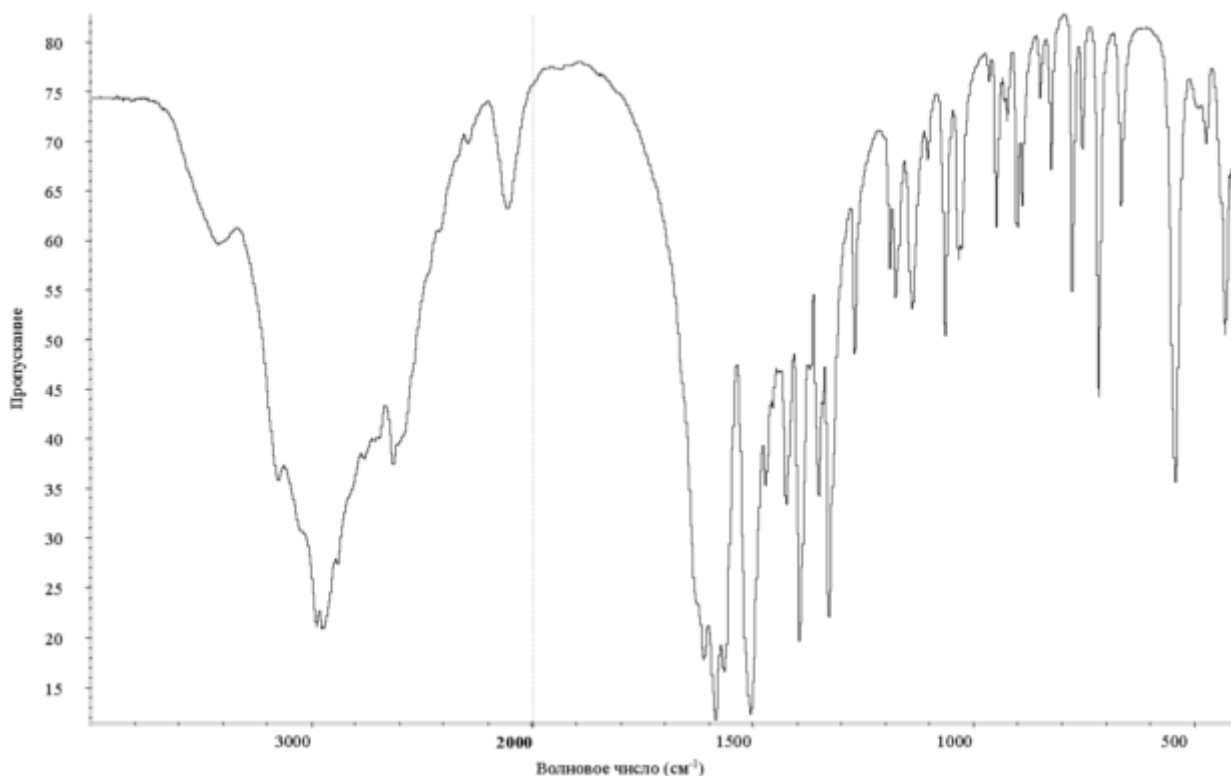
Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО валина[#] или спектр, представленный на рисунке #0796.-1[#].



С. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества. #Тонкослойная хроматография (2.2.27)».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +26,5 до +29,0 (в пересчете на сухое вещество). 2,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P1* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Нингидрин-положительные вещества.

[#]Испытание проводят одним из приведенных ниже методов.[#]

Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Кислота хлористоводородная разведенная P1 или буферный раствор для приготовления образцов, подходящий для используемого оборудования.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг пролина *P* растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (c). 6,0 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) *P* доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг изолейцина *P* (примесь В) и 30 мг лейцина *P* (примесь С) растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Раствор сравнения (e). 30,0 мг изолейцина *P* (примесь В) растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

В аминокислотный анализатор вводят подходящие равные объемы испытуемого раствора, холодного раствора и растворов сравнения. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примесей В и С.

Расчет процентных содержаний:

– для примеси В – используют концентрацию примеси В в растворе сравнения (e);

– для любого нингидрин-положительного вещества, детектируемого при 570 нм – используют концентрацию валина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, детектируемого при 440 нм – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при 570 нм.

Предельное содержание примесей:

– *примесь В при 570 нм:* не более 0,4 % для каждой примеси;

– *любое нингидрин-положительное вещество:* не более 0,2 % для каждой примеси;

– *сумма примесей:* не более 1,0 %;

– *учитываемый предел:* 0,05 %.

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

#Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной разведенной Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (а). 10 мг *ФСО валина* растворяют в *0,1 М растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (с). 10 мг *ФСО валина* и 10 мг *ФСО фенилаланина* растворяют в *0,1 М растворе кислоты хлористоводородной* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ *пластинка со слоем силикагеля Р.*

Подвижная фаза: *кислота уксусная ледяная Р – вода Р – бутанол Р* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают *раствором нингидрина Р* и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 10 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

– *вводимая проба:* испытуемый раствор, раствор сравнения (с), холостой раствор.

Предельное содержание:

– *аммоний при длине волны 570 нм:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонии, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонии на хроматограмме холостого раствора.

[#]Если испытание «Нингидрин-положительные вещества» проводят методом тонкослойной хроматографии, то испытание «Аммония соли» (2.4.1, метод В) проводят следующим образом. 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония* (100 ppm NH_4) Р.[#]

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод Н). Не более 0,0010 % (10 ppm).

Растворитель: вода Р.

0,25 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 0,25 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавляют 30 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 11,71 мг $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

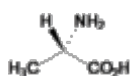
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

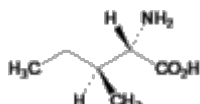
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В.

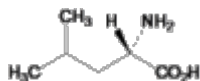
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С.



А. (2S)-2-Аминопропановая кислота (аланин).



В. (2*S*,3*S*)-2-Амино-3-метилпентановая кислота (изолейцин).



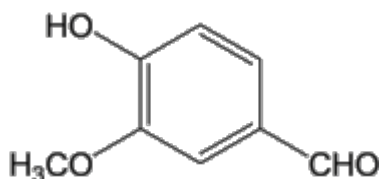
С. (2*S*)-2-Амино-3-метилпентановая кислота (лейцин).

07/2016:0747

ВАНИЛИН

Vanillinum

VANILLIN



C₈H₈O₃
[121-33-5]

М.м. 152,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Гидрокси-3-метоксибензальдегид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и в метаноле. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Температура плавления (2.2.14). От 81 °С до 84 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО ванилина.

С. Хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси», после опрыскивания просматривают при дневном свете.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Д. К 5 мл насыщенного раствора испытуемого образца прибавляют 0,2 мл *раствора железа (III) хлорида Р1*. Появляется синее окрашивание. Полученный раствор нагревают до температуры 80 °С. Появляется коричневое окрашивание. При охлаждении образуется белый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)₆.

Сопутствующие примеси. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,1 г испытуемого образца растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *P* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (a). 10 мг ФСО ванилина растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 0,5 мл испытуемого раствора (a) доводят метанолом *P* до объема 100 мл.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – метанол *P* – метилхлорид *P* (0,5:1:98,5, об/об/об);

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: в потоке холодного воздуха.

Проявление: пластинку сначала просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, после чего опрыскивают раствором динитрофенилгидразина уксусно-хлористоводородного *P* и просматривают при дневном свете.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) при просматривании в ультрафиолетовом свете и при дневном свете любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Реакция с кислотой серной. 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты серной *P*. Через 5 мин окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски смеси из 4,9 мл желтого основного раствора и 0,1 мл красного основного раствора или смеси из 4,9 мл желтого основного раствора и 0,1 мл синего основного раствора (2.2.2, метод I).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в эксикаторе в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,05 %. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,120 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 96 % спирта *P*, прибавляют 60 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 15,21 мг C₈H₈O₃.

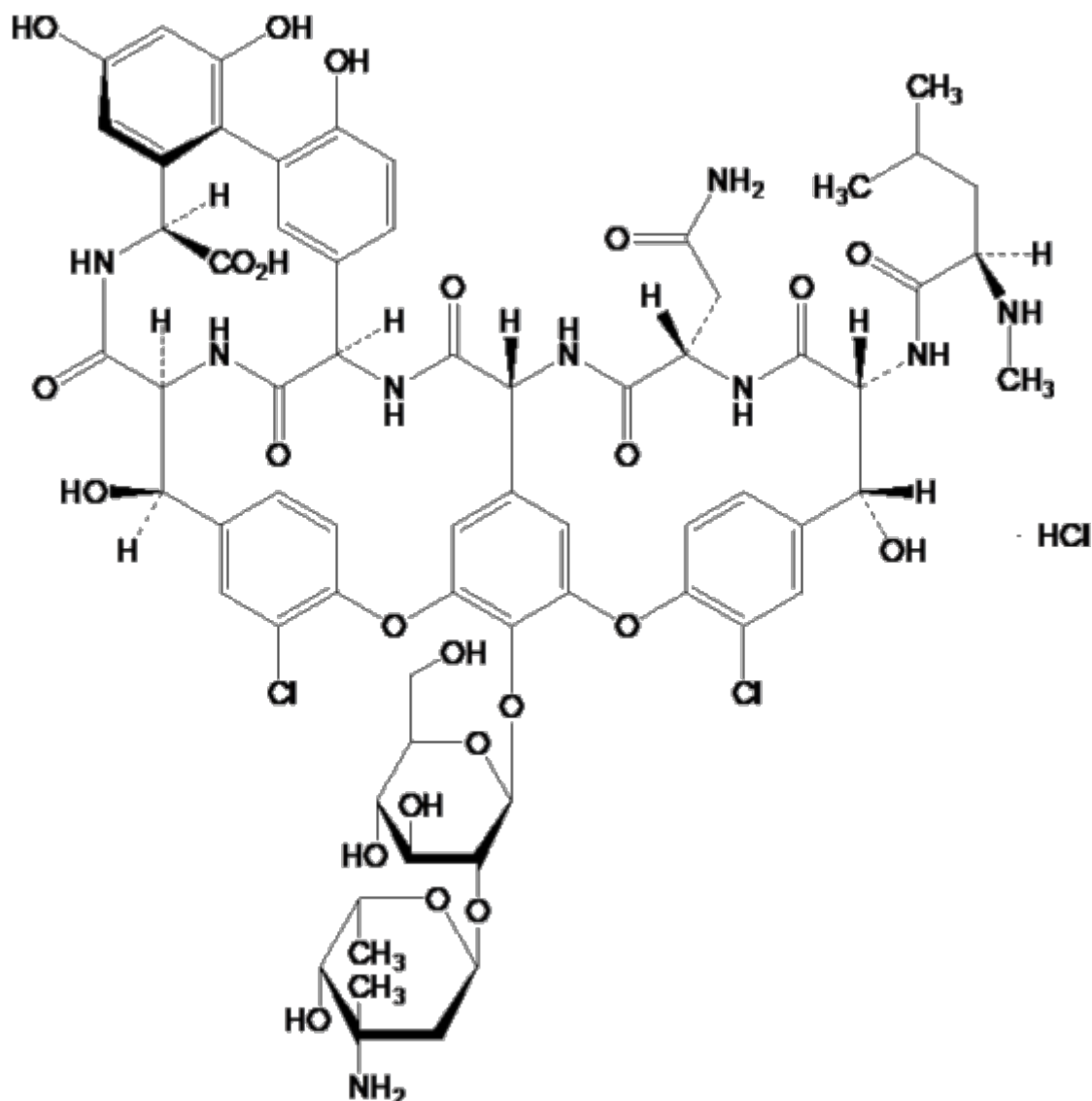
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ВАНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

Vancomycini hydrochloridum

VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE

 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

М.м. 1486

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь гидрохлоридов родственных гликопептидов, состоящая в основном из моногидрохлорида (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*,36*R*,38*aR*)-3-(2-амино-2-оксоэтил)-44-[[2-*O*-(3-амино-2,3,6-тридезоксигексопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозил]окси]-10,19-дихлор-7,22,28,30,32-пентагидрокси-6-[[2-(2*R*)-4-метил-2-(метиламино)пентаноил]амино]-2,5,24,38,39-пентаоксо-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-тетрадекагидро-22*H*-8,11: 18,21-диэтен-23,36-(иминометан)-13,16: 31,35-диметен-1*H*,13*H*-[1,6,9]оксадиазаацетилгексадецин[4,5-*m*][10,2,16]-бензоксадиазаацетилтетракозин-26-карбоновой кислоты (ванкомицин В).

Получают с использованием штаммов *Amycolatopsis orientalis* или любым другим способом.

Активность: не менее 1050 МЕ/мг (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.
Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Ванкомицин В».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (а) по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения.

В. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,10 при длине волны 450 нм. Измеряют оптическую плотность раствора S.

pH (2.2.3). От 2,5 до 4,5. 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Ванкомицин В. Не менее 93,0 %. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы используют в течение 4 ч после приготовления.

Испытуемый раствор (а). 10,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 2,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор (с). 0,5 мл испытуемого раствора (b) доводят подвижной фазой А до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения. Содержимое контейнера *ФСО ванкомицина гидрохлорида* растворяют в воде *P* и разводят этим же растворителем до получения концентрации 0,5 мг/мл. Нагревают при температуре 65 °С в течение 24 ч. Охлаждают.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 4 мл *триэтиламина Р* прибавляют 1996 мл *воды Р* и доводят до pH 3,2 *кислотой фосфорной Р*; к 920 мл полученного раствора прибавляют 10 мл *тетрагидрофурана Р* и 70 мл *ацетонитрила Р*;

– подвижная фаза В: к 4 мл *триэтиламина Р* прибавляют 1996 мл *воды Р* и доводят до pH 3,2 *кислотой фосфорной Р*; к 700 мл полученного раствора прибавляют 10 мл *тетрагидрофурана Р* и 290 мл *ацетонитрила Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–13	100	0
13–22	100 → 0	0 → 100

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 5,0 между двумя основными пиками на хроматограмме раствора сравнения;

– *отношение сигнал/шум*: не менее 5 для основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (с);

– *фактор асимметрии*: не более 1,6 для пика ванкомицина на хроматограмме испытуемого раствора (b).

Содержание ванкомицина В гидрохлорида в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_b \cdot 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)},$$

где:

A_b – площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора (b);

A_t – сумма площадей пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора (a).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Ванкомицин В», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемых растворов (a), (b) и (с).

Содержание каждой примеси в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{\left(\frac{A_t}{25}\right) \cdot 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)},$$

где:

A_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора (a);

A_b – площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора (b);

A_t – сумма площадей пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора (a).

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь*: не более 4,0 %;

– *сумма примесей*: не более 7,0 %;

– *неучитываемый предел* (0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (с).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0030 % (30 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 3,0 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

Вода (2.5.12). Не более 5,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, испытуемый образец должен выдерживать испытание на стерильность методом мембранной фильтрации.

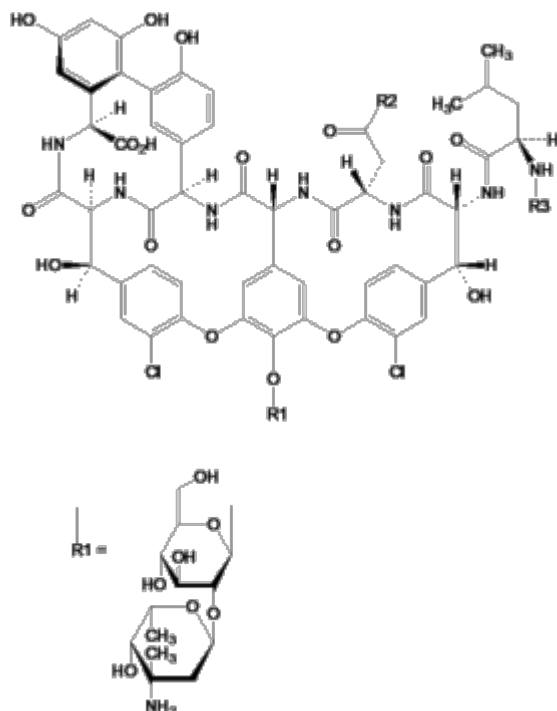
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2). В качестве стандартного образца используют химический стандартный образец *ФСО ванкомицина гидрохлорида*.

ХРАНЕНИЕ

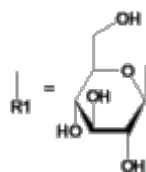
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте. Если субстанция стерильная – в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

ПРИМЕСИ

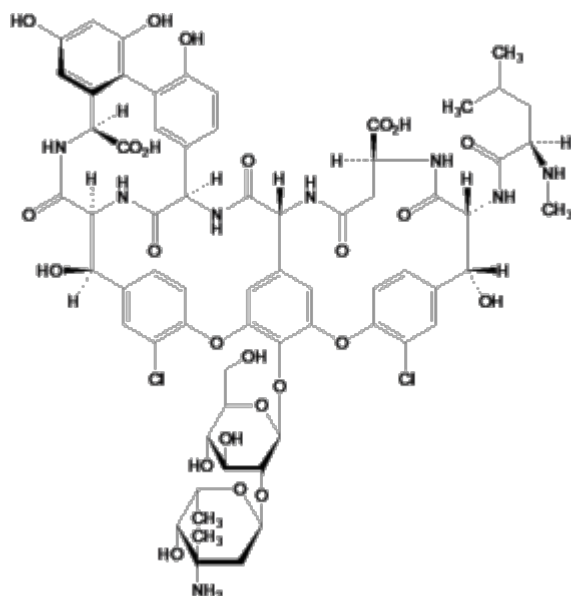


A. R2 = NH₂, R3 = H: *N*-Деметилванкомицин В.

C. R1 = H, R2 = NH₂, R3 = CH₃: Аглюкованкомицин В.



D. R2 = NH₂, R3 = CH₃: Дезванкозаминилванкомицин В.



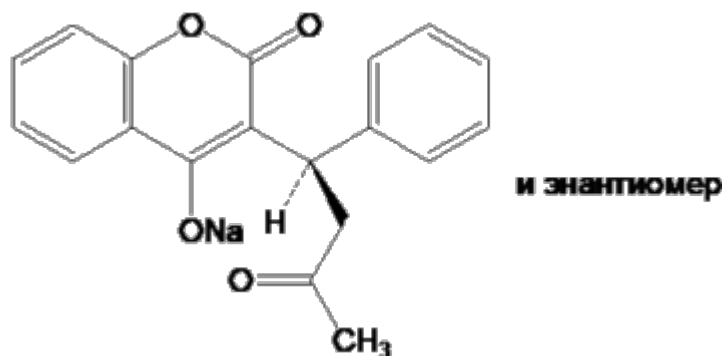
В. (4*S*,7*R*,8*R*,23*R*,24*S*,27*S*,31*aS*_a,37*R*,39*aR*)-45-[[2-*O*-(3-Амино-2,3,6-тридезоксигалакто-3-*C*-метил-α-*L*-лихто-гексопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозил]окси]-11,20-дихлор-8,23,29,31,33-пентагидрокси-7-[[[(2*R*)-4-метил-2-(метиламин)пентаноил]амино]-2,6,25,39,40-пентаоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,24,25,26,27,37,38,39,39а-гексадекагидро-23*H*-9,12: 19,22-диэтен-24,37-(иминометан)-14,17: 32,36-диметен-14*H*-[1,6,10]оксадиазаацетоптадецин[4,5-*m*][10,2,16]бензоксадиазаацетотетракозин-4,27-дикарбоновая кислота ([β Asp³]ванкомицин В).

07/2016:0698

ВАРФАРИН НАТРИЯ

Warfarinum natricum

WARFARIN SODIUM



C₁₉H₁₅NaO₄
[129-06-6]

М.м. 330,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия 2-оксо-3-[(1*RS*)-3-оксо-1-фенилбутил]-2*H*-1-бензопиран-4-олат.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый аморфный порошок. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде и в 96 % спирте, растворим в ацетоне, очень мало растворим в метилхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО варфарина натрия[#] или спектр, представленный на рисунке #0698.-

1[#].

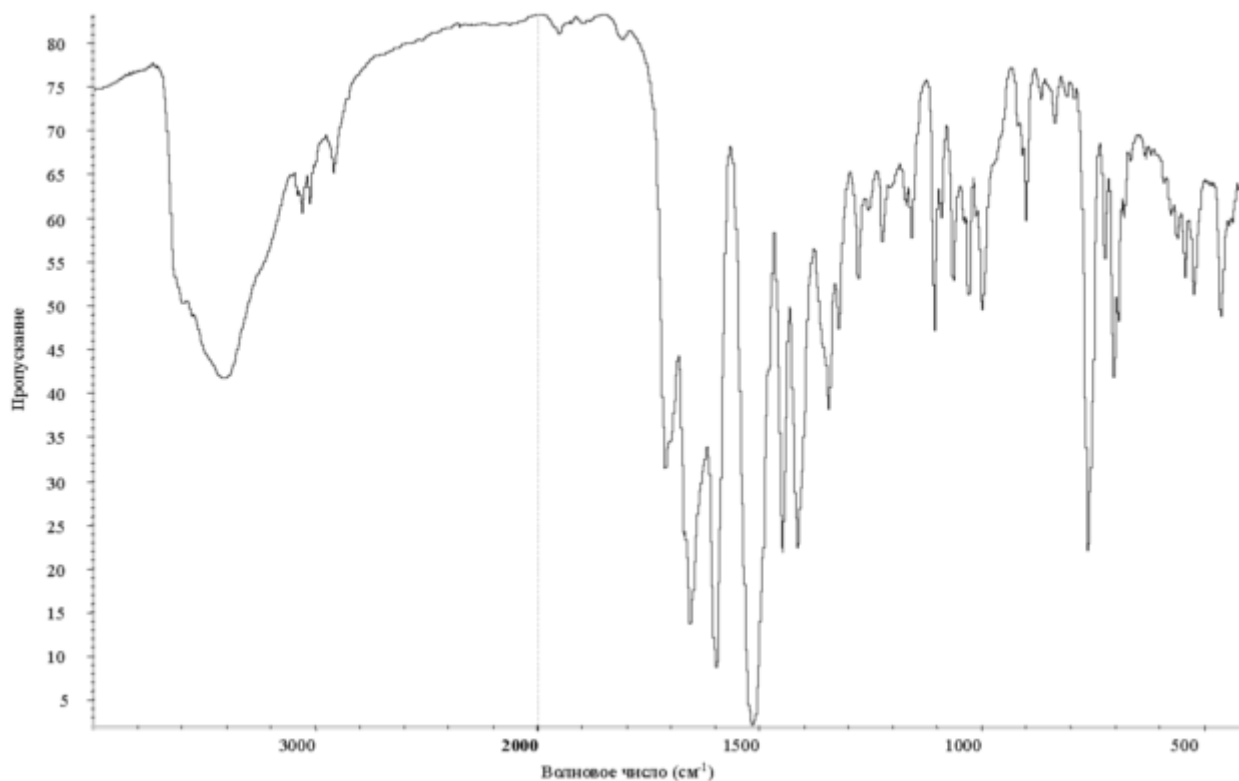


Рисунок #0698.-1. Инфракрасный спектр ФСО варфарина натрия в дисках с калия бромидом Р

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «2-Пропанол», как указано в разделе «Испытания».

С. Испытуемый образец дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 7,6 до 8,6. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Метанол Р – вода Р (25:75, об/об).

Испытуемый раствор. 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 2 мг 4-гидроксикумарина Р (примесь В) и 2 мг бензалацетона Р (примесь С) растворяют в 25 мл метанола Р и доводят водой Р до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *силикагелем цианосилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- температура: 30 °С;
- подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р – ацетонитрил Р – вода Р (1:25:75, об/об/об);
- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 2-кратное время удерживания варфарина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (а).

Относительное удерживание (по отношению к варфарину, время удерживания – около 9 мин): примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками примесей В и С.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В – 0,5; для примеси С – 0,4):

- примеси В, С (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

- сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Фенольные кетоны. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1,25 г испытуемого образца растворяют в растворе 20 г/л *натрия гидроксида Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 385 нм в течение 15 мин после приготовления раствора не должна превышать 0,20.

2-Пропанол (2.4.24, система А). Не более 0,5 %.

Вода (2.5.12). Не более 4,0 %. Определение проводят из 0,750 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе *натрия гидроксида* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором *натрия гидроксида* до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором *натрия гидроксида* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 308 нм.

Рассчитывают содержание $C_{19}H_{15}NaO_4$, используя удельный показатель поглощения, равный 431.

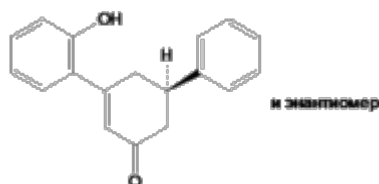
ХРАНЕНИЕ

В воздуонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

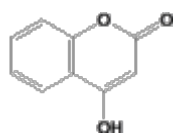
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, С.

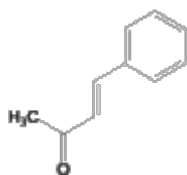
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А.



А. (5*RS*)-3-(2-Гидроксифенил)-5-фенилциклогекс-2-енон.



В. 4-Гидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-он (4-гидроксикумарин).



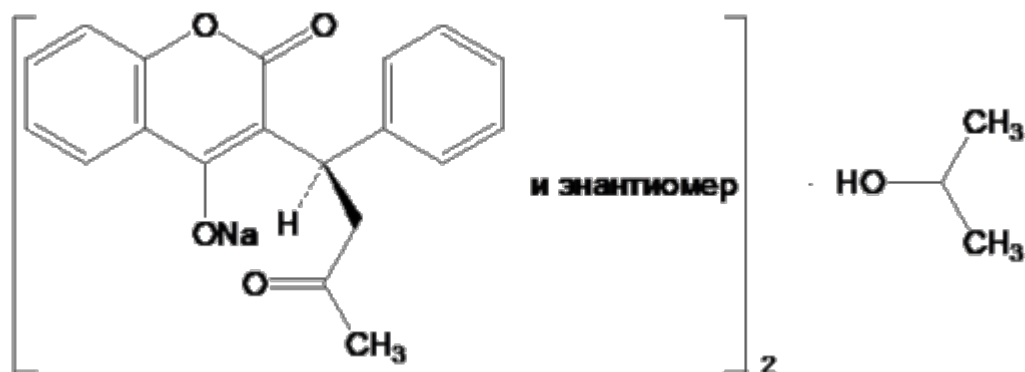
С. (3*E*)-4-Фенилбут-3-ен-2-он (бензалацетон).

07/2016:0699

ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТ

Warfarinum natricum clathratum

WARFARIN SODIUM CLATHRATE



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Представляет собой смесь в форме клатрата варфарина натрия (натрия 2-оксо-3-[(1*RS*)-3-оксо-1-фенилбутил]-2*H*-1-бензопиран-4-олат) и 2-пропанола в молекулярном соотношении 2:1 (соответствует содержанию варфарина натрия около 92 %).

Содержание:

- *варфарин натрия*: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное и свободное от 2-пропанола вещество);
- *2-пропанол*: не менее 8,0 % и не более 8,5 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в ацетоне, очень мало растворим в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО варфарина натрия клатрата [#]или спектр, представленный на рисунке #0699.-1[#].

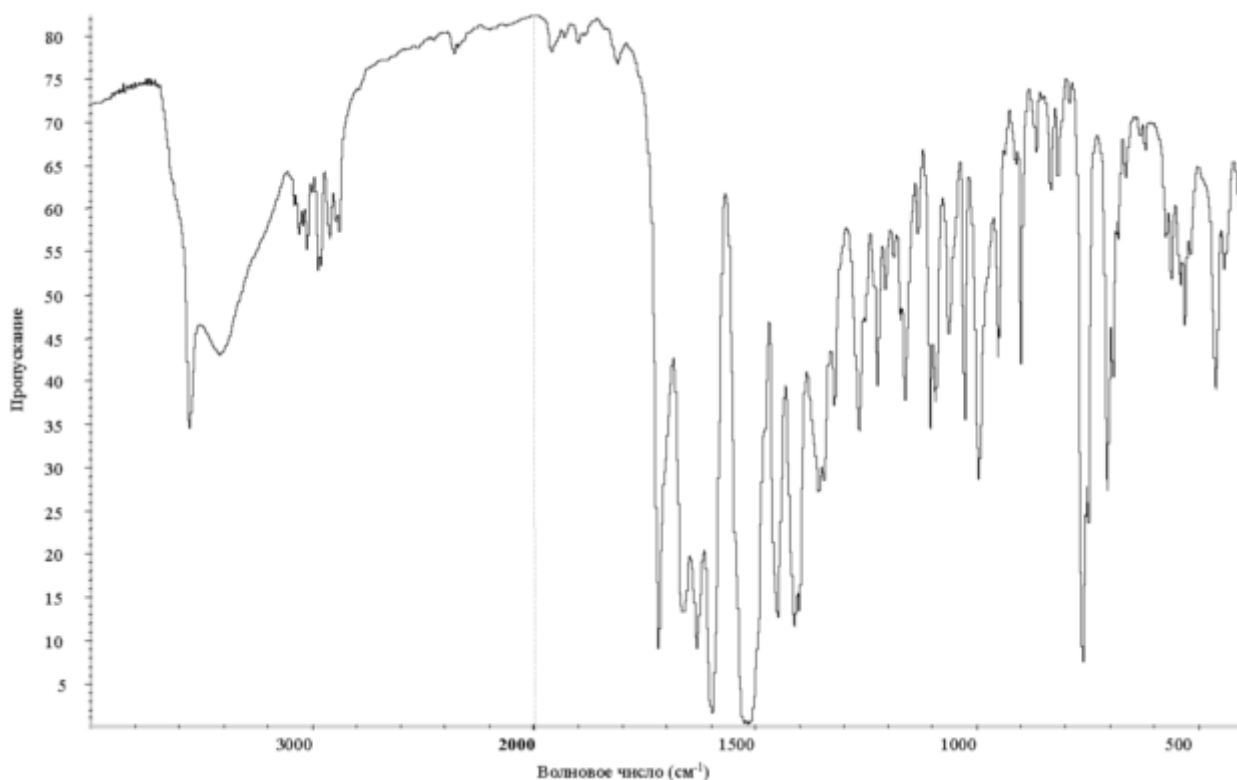


Рисунок #0699.-1. Инфракрасный спектр ФСО варфарина натрия клатрата в дисках с калия бромидом *P*

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «2-Пропанол», как указано в разделе «Испытания».

С. Испытуемый образец дает реакцию (b) на натрий (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 7,6 до 8,6. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Метанол P – вода P (25:75, об/об).

Испытуемый раствор. 40,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 2 мг 4-гидроксикумарина *P* (примесь В) и 2 мг бензалацетона *P* (примесь С) растворяют в 25 мл метанола *P* и доводят водой *P* до объема 100 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем цианосилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – ацетонитрил *P* – вода *P* (1:25:75, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 260 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания варфарина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (а).

Относительное удерживание (по отношению к варфарину, время удерживания – около 9 мин): примесь В – около 0,4; примесь С – около 0,6.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,0 между пиками примесей В и С.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В – 0,5; для примеси С – 0,4):

– примеси В, С (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и С, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Фенольные кетоны. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). 1,25 г испытуемого образца растворяют в растворе 20 г/л натрия гидроксида *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 385 нм в течение 15 мин после приготовления раствора не должна превышать 0,20.

2-Пропанол (2.4.24, система А). Не менее 8,0 % и не более 8,5 %.

Вода (2.5.12). Не более 0,3 %. Определение проводят из 2,500 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 308 нм.

Содержание варфарина натрия ($C_{19}H_{15}NaO_4$) рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 431.

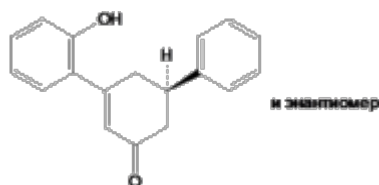
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

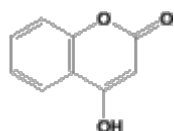
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, С.

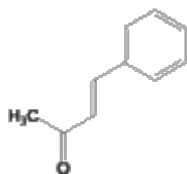
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А.



А. (5*RS*)-3-(2-Гидроксифенил)-5-фенилциклогекс-2-енон.



В. 4-Гидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-он (4-гидроксикумарин).



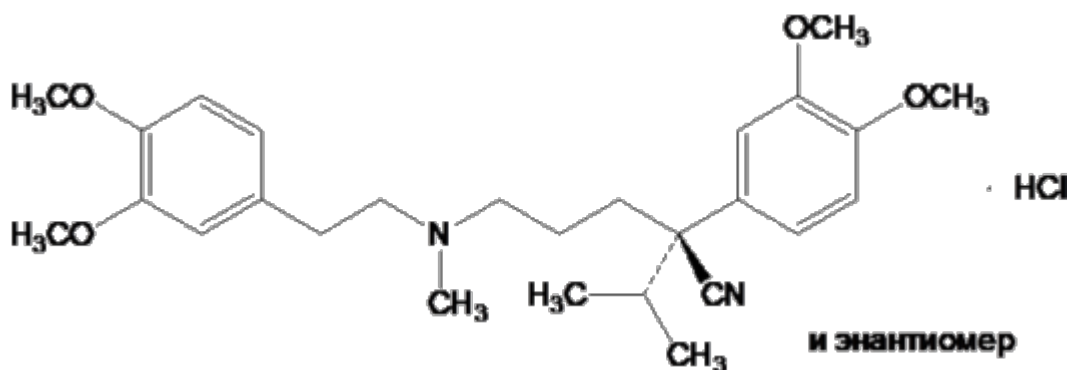
С. (3*E*)-4-Фенилбут-3-ен-2-он (бензалацетон).

07/2016:0573

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД

Verapamili hydrochloridum

VERAPAMIL HYDROCHLORIDE



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$
[152-11-4]

М.м. 491,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрида гидрохлорид.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 144 °С.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной до объема 50,0 мл.

Диапазон длин волн: от 210 нм до 340 нм.

Максимумы поглощения: при 229 нм и при 278 нм.

Плечо: при 282 нм.

Отношение оптических плотностей:

A_{278}/A_{229} – от 0,35 до 0,39.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО верапамила гидрохлорида[#] или спектр, представленный на рисунке #0573.-1[#].

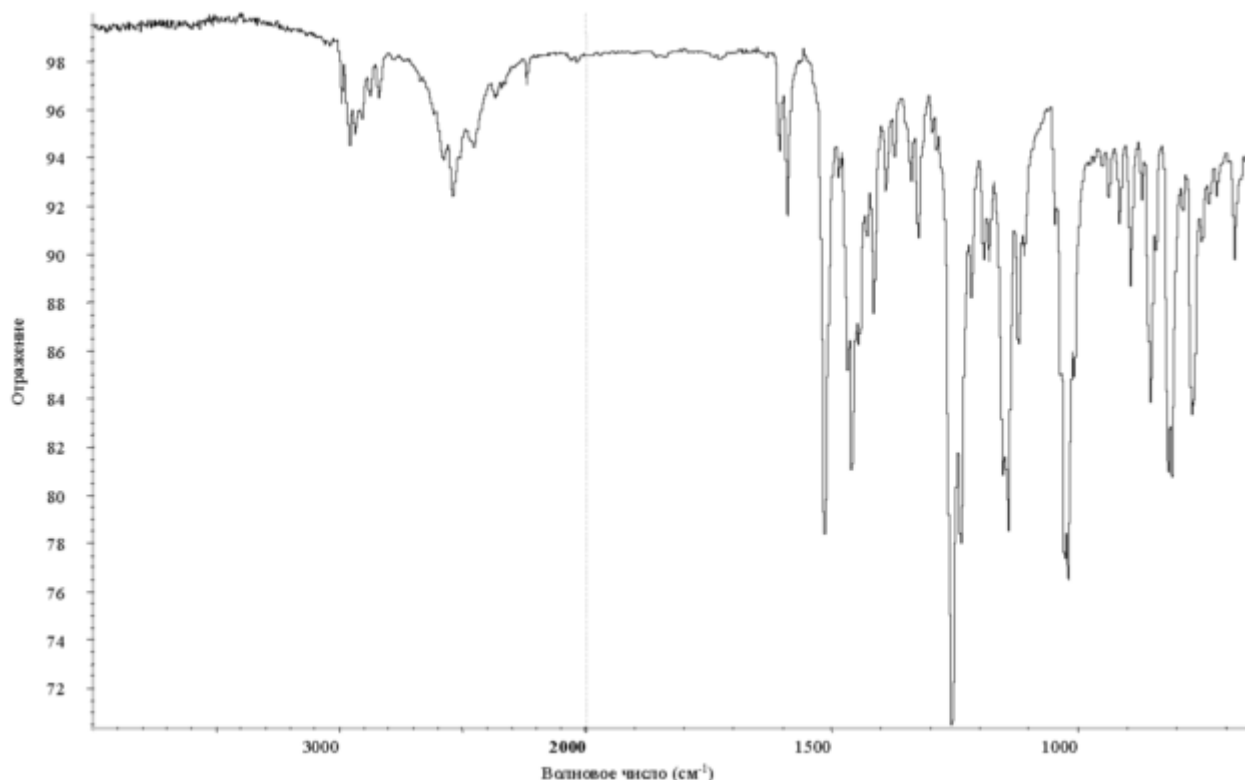


Рисунок #0573.-1. Инфракрасный спектр ФСО верапамила гидрохлорида

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 20 мг ФСО верапамила гидрохлорида растворяют в метиленхлориде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5 мг ФСО папаверина гидрохлорида растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 5 мл этим же раствором.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *F*₂₅₄ *P*.

Подвижная фаза: диэтиламин *P* – циклогексан *P* (15:85, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных основных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. Испытуемый образец дает реакцию (b) хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* при осторожном нагревании и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Раствор S должна быть бесцветным.

pH (2.2.3). От 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора S.

Угол оптического вращения (2.2.7). От $-0,10^{\circ}$ до $+0,10^{\circ}$. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Подвижная фаза А – подвижная фаза В (37:63, об/об).

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 5 мг *ФСО верапамила гидрохлорида*, 5 мг *ФСО верапамила примеси I* и 5 мг *ФСО верапамила примеси М* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная кремнийорганическим аморфным полярно-встроенным октадецилсилильным полимером эндкепированным Р с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 6,97 г/л *дикалия гидрофосфата Р*, доведенный до рН 7,20 *кислотой фосфорной Р*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–22	63	37
22–27	63 → 35	37 → 65
27–35	35	65

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 278 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к верапамилу, время удерживания – около 15 мин): примесь I – около 1,3; примесь М – около 2,4.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками верапамила и примеси I;

– примесь М должна элюироваться из колонки.

Предельное содержание примесей:

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанол безводного Р*, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

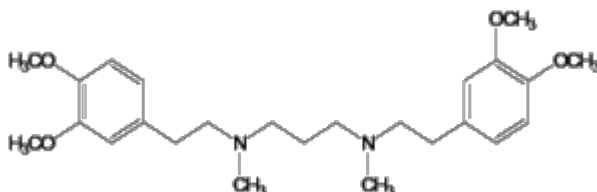
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,11 мг $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

ХРАНЕНИЕ

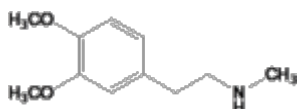
В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

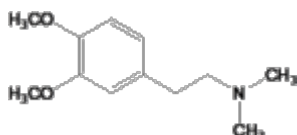
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P.



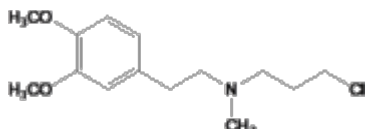
A. *N,N'*-Бис[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-*N,N'*-диметилпропан-1,3-диамин.



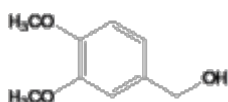
B. 2-(3,4-Диметоксифенил)-*N*-метилэтанамина.



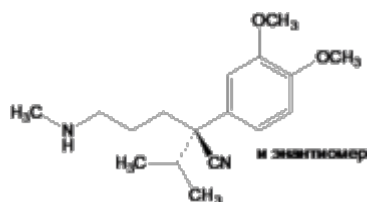
C. 2-(3,4-Диметоксифенил)-*N,N*-диметилэтанамина.



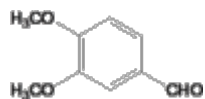
D. 3-Хлор-*N*-[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]-*N*-метилпропан-1-амин.



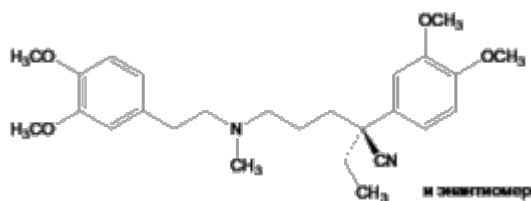
Е. (3,4-Диметоксифенил)метанол.



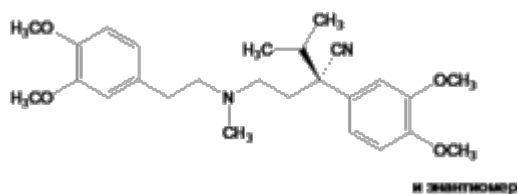
Ф. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(метиламино)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил.



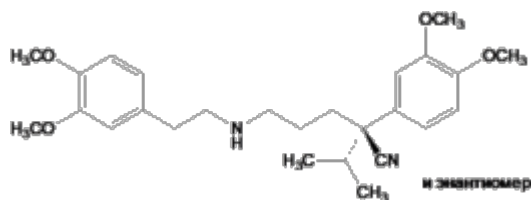
Г. 3,4-Диметоксibenзальдегид.



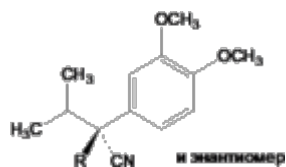
Н. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-этилпентаннитрил.



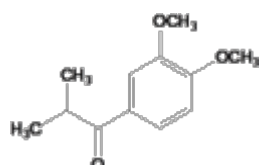
І. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-2-[2-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]этил]-3-метилбутаннитрил.



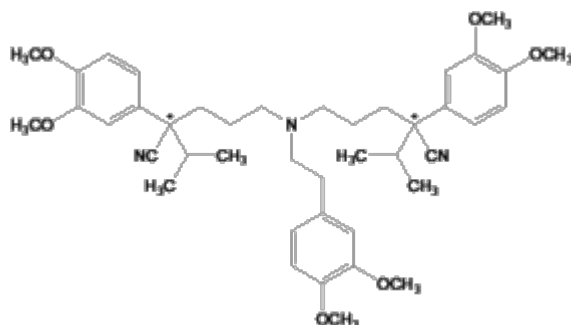
Ј. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино]-2-(1-метилэтил)пентаннитрил (*N*-норверапамил).



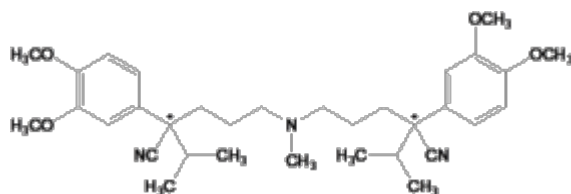
К. (2*RS*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метилбутаннитрил.



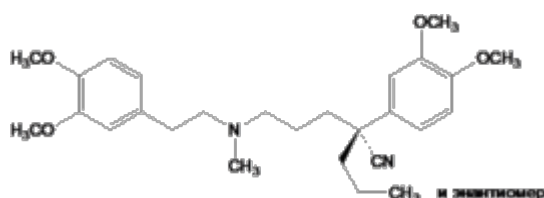
L. 1-(3,4-Диметоксифенил)-2-метилпропан-1-он.



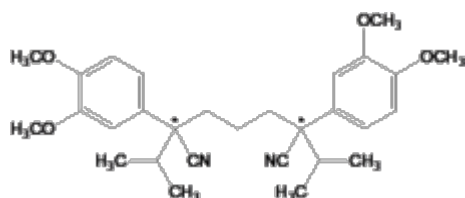
M. 5,5'-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]имино]бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил].



N. 5,5'-(Метилимино)бис[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-метилэтил)пентаннитрил].



O. (2RS)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино]-2-пропилпентаннитрил.



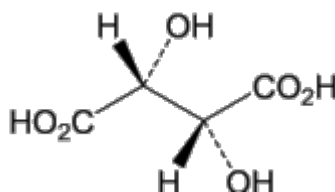
P. 2,6-Бис(3,4-диметоксифенил)-2,6-бис(1-метилэтил)-гептан-1,7-динитрил.

07/2016:0460

ВИННАЯ КИСЛОТА

Acidum tartaricum

TARTARIC ACID



$C_4H_6O_6$
[87-69-4]

М.м. 150,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*,3*R*)-2,3-Дигидроксибутандиовая кислота.

Содержание: не менее 99,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Раствор *S*, приготовленный как указано в разделе «Испытания», имеет сильноокислую реакцию (2.2.4).

В. Испытуемый образец дает реакции на тартраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор *S*. 5,0 г испытуемого образца растворяют в *воде дистиллированной Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

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

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона $Y(J)_6$.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +12,0 до +12,8 (в пересчете на сухое вещество). 5,00 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Щавелевая кислота. Не более 0,0350 % (350 ppm) (в пересчете на безводную щавелевую кислоту). 0,80 г испытуемого образца растворяют в 4 мл *воды Р*. Прибавляют 3 мл *кислоты хлористоводородной Р* и 1 г *цинка Р* в гранулах. Кипятят в течение 1 мин. Выдерживают в течение 2 мин. Переносят надосадочную жидкость в пробирку, содержащую 0,25 мл раствора 10 г/л *фенилгидразина гидрохлорида Р* и нагревают до кипения. Быстро охлаждают, переносят в мерный цилиндр и прибавляют такой же объем *кислоты хлористоводородной Р* и 0,25 мл раствора 50 г/л *калия феррицианида Р*. Встряхивают и выдерживают в течение 30 мин. Розовое окрашивание раствора должно быть не интенсивнее, чем окраска раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 4 мл раствора 0,1 г/л *кислоты щавелевой Р*.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0100 % (100 ppm). 5 мл раствора *S* доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0150 % (150 ppm). 10 мл раствора *S* доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Кальций (2.4.3). Не более 0,0200 % (200 ppm). К 5 мл раствора *S* прибавляют 10 мл раствора 50 г/л *натрия ацетата Р* в *воде дистиллированной Р*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод С). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,2 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,650 г испытуемого образца растворяют в 25 мл воды *P* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*.

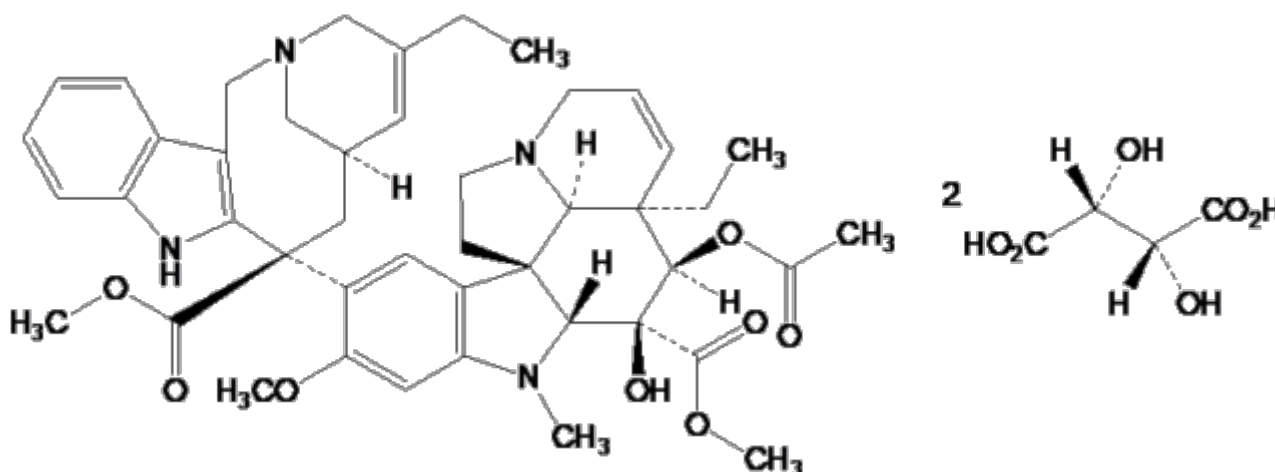
1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 75,05 мг C₄H₆O₆.

07/2016:2107

ВИНОРЕЛБИНА ТАРТРАТ

Vinorelbini tartras

VINORELBINE TARTRATE



C₄₅H₅₄N₄O₈ · 2C₄H₆O₆
[125317-39-7]

М.м. 1079

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил-(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-3a-этил-9-[(6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабисциклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилата дигидробис[(2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат].

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде и в метаноле, практически нерастворим в гексане.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида *P* и экстрагируют, используя 5 мл метилхлорида *P*. Органический слой сушат над натрия сульфатом безводным *P*, фильтруют, упаривают до объема 0,5 мл и наносят на диск из калия бромида *P*. Выпаривают и снимают спектр.

Сравнение: ФСО винорелбина тартрата, обработанный как описано выше, #или спектр, представленный на рисунке #2107.-1#.

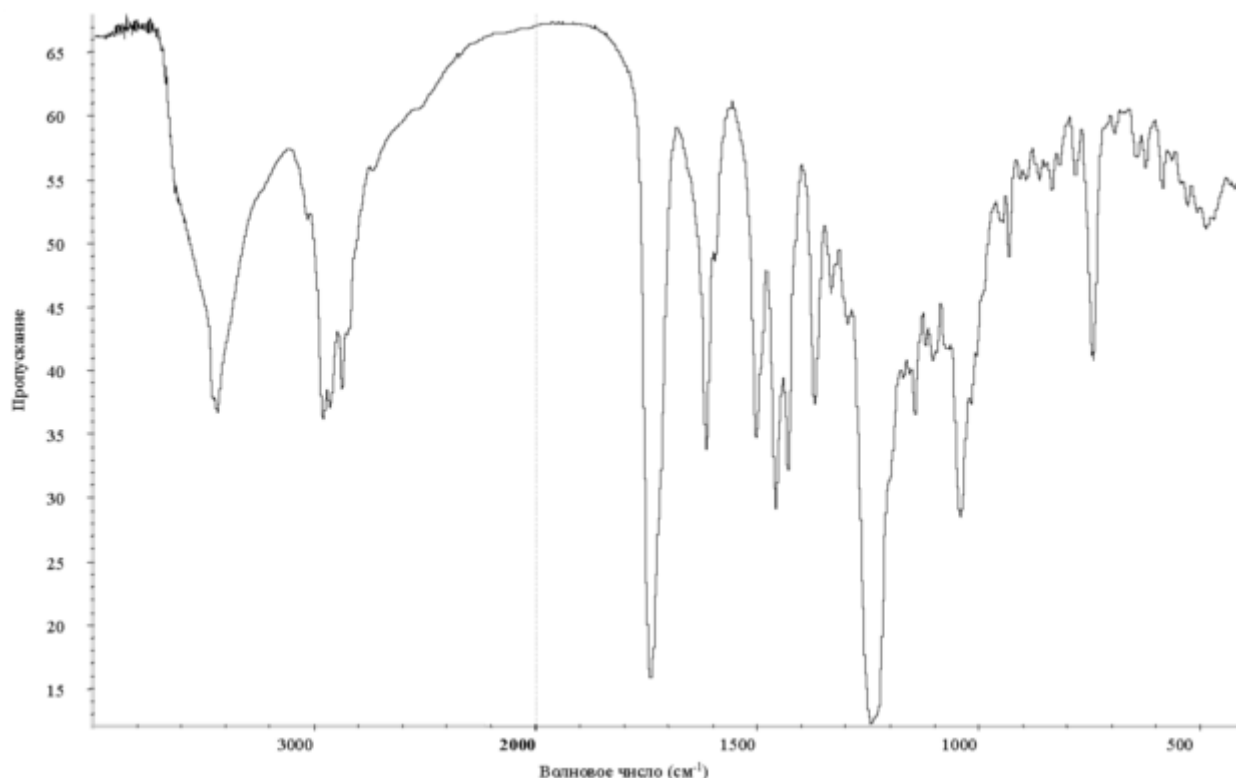


Рисунок #2107.-1. Инфракрасный спектр ФСО винорелбина тартрата

В. Испытуемый образец дает реакцию (b) на тартраты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Количество испытуемого образца, эквивалентное 0,140 г безводного вещества, растворяют в воде *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (2.2.25). Оптическая плотность раствора S при длине волны 420 нм не должна превышать 0,030.

pH (2.2.3). От 3,3 до 3,8. Измеряют pH раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Испытание проводят методом нормализации.

Испытуемый раствор. 35,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 7 мг ФСО винорелбина примеси *B* растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. К 1 мл полученного раствора прибавляют 14 мг ФСО винорелбина тартрата, растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем. Полученный раствор подвергают воздействию ксеноновой лампы при длине волны (310–880) нм в течение часа, обеспечивая дозу 1600 кДж/м² с плотностью потока 500 Вт/м² для образования примеси *A*.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят водой *P* до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3,9 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* (размер частиц 5 мкм) с удельной площадью поверхности 125 м²/г, размером пор 30 нм и содержанием углерода 7 %;

– температура: (35±5) °С;

– подвижная фаза: 1,22 г натрия декансульфоната *P* растворяют в 620 мл метанола *P* и прибавляют 380 мл раствора 7,80 г/л натрия дигидрофосфата *P*, предварительно доведенного до pH 4,2 кислотой фосфорной разведенной *P*;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 267 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания винорелбина.

Относительное удерживание (по отношению к винорелбину, время удерживания – около 14 мин): примесь А – около 0,8; примесь В – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы:

– коэффициент разделения пиков: не менее 4 (H_p – высота пика примеси В относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси В и пик винорелбина на хроматограмме раствора сравнения (а));

– отношение сигнал/шум: не менее 10 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Предельное содержание примесей:

– примесь А: не более 0,3 %;

– любая другая примесь: не более 0,2 %;

– сумма примесей, кроме примеси А: не более 0,7 %;

– неучитываемый предел: на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Бор. Не более 0,0050 % (50 ppm).

Испытуемый раствор. 0,10 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P*. Медленно прибавляют 10,0 мл кислоты серной *P* при охлаждении в ледяной бане. Полученный раствор перемешивают и выдерживают до достижения комнатной температуры, затем прибавляют 10,0 мл раствора 0,5 г/л кислоты карминовой *P* в кислоте серной *P*.

Раствор сравнения. 2,5 мл раствора 0,572 г/л кислоты борной *P* доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора медленно прибавляют 10,0 мл кислоты серной *P* при охлаждении в ледяной бане. Полученный раствор перемешивают и выдерживают до достижения комнатной температуры, затем прибавляют 10,0 мл раствора 0,5 г/л кислоты карминовой *P* в кислоте серной *P*.

Контрольный раствор. К 2,0 мл воды *P* медленно прибавляют 10,0 мл кислоты серной *P* при охлаждении в ледяной бане. Полученный раствор перемешивают и выдерживают до достижения комнатной температуры, затем прибавляют 10,0 мл раствора 0,5 г/л кислоты карминовой *P* в кислоте серной *P*.

Через 45 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора и раствора сравнения в диапазоне от 560 нм до 650 нм, используя контрольный раствор в качестве компенсационного раствора. Максимальное значение оптической плотности для испытуемого раствора должно быть не более чем максимальное значение оптической плотности для раствора сравнения.

Фториды. Не более 0,0050 % (50 ppm).

Потенциометрическое определение (2.2.36, метод *Л*) с использованием фторселективного индикаторного электрода и хлорсеребряного электрода сравнения.

Испытуемый раствор. 0,19 г испытуемого образца растворяют в 20 мл воды *P*, прибавляют 5,0 мл буфера для регулирования ионной силы *P* и доводят водой *P* до объема 50 мл.

Растворы сравнения. К 0,6 мл, 0,8 мл, 1,0 мл, 1,2 мл и 1,4 мл *эталонного раствора фторида (10 ppm F)* *P* прибавляют по 5,0 мл *буфера для регулирования ионной силы P* и доводят *водой P* до объема 50 мл.

Погружают электроды в растворы сравнения и выдерживают в течение 5 мин. Определяют разность потенциалов между электродами через 1 мин стабилизации. Используя полулогарифмическую бумагу, графически отображают разность потенциалов для каждого раствора сравнения как функцию концентрации фторид-иона. В точно таких же условиях проводят определение разности потенциалов для испытуемого раствора и рассчитывают содержание фторид-иона.

Серебро. Не более 0,0005 % (5 ppm).

Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в 10,0 мл *воды P*.

Растворы сравнения. Готовят разведениями *эталонного раствора серебра (5 ppm Ag)* *P* 6,5 % (об/об) раствором *кислоты азотной, свободной от свинца, P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения серебра.

Длина волны: 328,1 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Вода (2.5.12). Не более 4,0 %. Определение проводят из 0,250 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 2 МЕ/мг (в пересчете на основание винорелбина), если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,350 г испытуемого образца растворяют в 40 мл *кислоты уксусной ледяной P* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 53,96 мг $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$.

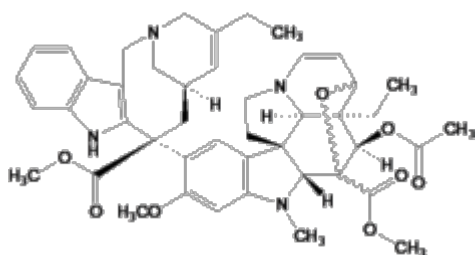
ХРАНЕНИЕ

В среде инертного газа в защищенном от света месте при температуре не выше –15 °С.

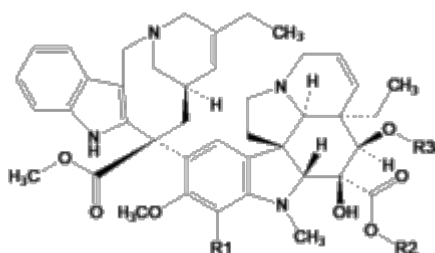
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10 *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): B, C, D, E, F, G, H, I, J.



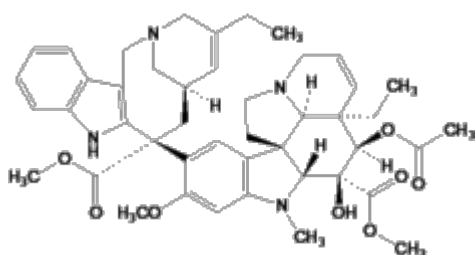
A. Метил-(3a*S*,4*R*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-3,5-эпокси-3а-этил-9-[(6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-3*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.



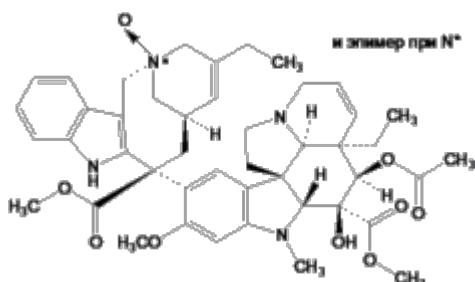
B. R1 = R3 = H, R2 = CH₃: Метил-(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3а-этил-9-[(6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-4,5-дигидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.

H. R1 = R2 = H, R3 = CO-CH₃: (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(Ацетилокси)-3а-этил-9-[(6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоновая кислота.

I. R1 = Br, R2 = CH₃, R3 = CO-CH₃: Метил-(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-7-бром-3а-этил-9-[(6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.

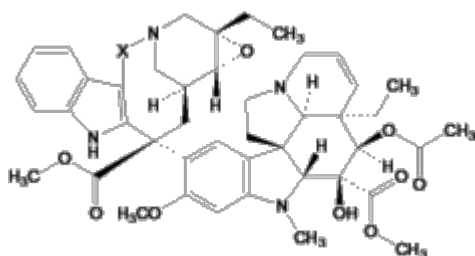


C. Метил-(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-3а-этил-9-[(6*R*,8*R*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-*b*]индол-8-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.



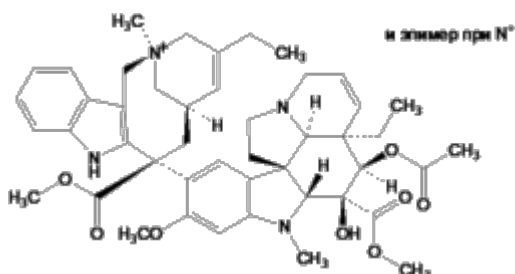
D. Метил-(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-3а-этил-9-[(2*RS*,6*R*,8*S*)-4-этил-8-(метоксикарбонил)-2-оксидо-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азабиклодецино[4,3-

b]индол-8-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.

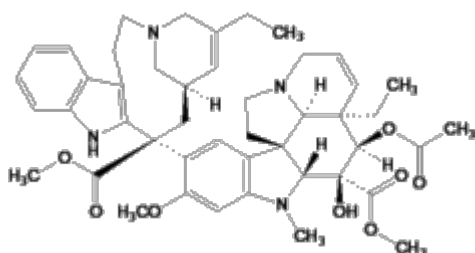


Е. X = CH₂-CH₂: Метил-(1а*S*,11*S*,13*S*,13а*R*)-11-[(3а*R*,4*R*,5*S*,5а*R*,10*bR*,13а*R*)-4-(ацетилокси)-3а-этил-5-гидрокси-8-метокси-5-(метоксикарбонил)-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-9-ил]-1а-этил-1а,4,5,10,11,12,13,13а-октагидро-2*H*-3,13-метанооксирено[9,10]азаациклоундецино[5,4-*b*]индол-11-карбоксилат (леурозин).

Г. X = CH₂: Метил-(1а*S*,10*S*,12*S*,12а*R*)-10-[(3а*R*,4*R*,5*S*,5а*R*,10*bR*,13а*R*)-4-(ацетилокси)-3а-этил-5-гидрокси-8-метокси-5-(метоксикарбонил)-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-9-ил]-1а-этил-1а,2,4,9,10,11,12,12а-октагидро-3,12-метано-3*H*-оксирено[8,9]азаациклодецино[4,3-*b*]индол-10-карбоксилат.



Ф. (2*RS*,6*R*,8*S*)-8-[(3а*R*,4*R*,5*S*,5а*R*,10*bR*,13а*R*)-4-(Ацетилокси)-3а-этил-5-гидрокси-8-метокси-5-(метоксикарбонил)-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-9-ил]-4-этил-8-(метоксикарбонил)-2-метил-1,3,6,7,8,9-гексагидро-2,6-метано-2*H*-азаациклодецино[4,3-*b*]индолий.



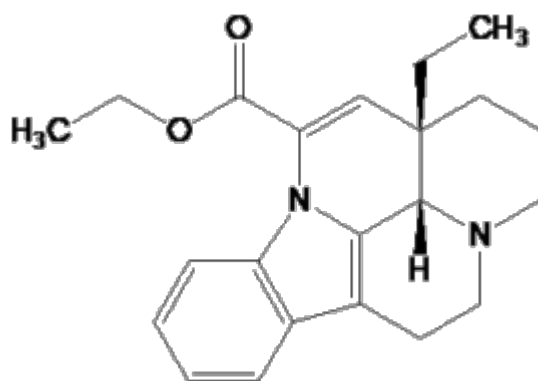
Ж. Метил-(3а*R*,4*R*,5*S*,5а*R*,10*bR*,13а*R*)-4-(ацетилокси)-3а-этил-9-[(7*R*,9*S*)-5-этил-9-(метоксикарбонил)-1,4,7,8,9,10-гексагидро-2*H*-3,7-метаноазаациклоундецино[5,4-*b*]индол-9-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат.

07/2016:2139

ВИНПОЦЕТИН

Vinpocetinum

VINPOCETINE



C₂₂H₂₆N₂O₂
[42971-09-5]

М.м. 350,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этил-(13a*S*,13b*S*)-13a-этил-2,3,5,6,13a,13b-гексагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или слегка желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в метиленхлориде, мало растворим в этаноле безводном.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО винпоцетина[#] или спектр, представленный на рисунке #2139.-1[#].

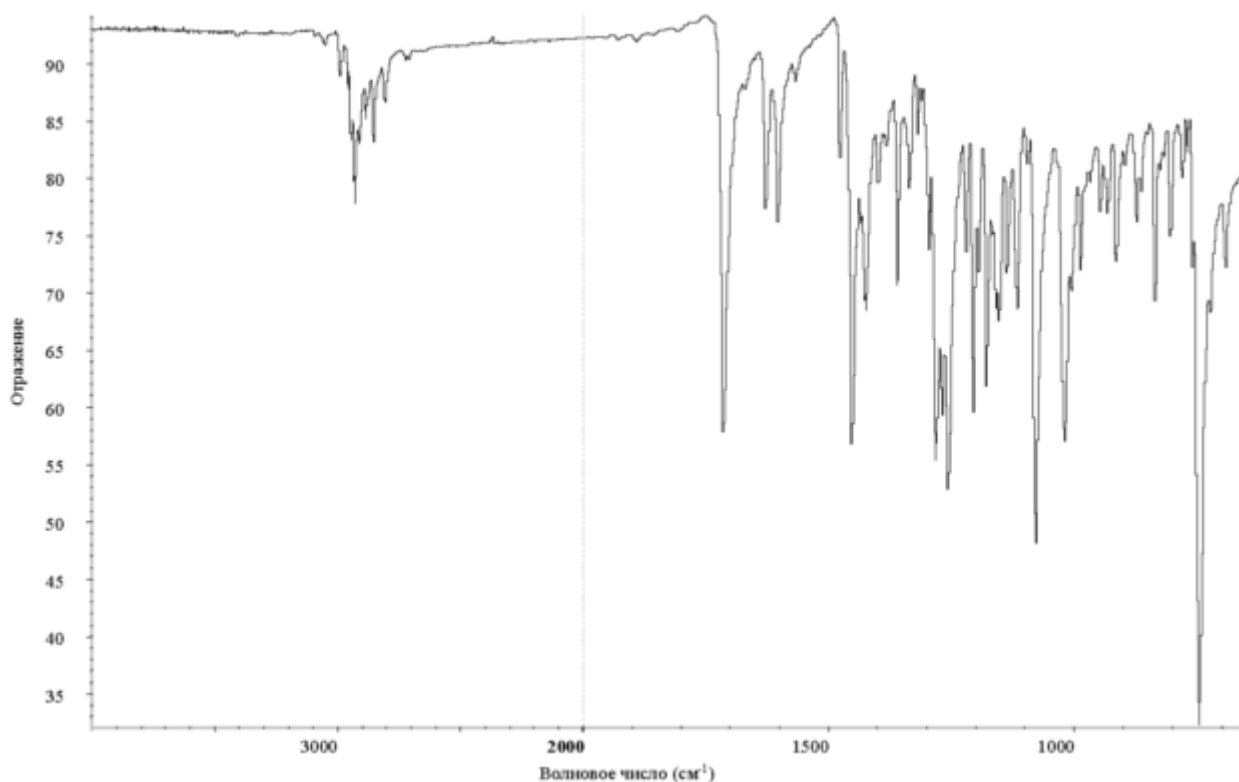


Рисунок #2139.-1. Инфракрасный спектр ФСО винпоцетина

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +127 до +134 (в пересчете на сухое вещество). 0,25 г испытуемого образца растворяют в *диметилформамиде Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мг *ФСО винпоцетина примеси В*, 6,0 мг *ФСО винпоцетина примеси А*, 5,0 мг *ФСО винпоцетина примеси С* и 5,0 мг *ФСО винпоцетина примеси D* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (а) и 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: раствор 15,4 г/л *аммония ацетата Р* – *ацетонитрил Р* (45:55, об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 280 нм;

- объем вводимой пробы: 15 мкл;

- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания винпоцетина.

Относительное удерживание (по отношению к винпоцетину, время удерживания – около 16 мин): примесь А – около 0,4; примесь D – около 0,68; примесь В – около 0,75; примесь С – около 0,83.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками примесей D и В.

Предельное содержание примесей:

- примесь А (не более 0,6 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

- примеси В, D (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям В и D, не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения (с);

- примесь С (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 0,6 площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С и D, не должна превышать площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с);

- сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика винпоцетина на хроматограмме раствора сравнения (с).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 100 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

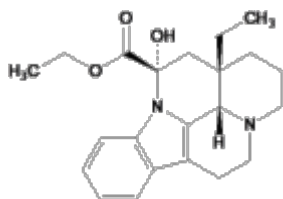
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из равных объемов уксусного ангидрида *P* и кислоты уксусной безводной *P* и титруют 0,1 *M* раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

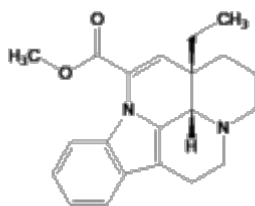
1 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлорной соответствует 35,05 мг $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

ПРИМЕСИ

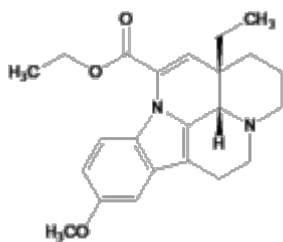
Специфицированные примеси: *A*, *B*, *C*, *D*.



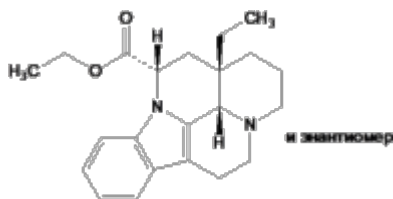
A. Этил(12*S*,13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-12-гидрокси-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (этилвинкаминат).



B. Метил(13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-2,3,5,6,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (аповинкамин).



C. Этил(13*aS*,13*bS*)-13*a*-этил-10-метокси-2,3,5,6,13*a*,13*b*-гексагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (метоксивинпоцетин).



D. Этил(12*RS*,13*aRS*,13*bRS*)-13*a*-этил-2,3,5,6,12,13,13*a*,13*b*-октагидро-1*H*-индол[3,2,1-*de*]пиридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксилат (дигидровинпоцетин).

BISMUTH SUBNITRATE, HEAVY

4[BiNO₃(OH)₂], BiO(OH)
[1304-85-4]

М.м. 1462

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 71,0 % и не более 74,0 % Bi (*А.м.* 209,0) (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде и в 96 % спирте. Растворяется в минеральных кислотах с разложением.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 1 мл раствора S1, приготовленного как указано в разделе «Испытания», доводят *водой Р* до объема 5 мл и прибавляют 0,3 мл *раствора калия йодида Р*. Образуется черный осадок, который растворяется при прибавлении 2 мл *раствора калия йодида Р* с образованием оранжевого раствора.

В. Испытуемый образец дает реакцию (b) на висмут (2.3.1).

С. Испытуемый образец дает реакцию (a) на нитраты (2.3.1).

Д. рН (2.2.3): не более 2,0. Измеряют рН раствора S2, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S1. 5,0 г испытуемого образца встряхивают с 10 мл *воды Р* при осторожном нагревании, прибавляют 20 мл *кислоты азотной Р*, нагревают до растворения, охлаждают и доводят *водой Р* до объема 100 мл.

Раствор S2. 1,00 г испытуемого образца помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и прибавляют 2,0 мл *кислоты азотной, свободной от свинца, Р*. Выдерживают без нагревания, слегка подогревая при необходимости в конце реакции для полного растворения испытуемого образца. Прибавляют 10 мл *воды Р*, встряхивают и прибавляют небольшими порциями 4,5 мл *раствора аммиака, свободного от свинца, Р*, встряхивают и охлаждают. Полученный раствор доводят *водой Р* до объема 20,0 мл, снова встряхивают и выдерживают до оседания твердых частиц. Используют прозрачную надосадочную жидкость.

Кислотность. 1,0 г испытуемого образца суспендируют в 15 мл *воды Р* и встряхивают несколько раз. Выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл *раствора фенолфталеина Р1*. При прибавлении не более 0,5 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться на розовую.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). К 5,0 мл раствора S1 прибавляют 3 мл *кислоты азотной Р* и доводят *водой Р* до объема 15 мл.

Медь. Не более 0,0050 % (50 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. Раствор S2.

Растворы сравнения. Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора меди (10 ppm Cu) *P* с помощью 37 % (об/об) раствора кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения меди.

Длина волны: 324,7 нм.

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

Свинец. Не более 0,0020 % (20 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Раствор S2.

Растворы сравнения. Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P* с помощью 37 % (об/об) раствора кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения свинца.

Длина волны: 283,3 нм (или 217,0 нм, в зависимости от используемого оборудования).

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

Серебро. Не более 0,0025 % (25 ppm). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. Раствор S2.

Раствор сравнения. Готовят соответствующими разведениями эталонного раствора серебра (5 ppm Ag) *P* с помощью 37 % (об/об) раствора кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения серебра.

Длина волны: 328,1 нм.

Генератор атомного пара: воздушно-ацетиленовое пламя.

Вещества, не осаждаемые раствором аммиака. Не более 1,0 %. К 20 мл раствора S1 прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до получения щелочной реакции и фильтруют. Осадок промывают водой *P*. Фильтрат и промывные воды объединяют и выпаривают досуха на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,3 мл кислоты серной разведенной *P* и прокаливают. Масса полученного остатка не должна превышать 10 мг.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 3,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 10 мл смеси из 2 объемов кислоты хлорной *P* и 5 объемов воды *P*. К горячему раствору прибавляют 200 мл воды *P* и 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого *P* и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до появления желтого окрашивания.

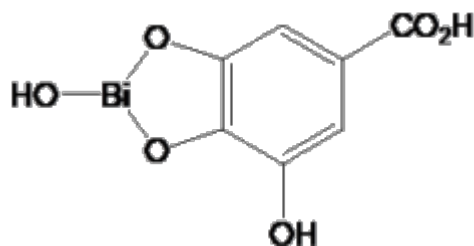
1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,90 мг Bi.

07/2016:1493

ВИСМУТА СУБГАЛЛАТ

Bismuthi subgallas

BISMUTH SUBGALLATE



C₇H₅BiO₆
[99-26-3]

М.м. 394,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Комплексное соединение висмута и галловой кислоты.

Содержание: не менее 48,0 % и не более 51,0 % Bi (А.м. 209,0) (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтый порошок.

Практически нерастворим в воде и в 96 % спирте. Растворяется в минеральных кислотах с разложением и в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием красновато-коричневой жидкости.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 0,1 г испытуемого образца смешивают с 5 мл *воды Р* и 0,1 мл *кислоты фосфорной Р*. Нагревают до кипения и кипятят в течение 2 мин. Охлаждают и фильтруют. При прибавлении к фильтрату 1,5 мл раствора *железа (III) хлорида Р1* появляется черновато-синее окрашивание.

В. Испытуемый образец дает реакцию (b) на висмут (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца помещают в фарфоровую или кварцевую чашку и сжигают, постепенно повышая температуру. Нагревают в муфельной печи при температуре (600±50) °С в течение 2 ч. Охлаждают, полученный остаток растворяют при подогревании в 4 мл смеси из равных объемов *кислоты азотной, свободной от свинца, Р* и *воды Р* и доводят *водой Р* до объема 20 мл.

Кислотность. 1,0 г испытуемого образца встряхивают в течение 1 мин с 20 мл *воды Р* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного Р*. При прибавлении не более 0,15 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* должно появиться желтое окрашивание.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *кислоты азотной разведенной Р*. Нагревают на водяной бане в течение 5 мин и фильтруют. 5 мл фильтрата доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Нитраты. Не более 0,2 %. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 25 мл *воды Р*, затем 25 мл смеси из *кислоты серной Р* и *воды Р* (2:9, об/об). Нагревают при температуре около 50 °С в течение 1 мин при перемешивании и фильтруют. К 10 мл фильтрата осторожно прибавляют 30 мл *кислоты серной Р*. Коричневато-желтое окрашивание полученного раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно следующим образом: к 0,4 г *кислоты галловой Р* прибавляют 20 мл *эталонного раствора нитрата* (100 ppm NO₃) *Р* и 30 мл смеси из *кислоты серной Р* и *воды Р*.

P (2:9, об/об) и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата осторожно прибавляют 30 мл кислоты серной *P*.

Медь. Не более 0,0050 % (50 ppm).

Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. Раствор S.

Растворы сравнения. Готовят путем разведения эталонного раствора меди (10 ppm Cu) *P* 6,5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения меди.

Длина волны: 324,7 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Свинец. Не более 0,0020 % (20 ppm).

Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод II).

Испытуемый раствор. Раствор S.

Растворы сравнения. Готовят путем разведения эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P* 6,5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения свинца.

Длина волны: 283,3 нм (в зависимости от прибора может быть использована линия поглощения при длине волны 217,0 нм).

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Серебро. Не более 0,0025 % (25 ppm).

Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый раствор. Раствор S.

Растворы сравнения. Готовят путем разведения эталонного раствора серебра (5 ppm Ag) *P* 6,5 % (об/об) раствором кислоты азотной, свободной от свинца, *P*.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения серебра.

Длина волны: 328,1 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Вещества, не осаждаемые раствором аммиака. Не более 1,0 %. 2,0 г испытуемого образца помещают в фарфоровую или кварцевую чашку и сжигают, постепенно повышая температуру до (600±50) °С, и охлаждают. Полученный остаток смачивают 2 мл кислоты азотной *P*, выпаривают досуха на водяной бане, затем осторожно нагревают и сжигают при температуре (600±50) °С. После охлаждения остаток растворяют в 5 мл кислоты азотной *P* и доводят водой *P* до объема 20 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до щелочной реакции и фильтруют. Промывают остаток водой *P* и выпаривают объединенные фильтрат и промывные воды досуха на водяной бане. К полученному остатку прибавляют 0,3 мл кислоты серной разведенной *P* и прокаливают. Масса остатка после прокаливания не должна превышать 10 мг.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не менее 7,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 3 ч.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

К 0,300 г испытуемого образца прибавляют 10 мл смеси из равных объемов кислоты азотной *P* и воды *P*, нагревают до кипения и кипятят в течение 2 мин. Прибавляют 0,1 г калия хлората *P*, нагревают до кипения и кипятят в течение 1 мин. Прибавляют 10 мл воды *P* и нагревают до обесцвечивания раствора. К горячему раствору прибавляют 200 мл воды *P* и 50 мг ксиленолового оранжевого индикаторной смеси *P*. Титруют 0,1 М раствором натрия эдтата до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,90 мг Вi.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

07/2016:1927

ВОДА ВЫСОКООЧИЩЕННАЯ

Aqua valde purificata

WATER, HIGHLY PURIFIED

H₂O

М.м. 18,02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода высокоочищенная предназначена для приготовления лекарственных средств, если необходима вода повышенного биологического качества, кроме тех случаев, в которых необходимо использование только *Воды для инъекций*.

ПРОИЗВОДСТВО

Воду высокоочищенную получают из воды питьевой, отвечающей всем требованиям, установленным соответствующими регуляторными органами.

В настоящее время для получения воды высокоочищенной применяют такие методы, как, например, двойной обратный осмос, используемый с другими подходящими методами, такими как ультрафильтрация и деионизация. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание системы очищения воды.

С целью обеспечения необходимого качества воды применяются валидированные методики, внутрипроцессный контроль электрической проводимости и регулярный мониторинг микробиологической чистоты.

Воду высокоочищенную *in bulk* хранят и используют в условиях, позволяющих избежать роста микроорганизмов и проникновения каких-либо других загрязнений.

Мониторинг микробиологической чистоты. Во время производства и дальнейшего хранения соответствующим образом контролируют и отслеживают суммарное количество жизнеспособных аэробов. Чтобы предупредить неблагоприятные тенденции, устанавливают соответствующие предупреждающие и нормативные пределы. Обычно соответствующий нормативный предел равен 10 КОЕ в 100 мл при определении методом мембранной фильтрации через фильтр с порами не более 0,45 мкм, используя не менее 200 мл воды высокоочищенной и агаризованную среду R2A. Инкубирование проводят при температуре от 30 °C до 35 °C в течение не менее 5 дней.

Агаризованная среда R2A

Экстракт дрожжевой	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г

Агар
Вода очищенная

15,0 г
до 1000 мл

Доводят рН таким образом, чтобы после стерилизации его значение было $7,2 \pm 0,2$. Стерилизуют автоклавированием при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Активация роста на агаризованной среде R2A

– *Приготовление тест-штаммов.* Используют стабильные стандартизованные суспензии тест-штаммов или готовят их, как указано в таблице 1927.-1. Используется техника сохранения эталонного банка культур микроорганизмов (системы эталонного банка) таким образом, чтобы живые микроорганизмы, использованные для инокуляции, были удалены не более чем на 5 пересевов от оригинального контрольного банка культур микроорганизмов. Выращивают каждый из бактериальных штаммов по отдельности, как указано в таблице 1927.-1. Для приготовления испытуемой суспензии используют забуференный раствор натрия хлорида и пептона рН 7,0 или фосфатный буферный раствор рН 7,2. Приготовленные суспензии используют в течение 2 ч или в течение 24 ч при хранении при температуре от 2 °С до 8 °С. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus subtilis* для инокуляции может быть использован необходимый объем стабильной суспензии спор. Стабильная суспензия спор хранится при температуре от 2 °С до 8 °С в течение валидированного периода времени.

Таблица 1927.-1

Активация роста на агаризованной среде R2A

Микроорганизм	Приготовление испытуемого штамма	Активация роста
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , такие как ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °С (18–24) ч	Агаризованная среда R2A ≤ 100 КОЕ (30–35) °С ≤ 3 дней
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °С (18–24) ч	Агаризованная среда R2A ≤ 100 КОЕ (30–35) °С ≤ 3 дней

– *Активация роста.* Проводят испытание каждой серии готовой среды и каждой серии среды, приготовленной из сухой среды или из указанных ингредиентов. Пластинки с агаризованной средой R2A инокулируют по отдельности небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов, указанных в таблице 1927.-1, и инкубируют в условиях, указанных в таблице. Обнаруживаемый рост не должен отличаться от значения, найденного для стандартизованного инокулята, более чем в 2 раза. Рост микроорганизмов для свежеприготовленного инокулята должен быть сравним с ростом, который был получен с использованием ранее испытанной и утвержденной серией среды.

Содержание общего органического углерода (2.2.44). Не более 0,5 мг/л.

Электропроводность. Проводят в режиме *off-line* или *in-line* в следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

Измерительная камера:

– электроды должны быть из соответствующего материала, например из нержавеющей стали;

– постоянная камеры: постоянная камеры обычно сертифицируется производителем и затем проверяется через установленные интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора, имеющего электропроводность менее $1500 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, или в сравнении с камерой с сертифицированным значением постоянной камеры; постоянная камеры считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от сертифицированного значения; при несоответствии необходимо проводить повторную градуировку.

Кондуктометр: точность $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ или лучше в самом низком диапазоне.

Система градуировки (измерительная камера и кондуктометр):

– относительно одного или более соответствующих сертифицированных стандартных растворов;

– точность: в пределах 3 % от измеренной электропроводности плюс $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Градуировка кондуктометра: проводят градуировку для каждого используемого диапазона измерений после отсоединения камеры и с использованием сертифицированных резисторов точности или аналогичных приспособлений с неопределенностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если измерительная камера *in-line* не может быть демонтирована, система градуировки может быть проведена относительно калиброванного измерительного прибора с измерительной камерой, расположенной близко к калибруемой камере в водном потоке.

Измерение температуры: отклонение $\pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

МЕТОДИКА

Первая стадия

1. Измеряют электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

2. Используя таблицу 1927.-2, находят самое близкое табличное значение температуры к измеренной, но не выше измеренной температуры. Соответствующее значение электропроводности является пределом для данной температуры.

Таблица 1927.-2

Первая стадия

Требуемые значения электропроводности при определенной температуре (измерение электропроводности без температурной компенсации)

Температура ($^{\circ}\text{C}$)	Электропроводность ($\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7

95	2,9
100	3,1

3. Если измеренная электропроводность не превышает значение, указанное в таблице 1927.-2, то испытуемая вода удовлетворяет требованиям к электропроводности. Если значения электропроводности выше табличного, переходят ко второй стадии.

Вторая стадия

4. Переносят определенное количество испытуемой воды (100 мл или более) в подходящий контейнер и перемешивают испытуемый образец. Корректируют температуру, если необходимо, и, поддерживая ее на уровне $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$, начинают энергично взбалтывать испытуемый образец, периодически измеряя электропроводность. Записывают значение электропроводности, когда изменение электропроводности в течение 5 мин (из-за захвата углерода диоксида атмосферы) составит менее $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

5. Если электропроводность не превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, то испытуемая вода удовлетворяет требованиям к электропроводности. Если электропроводность превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, переходят к третьей стадии.

Третья стадия

6. Проводят данное испытание в течение приблизительно 5 мин с момента определения электропроводности, как указано в пункте 5 стадии 2, поддерживая температуру испытуемого образца $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$. К испытуемому образцу прибавляют свежеприготовленный насыщенный *раствор калия хлорида Р* (0,3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН (2.2.3) с точностью до 0,1.

7. Используя таблицу 1927.-3, определяют предельное значение электропроводности при измеренном, как указано в пункте 6, значении рН. Если измеренная электропроводность, как указано в пункте 4 стадии 2, не превышает требуемое значение электропроводности для определенного рН, то испытуемая вода выдерживает испытание на электропроводность. Если же измеренная электропроводность превышает это значение или значение рН выходит за пределы 5,0–7,0, то испытуемая вода не выдерживает испытание на электропроводность.

Таблица 1927.-3

Третья стадия

Требуемые значения электропроводности при определенном значении рН для образцов в уравновешенном состоянии (температура и атмосферное давление)

рН	Электропроводность ($\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0,1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Через 15 мин голубое окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 4,5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO_3) *P*.

Алюминий (2.4.17). 0,000001 % (10 ppb), если вода высокоочищенная предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Эталон. Смешивают 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm Al) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мл.

#Пирогенность. На испытуемой воде высокоочищенной готовят раствор 9 г/л натрия хлорида *P*. Тест-доза 10 мл на 1 кг массы животного.

Испытание «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

– вода высокоочищенная пригодна для производства растворов для диализа.

07/2016:0169

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Aqua ad iniectabile

WATER FOR INJECTIONS

H_2O

М.м. 18,02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для инъекций предназначена для изготовления лекарственных средств для парентерального применения, когда вода для инъекций используется в качестве носителя (вода для инъекций *in bulk*), или для растворения или разведения субстанций или лекарственных средств для парентерального применения (вода для инъекций стерильная).

Вода для инъекций *in bulk*

ПРОИЗВОДСТВО

Воду для инъекций *in bulk* получают из воды питьевой, отвечающей всем требованиям, установленным соответствующими регуляторными органами, или из воды очищенной. Ее получают одним из следующих методов:

с помощью дистилляции на оборудовании, контактирующая с водой поверхность которого изготовлена из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла, и которое обеспечено эффективным приспособлением для предотвращения захвата капель;

с помощью процессов очистки, эквивалентных дистилляции. Подходящим процессом является двухступенчатый обратный осмос в сочетании с другими подходящими способами очистки, такими как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация. #О реализации таких процессов производитель должен уведомить компетентный уполномоченный орган, ответственный за организацию и проведение инспектирования фармацевтической деятельности на соответствие требованиям надлежащей производственной практики.#

Для каждого из методов производства существенным является корректный контроль процесса и обслуживание оборудования. Для подтверждения получения воды надлежащего качества используют валидированные процессы, внутрипроизводственный мониторинг удельной электропроводности, регулярный мониторинг содержания общего органического углерода и микробиологической чистоты.

Первую порцию воды, полученную в начале работы, отбрасывают.

Воду для инъекций *in bulk* хранят и используют в условиях, позволяющих избежать роста микроорганизмов и проникновения каких-либо других загрязнений.

Мониторинг микробиологической чистоты. В течение производства и дальнейшего хранения соответствующим образом контролируют и отслеживают суммарное количество жизнеспособных аэробов. Чтобы предупредить неблагоприятные тенденции, устанавливают соответствующие предупреждающие и нормативные пределы. Обычно соответствующий нормативный предел равен 10 КОЕ в 100 мл при определении методом мембранной фильтрации через фильтр с порами не более 0,45 мкм, используя не менее 200 мл воды для инъекций *in bulk* и агаризованную среду R2A. Инкубирование проводят при температуре от 30 °C до 35 °C в течение не менее 5 дней. При производстве воды для инъекций *in bulk*, используемой в дальнейшем для асептического изготовления лекарственных средств, может возникнуть необходимость установить более жесткие предупреждающие пределы.

Агаризованная среда R2A

Экстракт дрожжевой	0,5 г
Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар	15,0 г
Вода очищенная	до 1000 мл

Доводят pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение было $7,2 \pm 0,2$. Стерилизуют автоклавированием при температуре 121 °C в течение 15 мин.

Активация роста на агаризованной среде R2A

– *Приготовление тест-штаммов.* Используют стабильные стандартизованные суспензии тест-штаммов или готовят их, как указано в таблице 0169.-1. Используется техника сохранения эталонного банка культур микроорганизмов (системы эталонного

банка) таким образом, чтобы живые микроорганизмы, использованные для инокуляции, были удалены не более чем на 5 пересевов от оригинального контрольного банка культур микроорганизмов. Выращивают каждый из бактериальных штаммов по отдельности, как указано в таблице 0169-1. Для приготовления испытуемой суспензии используют забуференный раствор натрия хлорида и пептона pH 7,0 или фосфатный буферный раствор pH 7,2. Приготовленные суспензии используют в течение 2 ч или в течение 24 ч при хранении при температуре от 2 °С до 8 °С. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus subtilis* для инокуляции может быть использован необходимый объем стабильной суспензии спор. Стабильная суспензия спор хранится при температуре от 2 °С до 8 °С в течение валидированного периода времени.

Таблица 0169.-1

Активация роста на агаризованной среде R2A

Микроорганизм	Приготовление испытуемого штамма	Активация роста
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , такие как ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °С (18–24) ч	Агаризованная среда R2A < 100 КОЕ (30–35) °С < 3 дней
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °С (18–24) ч	Агаризованная среда R2A < 100 КОЕ (30–35) °С < 3 дней

– *Активация роста.* Проводят испытание каждой серии готовой среды и каждой серии среды, приготовленной из сухой среды или из указанных ингредиентов. Пластинки с агаризованной средой R2A инокулируют по отдельности небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов, указанных в таблице 0169.-1, и инкубируют в условиях, указанных в таблице. Обнаруживаемый рост не должен отличаться от значения, найденного для стандартизованного инокулята, более чем в 2 раза. Рост микроорганизмов для свежеприготовленного инокулята должен быть сравним с ростом, который был получен с использованием ранее испытанной и утвержденной серий среды.

Содержание общего органического углерода (2.2.44). Не более 0,5 мг/л.

Электропроводность. Проводят в режиме *off-line* или *in-line* в следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

Измерительная камера:

– электроды должны быть из соответствующего материала, например из нержавеющей стали;

– постоянная камеры: постоянная камеры обычно сертифицируется производителем и затем проверяется через установленные интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора, имеющего электропроводность менее 1500 мкСм·см⁻¹, или в сравнении с камерой с сертифицированным значением постоянной камеры; постоянная камеры считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от сертифицированного значения; при несоответствии необходимо проводить повторную градуировку.

Кондуктометр: точность 0,1 мкСм·см⁻¹ или лучше в самом низком диапазоне.

Система градуировки (измерительная камера и кондуктометр):

- относительно одного или более соответствующих стандартных растворов;
- точность: в пределах 3 % от измеренной электропроводности плюс $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Градуировка кондуктометра: проводят градуировку для каждого используемого диапазона измерений после отсоединения камеры и с использованием сертифицированных резисторов точности или аналогичных приспособлений с неопределенностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если измерительная камера *in-line* не может быть демонтирована, система градуировки может быть проведена относительно калиброванного измерительного прибора с измерительной камерой, расположенной близко к калибруемой камере в водном потоке.

Измерение температуры: отклонение $\pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

МЕТОДИКА

Первая стадия

1. Измеряют электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

2. Используя таблицу 0169.-2, находят самое близкое табличное значение температуры к измеренной, но не выше измеренной температуры. Соответствующее значение электропроводности является пределом для данной температуры.

Таблица 0169.-2

Первая стадия

Требуемые значения электропроводности при определенной температуре (измерение электропроводности без температурной компенсации)

Температура ($^{\circ}\text{C}$)	Электропроводность ($\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

3. Если измеренная электропроводность не превышает значение, указанное в таблице 0169.-2, то испытуемая вода удовлетворяет требованиям к электропроводности. Если значения электропроводности выше табличного, переходят ко второй стадии.

Вторая стадия

4. Переносят определенное количество испытуемой воды (100 мл или более) в подходящий контейнер и перемешивают испытуемый образец. Корректируют температуру, если необходимо, и, поддерживая ее на уровне $(25 \pm 1) \text{ }^{\circ}\text{C}$, начинают энергично взбалтывать испытуемый образец, периодически измеряя электропроводность. Записывают значение

электропроводности, когда изменение электропроводности в течение 5 мин (из-за повышения уровня углерода диоксида в атмосфере) составит менее $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

5. Если электропроводность не превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, то испытуемая вода удовлетворяет требованиям к электропроводности. Если электропроводность превышает $2,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, переходят к третьей стадии.

Третья стадия

6. Проводят данное испытание в течение приблизительно 5 мин с момента определения электропроводности, как указано в пункте 5 стадии 2, поддерживая температуру испытуемого образца $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$. К испытуемому образцу прибавляют свежеприготовленный насыщенный *раствор калия хлорида Р* (0,3 мл на 100 мл испытуемого образца) и определяют рН (2.2.3) с точностью до 0,1.

7. С использованием таблицы 0169.-3 определяют предельное значение электропроводности при измеренном, как указано в пункте 6, значении рН. Если измеренная электропроводность, как указано в пункте 4 стадии 2, не превышает требуемое значение электропроводности для определенного рН, то испытуемая вода выдерживает испытание на электропроводность. Если же измеренная электропроводность превышает это значение или значение рН выходит за пределы 5,0–7,0, то испытуемая вода не выдерживает испытание на электропроводность.

Таблица 0169.-3

Третья стадия

Требуемые значения электропроводности при определенном значении рН для образцов в уравновешенном состоянии (температура и атмосферное давление)

рН	Электропроводность ($\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более $0,00002\%$ (0,2 ppm). 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *Р*, 0,1 мл раствора дифениламина *Р* и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *Р*. Пробирку переносят в водяную баню, нагретую до температуры

50 °С. Через 15 мин голубое окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 4,5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO_3) *P*.

Алюминий (2.4.17). 0,000001 % (10 ppb), если вода для инъекций предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Эталон. Смешивают 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm Al) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мл.

#Пирогенность. На испытуемой воде для инъекций готовят раствор 9 г/л натрия хлорида *P*. Тест-доза 10 мл на 1 кг массы животного.

Тест «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного тесту «Бактериальные эндотоксины».

Вода для инъекций стерильная

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода для инъекций стерильная – это вода для инъекций *in bulk*, расфасованная в подходящие контейнеры, укупоренная и стерилизованная нагреванием в условиях, которые гарантируют, что полученный продукт выдерживает испытание на бактериальные эндотоксины. Вода для инъекций стерильная не должна содержать никаких дополнительных веществ.

Вода для инъекций стерильная должна быть прозрачной и бесцветной при просматривании в подходящих условиях видимости.

Каждый контейнер должен вмещать достаточное количество воды для инъекций, чтобы обеспечить возможность извлечения ее номинального объема.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 20 мл испытуемого образца прибавляют 0,05 мл раствора фенолового красного *P*. Если раствор окрашивается в желтый цвет, то при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться красное окрашивание. Если раствор окрашивается в красный цвет, то при прибавлении не более 0,15 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться желтое окрашивание.

Электропроводность. Не более 25 мкСм·см⁻¹ для контейнеров с номинальным объемом 10 мл или менее; не более 5 мкСм·см⁻¹ для контейнеров с номинальным объемом более 10 мл.

Используют оборудование и методику градуировки, как указано в разделе «Вода для инъекций *in bulk*». Определение проводят при температуре испытуемого образца (25±1) °С.

Восстанавливающие вещества. Для контейнеров с номинальным объемом менее 50 мл: к 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной *P*, доводят до кипения, прибавляют 0,4 мл 0,02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.

Для контейнеров с номинальным объемом 50 мл или более: к 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной *P*, доводят до кипения, прибавляют

0,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,00005 % (0,5 ppm) для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом 100 мл или менее. 15 мл испытуемого образца должны выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием смеси из 1,5 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р и 13,5 мл воды Р. Опалесценцию полученных растворов сравнивают по вертикальной оси пробирок.

Для контейнеров с номинальным объемом более 100 мл используют следующее испытание: к 10 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной Р и 0,2 мл раствора серебра нитрата Р2. В течение 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.

Нитраты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида Р, 0,1 мл раствора дифениламина Р и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, Р. Пробирку помещают в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Через 15 мин голубое окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 4,5 мл воды, свободной от нитратов, Р и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃) Р.

Сульфаты. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и 0,1 мл раствора бария хлорида Р1. В течение 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.

Алюминий (2.4.17). 0,000001 % (10 мкг/л), если вода для инъекций предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 Р и 100 мл воды дистиллированной Р.

Эталон. Смешивают 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm Al) Р, 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 Р и 98 мл воды дистиллированной Р.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора рН 6,0 Р и 100 мл воды дистиллированной Р.

Соли аммония. Для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом менее 50 мл: не более 0,00006 % (0,6 ppm); для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом 50 мл и более: не более 0,00002 % (0,2 ppm).

Для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом менее 50 мл: к 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р. Через 5 мин исследуют раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно, прибавляя 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р к смеси из 4 мл эталонного раствора аммония (3 ppm NH₄) Р и 16 мл воды, свободной от аммиака, Р.

Для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом 50 мл и более: к 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р. Через 5 мин исследуют раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно, прибавляя 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р к смеси из 4 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH₄) Р и 16 мл воды, свободной от аммиака, Р.

Кальций и магний. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р, 50 мг протравного черного 11 индикаторной смеси Р и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдета. Появляется синее окрашивание.

Остаток после выпаривания. Для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом 10 мл или менее: не более 4 мг (0,004 %); для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом более 10 мл: не более 3 мг (0,003 %). 100 мл испытуемого образца выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Механические включения: невидимые частицы (2.9.19). Вода для инъекций должна выдерживать требования испытаний А или В, где применимо.

Стерильность (2.6.1). Вода для инъекций должна выдерживать требования испытания на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мл.

#Пирогенность. На испытуемой воде для инъекций готовят раствор 9 г/л *натрия хлорида Р*. Тест-доза 10 мл на 1 кг массы животного.

Испытание «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного испытанию «Бактериальные эндотоксины».

07/2016:0008

ВОДА ОЧИЩЕННАЯ

Aqua purificata

WATER, PURIFIED

H₂O

М.м. 18,02

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода, предназначенная для приготовления лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апиrogenными, если нет других указаний и разрешений компетентного уполномоченного органа.

Вода очищенная *in bulk*

ПРОИЗВОДСТВО

Воду очищенную получают из воды питьевой, отвечающей всем требованиям, установленным соответствующими регуляторными органами, методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или каким-нибудь другим подходящим способом.

Воду очищенную *in bulk* хранят и используют в условиях, позволяющих избежать роста микроорганизмов и проникновения каких-либо других загрязнений.

Мониторинг микробиологической чистоты. В течение производства и дальнейшего хранения соответствующим образом контролируют и отслеживают суммарное количество жизнеспособных аэробов. Чтобы предупредить неблагоприятные тенденции, устанавливают соответствующие предупреждающие и нормативные пределы. Обычно соответствующий нормативный предел равен 100 КОЕ/мл при определении методом мембранной фильтрации через фильтр с порами не более 0,45 мкм, используя агаризованную среду *R2A*. Инкубирование проводят при температуре от 30 °С до 35 °С в течение не менее 5 дней. Размер испытуемого образца выбирают исходя из ожидаемого результата.

Агаризованная среда R2A

Протеозный пептон	0,5 г
Гидролизат казеина	0,5 г
Глюкоза	0,5 г
Крахмал	0,5 г
Дикалия гидрофосфат	0,3 г
Магния сульфат безводный	0,024 г
Натрия пируват	0,3 г
Агар	15,0 г
Вода очищенная	до 1000 мл

Доводят pH таким образом, чтобы после стерилизации его значение было $7,2 \pm 0,2$. Стерилизуют автоклавированием при температуре 121 °C в течение 15 мин.

Активация роста на агаризованной среде R2A

– *Приготовление тест-штаммов.* Используют стабильные стандартизованные суспензии тест-штаммов или готовят их, как указано в таблице 0008.-1. Используется техника сохранения эталонного банка культур микроорганизмов (системы эталонного банка) таким образом, чтобы живые микроорганизмы, использованные для инокуляции, были удалены не более чем на 5 пересевов от оригинального контрольного банка культур микроорганизмов. Выращивают каждый из бактериальных штаммов по отдельности, как указано в таблице 0008.-1. Для приготовления испытуемой суспензии используют забуференный раствор натрия хлорида и пептона pH 7,0 или фосфатный буферный раствор pH 7,2. Приготовленные суспензии используют в течение 2 ч или в течение 24 ч при хранении при температуре от 2 °C до 8 °C. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *Bacillus subtilis* для инокуляции может быть использован необходимый объем стабильной суспензии спор. Стабильная суспензия спор хранится при температуре от 2 °C до 8 °C в течение валидированного периода времени.

Таблица 0008.-1

Активация роста на агаризованной среде R2A

Микроорганизм	Приготовление испытуемого штамма	Активация роста
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , такие как ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °C (18–24) ч	Агаризованная среда R2A < 100 КОЕ (30–35) °C < 3 дней
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов или бульон на основе гидролизата казеина и соевых бобов (30–35) °C (18–24) ч	Агаризованная среда R2A < 100 КОЕ (30–35) °C < 3 дней

– *Активация роста.* Проводят испытание каждой серии готовой среды и каждой серии среды, приготовленной из сухой среды или из указанных ингредиентов. Пластинки с агаризованной средой R2A инокулируют по отдельности небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов, указанных в таблице 0008.-1, и инкубируют в условиях, указанных в таблице. Обнаруживаемый рост не должен отличаться от значения, найденного для стандартизованного инокулята, более чем в 2 раза. Рост микроорганизмов для

свежеприготовленного инокулята должен быть сравним с ростом, который был получен с использованием ранее испытанной и утвержденной серией среды.

Содержание общего органического углерода или восстанавливающие вещества.

Определяют содержание общего органического углерода (2.2.44) с предельным содержанием 0,5 мг/л или проводят испытание на восстанавливающие вещества: к 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *кислоты серной разведенной Р*, 0,1 мл *0,02 М раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен оставаться слабо-розовым.

Электропроводность. Проводят в режиме *off-line* или *in-line* в следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

Измерительная камера:

– электроды должны быть из соответствующего материала, например из нержавеющей стали;

– постоянная камеры: постоянная камеры обычно сертифицируется производителем и затем проверяется через установленные интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора, имеющего электропроводность менее $1500 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$, или в сравнении с камерой с сертифицированным значением постоянной камеры; постоянная камеры считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от сертифицированного значения; при несоответствии необходимо проводить повторную градуировку.

Кондуктометр: точность $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ или лучше в самом низком диапазоне.

Система градуировки (измерительная камера и кондуктометр):

– относительно одного или более соответствующих сертифицированных стандартных растворов;

– точность: в пределах 3 % от измеренной электропроводности плюс $0,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Градуировка кондуктометра: проводят градуировку для каждого используемого диапазона измерений после отсоединения камеры и с использованием сертифицированных резисторов точности или аналогичных приспособлений с неопределенностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если измерительная камера *in-line* не может быть демонтирована, система градуировки может быть проведена относительно калиброванного измерительного прибора с измерительной камерой, расположенной близко к калибруемой камере в водном потоке.

Измерение температуры: отклонение $\pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

МЕТОДИКА

Измеряют электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации.

Испытуемая вода удовлетворяет требованиям, если измеренная электропроводность при измеренной температуре не превышает значение, указанное в таблице 0008.-2.

Таблица 0008.-2

Требуемые значения электропроводности при определенной температуре

Температура ($^{\circ}\text{C}$)	Электропроводность ($\text{мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5

50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Если значение температуры не указано в таблице 0008.-2, то рассчитывают максимально возможную электропроводность методом интерполяции между следующим наименьшим и следующим наибольшим табличными значениями.

Тяжелые металлы. Если вода очищенная *in bulk* выдерживает испытание «Электропроводность», как указано в статье *Вода для инъекций (0169) (in bulk)*, то нет необходимости проводить испытание «Тяжелые металлы», как указано ниже.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Нитраты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0,1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям, при перемешивании, 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Пробирку помещают в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Через 15 мин голубое окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 4,5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO_3) *P*.

Алюминий (2.4.17). 0,000001 % (10 ppb), если вода очищенная предназначена для производства растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл испытуемой воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Эталон. Смешивают 2 мл эталонного раствора алюминия (2 ppm *Al*) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 98 мл воды дистиллированной *P*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 *P* и 100 мл воды дистиллированной *P*.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,00001 % (0,1 ppm). К 200 мл испытуемого образца прибавляют 0,15 мл 0,1 М раствора кислоты азотной и нагревают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане до объема 20 мл. 12 мл полученного концентрированного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm *Pb*) *P*, прибавляя к нему 0,075 мл 0,1 М раствора кислоты азотной. Контрольный раствор готовят, добавляя к нему 0,075 мл 0,1 М раствора кислоты азотной.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мл, если вода очищенная предназначена для производства растворов для диализа без дальнейшей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

– вода очищенная пригодна для производства растворов для диализа.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вода очищенная в контейнерах – это вода очищенная *in bulk*, расфасованная в подходящие контейнеры, которые хранятся в условиях, обеспечивающих микробиологическую чистоту. Вода очищенная в контейнерах не должна содержать никаких дополнительных веществ.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, бесцветная жидкость.

ИСПЫТАНИЯ

Вода очищенная в контейнерах должна выдерживать испытания, как указано в разделе «Вода очищенная *in bulk*», и следующие дополнительные испытания.

Кислотность или щелочность. К 10 мл испытуемого образца, свежепрокипяченного в колбе из боросиликатного стекла и охлажденного, прибавляют 0,05 мл *раствора метилового красного Р*. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет.

К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Восстанавливающие вещества. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл *кислоты серной разведенной Р*, 0,1 мл *0,02 М раствора калия перманганата* и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.

Хлориды. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 0,2 мл *раствора серебра нитрата Р2*. В течение 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.

Сульфаты. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 0,1 мл *раствора бария хлорида Р1*. В течение 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.

Соли аммония. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). К 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл *раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р*. Через 5 мин исследуют раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно, прибавляя 1 мл *раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р* к смеси из 4 мл *эталонного раствора аммония (1 ppm NH₄) Р* и 16 мл воды, свободной от аммиака, *Р*.

Кальций и магний. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р*, 50 мг *протравного черного 11 индикаторной смеси Р* и 0,5 мл *0,01 М раствора натрия эдетата*. Появляется синее окрашивание.

Остаток после выпаривания. Не более 0,001 %. 100 мл испытуемого образца выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка не должна превышать 1 мг.

Микробиологическая чистота.

ОКА: критерий приемлемости 10² КОЕ/мл (2.6.12). Определение проводят с использованием агаризованной среды на основе гидролизата казеина и соевых бобов.

МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

– вода очищенная пригодна для производства растворов для диализа.

07/2016:0395

ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА 3 % РАСТВОР

Hydrogenii peroxidum 3 per centum

HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (3 PER CENT)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 2,5 % (м/м) и не более 3,5 % (м/м) H_2O_2 (М.м. 34,01).

1 объем 3 % раствора водорода пероксида соответствует около 10 объемам кислорода.

Может содержать подходящий стабилизатор.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. К 2 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл *кислоты серной разведенной Р* и 0,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата. Через 2 мин раствор становится бесцветным либо слегка розовым.

В. К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 0,1 мл раствора калия йодида *Р*. Появляется коричневое окрашивание. Могут образовываться черные частицы.

С. Испытуемый образец выдерживает требования по количественному содержанию H_2O_2 .

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 20 мл *воды Р* и 0,25 мл раствора метилового красного *Р*. При прибавлении не менее 0,05 мл и не более 1,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

Органические стабилизаторы. Не более 0,0250 % (250 ppm). 20 мл испытуемого образца встряхивают с 10 мл *хлороформа Р*, затем еще дважды с *хлороформом Р* порциями по 5 мл. Хлороформные слои объединяют, выпаривают при пониженном давлении и при температуре, не превышающей 25 °С, и высушивают в эксикаторе. Масса полученного остатка не должна превышать 5 мг.

Нелетучий остаток. Не более 2 г/л. 10 мл испытуемого образца выдерживают в платиновом тигле до прекращения выделения пузырьков газа, выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса полученного остатка не должна превышать 20 мг.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

10,0 г испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют 0,02 М *раствором калия перманганата* до появления розового окрашивания.

1 мл 0,02 М *раствора калия перманганата* соответствует 1,701 мг H_2O_2 или 0,56 мл кислорода.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте и, если раствор не содержит стабилизатор, при температуре ниже 15 °С.

МАРКИРОВКА

Если раствор содержит стабилизатор, то указывают, что содержимое стабилизировано. По требованию компетентного уполномоченного органа указывают наименование стабилизатора.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Разлагается при контакте с окисляющимися органическими веществами, некоторыми металлами и в щелочной среде.

07/2016:0396

ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА 30 % РАСТВОР

Hydrogenii peroxidum 30 per centum

HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION (30 PER CENT)

[7722-84-1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание: не менее 29,0 % (м/м) и не более 31,0 % (м/м) H_2O_2 (М.м. 34,01).

1 объем 30 % раствора водорода пероксида соответствует около 110 объемам кислорода.

Может содержать подходящий стабилизатор.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бесцветная прозрачная жидкость.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,2 мл *кислоты серной разведенной Р* и 0,25 мл 0,02 М *раствора калия перманганата*. Раствор обесцвечивается с выделением пузырьков газа.

В. К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 0,1 мл *раствора калия йодида Р*. Появляется коричневое окрашивание. Могут образовываться черные частицы.

С. Испытуемый образец выдерживает требования по количественному содержанию H_2O_2 .

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 100 мл *воды Р* и 0,25 мл *раствора метилового красного Р*. При прибавлении не менее 0,05 мл и не более 0,5 мл 0,1 *М раствора натрия гидроксида* окраска раствора должна измениться.

Органические стабилизаторы. Не более 0,0500 % (500 ppm). 20 мл испытуемого образца встряхивают с 10 мл *хлороформа Р*, затем еще дважды с *хлороформом Р* порциями по 5 мл. Хлороформные слои объединяют, выпаривают при пониженном давлении и при температуре, не превышающей 25 °С, и высушивают в эксикаторе. Масса полученного остатка не должна превышать 10 мг.

Нелетучий остаток. Не более 2 г/л. 10 мл испытуемого образца выдерживают в платиновом тигле до прекращения выделения пузырьков газа, охлаждая при необходимости. Выпаривают на водяной бане досуха и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса полученного остатка не должна превышать 20 мг.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,00 г испытуемого образца доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл *кислоты серной разведенной Р* и титруют 0,02 *М раствором калия перманганата* до появления розового окрашивания.

1 мл 0,02 *М раствора калия перманганата* соответствует 1,701 мг H_2O_2 или 0,56 мл кислорода.

ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте и, если раствор не содержит стабилизатор, при температуре ниже 15 °С.

МАРКИРОВКА

Если раствор содержит стабилизатор, то указывают, что содержимое стабилизировано. По требованию компетентного уполномоченного органа указывают наименование стабилизатора.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Энергично разлагается при контакте с окисляющимися органическими веществами, некоторыми металлами и в щелочной среде.

07/2016:0069

ВОСК ПЧЕЛИНЫЙ БЕЛЫЙ

Cera alba

BEESWAX, WHITE

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Воск пчелиный белый получают отбеливанием воска пчелиного желтого.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или желтовато-белые кусочки или пластинки, полупрозрачные в тонком слое, разлом мелкозернистый, матовый, не кристаллический. При нагревании в руке становятся мягкими и податливыми.

Имеет запах, аналогичный воску пчелиному желтому, но более слабый, без примеси прогорклости. Не обладает вкусом и не прилипает к зубам.

Практически нерастворим в воде, частично растворим в горячем спирте (90 %, об/об) и полностью растворим в жирных и эфирных маслах.

Относительная плотность: около 0,960.

ИСПЫТАНИЯ

Температура каплепадения (2.2.17). От 61 °С до 66 °С. Воск плавят, нагревая на водяной бане, выливают на стеклянную пластину и выдерживают до застывания в полутвердую массу. Наполняют металлическую чашечку, вдавливая широкую часть в воск, и повторяют процедуру до тех пор, пока воск не начнет выталкиваться из узкого отверстия. Избыток удаляют шпателем и сразу же вставляют термометр. Вытесненный воск удаляют. Выдерживают при комнатной температуре не менее 12 ч и затем определяют температуру каплепадения.

Кислотное число. От 17,0 до 24,0. 2,00 г (*m*, г) испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с обратным холодильником, прибавляют 40 мл *кислота Р* и несколько стеклянных центров кипения. Нагревают до растворения испытуемого образца, прибавляют 20 мл 96 % *спирта Р* и 0,5 мл *раствора фенолфталейна Р1*. Горячий раствор титруют 0,5 *М спиртовым раствором калия гидроксида* до появления красной окраски, устойчивой не менее 10 с (*n*₁, мл). Параллельно проводят контрольный опыт (*n*₂, мл).

$$\text{Кислотное число} = \frac{28,05 \cdot (n_1 - n_2)}{m}.$$

Эфирное число (2.5.2). От 70 до 80.

Число омыления. От 87 до 104. 2,00 г (*m*, г) испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с обратным холодильником, прибавляют 30 мл смеси из равных объемов 96 % *спирта Р* и *кислота Р* и несколько стеклянных центров кипения. Нагревают до растворения испытуемого образца. Прибавляют 25,0 мл 0,5 *М спиртового раствора калия гидроксида* и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Горячий раствор немедленно титруют 0,5 *М раствором кислоты хлористоводородной* (*n*₁, мл), используя в качестве индикатора 1 мл *раствора фенолфталейна Р1*. Во время титрования раствор несколько раз повторно доводят до кипения.

Параллельно проводят контрольный опыт (*n*₂, мл).

Число омыления рассчитывают по формуле:

$$\text{Число омыления} = \frac{28,05 \cdot (n_2 - n_1)}{m}.$$

Церезин, парафин и некоторые другие воски. 3,0 г испытуемого образца помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл раствора 40 г/л *калия гидроксида Р* в 96 % *спирте*, свободном от альдегидов, *Р* и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Холодильник отсоединяют и сразу же вставляют термометр. Колбу помещают в водяную баню с температурой 80 °С и выдерживают до охлаждения при постоянном перемешивании. До температуры 65 °С не должно образовываться осадка, хотя раствор может слегка опалесцировать. Начиная с температуры 65 °С раствор может помутнеть и может образоваться осадок. При температуре 59 °С раствор должен быть мутным.

Глицерин и другие многоатомные спирты. Не более 0,5 % (м/м) в пересчете на глицерин. К 0,20 г испытуемого образца прибавляют 10 мл *раствора калия гидроксида спиртового Р* и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Прибавляют 50 мл *кислоты серной разведенной Р*, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают *кислотой серной разведенной Р*. Фильтрат и промывную жидкость объединяют и доводят *кислотой серной разведенной Р* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 0,5 мл раствора 10,7 г/л *натрия перйодата Р*, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Прибавляют 1,0 мл *раствора фуксина обесцвеченного Р* и перемешивают. Любой осадок должен исчезнуть. Пробирку помещают в стакан с водой, нагретой до температуры 40 °С. Производят наблюдение в процессе охлаждения в течение (10–15) мин. Фиолетово-синяя окраска раствора не должна быть интенсивнее такой же окраски эталона, приготовленного параллельно с использованием 1,0 мл раствора 10 мг/л *глицерина Р* в *кислоте серной разведенной Р*.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

07/2016:0070

ВОСК ПЧЕЛИНЫЙ ЖЕЛТЫЙ

Cera flava

BEESWAX, YELLOW

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Воск, полученный при расплавлении с горячей водой стенок медовых сот, произведенных медоносной пчелой *Apis mellifera* L., и очищенный от посторонних веществ.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Желтые или светло-коричневые кусочки или пластинки, разлом мелкозернистый, матовый, не кристаллический. При нагревании в руке становятся мягкими и податливыми.

Имеет слабый медовый запах. Не обладает вкусом и не прилипает к зубам.

Практически нерастворим в воде, частично растворим в горячем спирте (90 %, об/об) и полностью растворим в жирных и эфирных маслах.

Относительная плотность: около 0,960.

ИСПЫТАНИЯ

Температура каплепадения (2.2.17). От 61 °С до 66 °С. Воск плавят, нагревая на водяной бане, выливают на стеклянную пластину и выдерживают до застывания в полутвердую массу. Наполняют металлическую чашечку, вдавливая широкую часть в воск, и повторяют процедуру до тех пор, пока воск не начнет выталкиваться из узкого отверстия. Избыток удаляют шпателем и сразу же вставляют термометр. Вытесненный воск удаляют. Выдерживают при комнатной температуре не менее 12 ч и затем определяют температуру каплепадения.

Кислотное число. От 17,0 до 22,0. 2,00 г (*m*, г) испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с обратным холодильником, прибавляют 40 мл *ксилола Р* и несколько стеклянных центров кипения. Нагревают до растворения испытуемого образца, прибавляют 20 мл 96 % *спирта Р* и 0,5 мл *раствора фенолфталеина Р1*. Горячий раствор титруют 0,5 *М спиртовым раствором калия гидроксида* до появления красной окраски, устойчивой не менее 10 с (*n*₁, мл).

Параллельно проводят контрольный опыт (*n*₂, мл).

Кислотное число рассчитывают по формуле:

$$\text{Кислотное число} = \frac{28,05 \cdot (n_1 - n_2)}{m}$$

Эфирное число (2.5.2). От 70 до 80.

Число омыления. От 87 до 102. 2,00 г (m , г) испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с обратным холодильником, прибавляют 30 мл смеси из равных объемов 96 % спирта P и ксилола P и несколько стеклянных центров кипения. Нагревают до растворения испытуемого образца. Прибавляют 25,0 мл 0,5 M спиртового раствора калия гидроксида и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Горячий раствор немедленно титруют 0,5 M раствором кислоты хлористоводородной (n_1 , мл), используя в качестве индикатора 1 мл раствора фенолфталеина $P1$. Во время титрования раствор несколько раз повторно доводят до кипения.

Параллельно проводят контрольный опыт (n_2 , мл).

Число омыления рассчитывают по формуле:

$$\text{Число омыления} = \frac{28,05 \cdot (n_2 - n_1)}{m}$$

Церезин, парафин и некоторые другие воски. 3,0 г испытуемого образца помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл раствора 40 г/л калия гидроксида P в 96 % спирте, свободном от альдегидов, P и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Холодильник отсоединяют и сразу же вставляют термометр. Колбу помещают в водяную баню с температурой 80 °С и выдерживают до охлаждения при постоянном перемешивании. До температуры 65 °С не должно образовываться осадка, хотя раствор может слегка опалесцировать. Начиная с температуры 65 °С раствор может помутнеть и может образоваться осадок. При температуре 59 °С раствор должен быть мутным.

Глицерин и другие многоатомные спирты. Не более 0,5 % (м/м) в пересчете на глицерин. К 0,20 г испытуемого образца прибавляют 10 мл раствора калия гидроксида спиртового P и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Прибавляют 50 мл кислоты серной разведенной P , охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают кислотой серной разведенной P . Фильтрат и промывную жидкость объединяют и доводят кислотой серной разведенной P до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 0,5 мл раствора 10,7 г/л натрия перйодата P , перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Прибавляют 1,0 мл раствора фуксина обесцвеченного P и перемешивают. Любой осадок должен исчезнуть. Пробирку помещают в стакан с водой, нагретой до температуры 40 °С. Производят наблюдение в процессе охлаждения в течение (10–15) мин. Фиолетово-синяя окраска раствора не должна быть интенсивнее такой же окраски эталона, приготовленного параллельно с использованием 1,0 мл раствора 10 мг/л глицерина P в кислоте серной разведенной P .

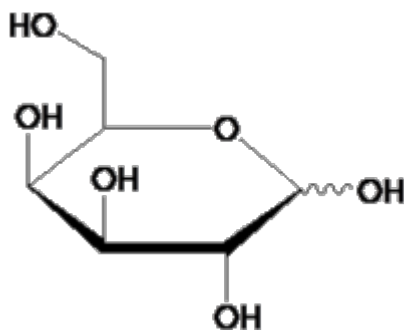
#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

07/2016:1215

ГАЛАКТОЗА

Galactosum

GALACTOSE



$C_6H_{12}O_6$
[59-23-4]

М.м. 180,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

D-Галактопираноза.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический или мелко гранулированный порошок.
Очень легко растворима в воде, очень мало растворима в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО галактозы.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Смесь растворителей. Вода Р – метанол Р (2:3, об/об).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО галактозы растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 10 мг галактозы Р, 10 мг глюкозы Р и 10 мг лактозы Р растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: вода Р – пропанол Р (15:85, об/об).

Наносимый объем пробы: 2 мкл; тщательно высушивают нанесенные пробы.

Фронт подвижной фазы: камеру не насыщают парами подвижной фазы, не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором 0,5 г тимола Р в смеси из 5 мл кислоты серной Р и 95 мл 96 % спирта Р. Нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются три полностью разделенных пятна.

Результаты: основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора соответствует по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р. Прибавляют 3 мл раствора медно-тарtratного Р и нагревают. Образуется осадок оранжевого или красного цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца при нагревании в водяной бане растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона В(К)₆.

Кислотность или щелочность. К 30 мл раствора S прибавляют 0,3 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор бесцветный. При прибавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +78,0 до +81,5 (в пересчете на безводное вещество).

10,00 г испытуемого образца растворяют в 80 мл воды *P*, прибавляют 0,2 мл раствора аммиака разведенного *P1*, выдерживают в течение 30 мин и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Барий. 5 мл раствора S разводят водой дистиллированной *P* до объема 10 мл и прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной *P*. Опалесценция полученного раствора сразу после приготовления и через 1 ч должна быть не интенсивнее опалесценции раствора, состоящего из 5 мл раствора S и 6 мл воды дистиллированной *P*.

Свинец (2.4.10). Не более 0,00005 % (0,5 ppm).

Вода (2.5.12). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %.

К 5 мл раствора S прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, выпаривают досуха на водяной бане и прокаливают до постоянной массы. Масса остатка не должна превышать 1 мг.

Микробиологическая чистота.

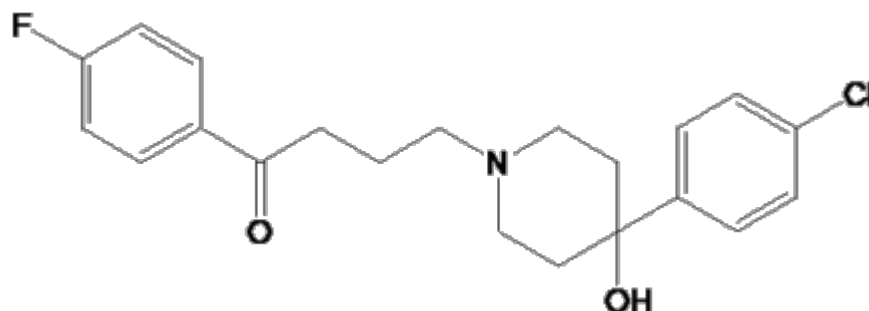
ОКА: допустимый критерий приемлемости 10² КОЕ/г (2.6.12).

07/2016:0616

ГАЛОПЕРИДОЛ

Haloperidolum

HALOPERIDOL



C₂₁H₂₃ClFNO₂
[52-86-8]

М.м. 375,9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, в метаноле и в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14). От 150 °С до 153 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО галоперидола.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО галоперидола растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 10 мг ФСО галоперидола и 10 мг ФСО бромперидола растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного Р.

Подвижная фаза: тетрагидрофуран Р – метанол Р – раствор 58 г/л натрия хлорида Р (10:45:45, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 1 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки; камеру предварительно не насыщают парами подвижной фазы.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются два пятна, которые могут быть разделены не полностью.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. Около 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл этанола Р и прибавляют 0,5 мл раствора динитробензола Р и 0,5 мл 2 М раствора калия гидроксида спиртового Р. Появляется фиолетовое окрашивание, которое через 20 мин становится коричневатокрасным.

Е. 0,1 г испытуемого образца помещают в платиновый тигель и прибавляют 0,5 г натрия карбоната безводного Р. Нагревают над открытым пламенем в течение 10 мин, охлаждают, прибавляют к остатку 5 мл кислоты азотной разведенной Р, перемешивают и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 1 % (об/об) раствора кислоты молочной Р.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₇.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием и с защитой от света.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в метаноле P и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО галоперидола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и D) растворяют в 1,0 мл метанола P.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом P до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом P до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг ФСО галоперидола для идентификации пиков (содержит примеси G и H) растворяют в 1,0 мл метанола P.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным деактивированным по отношению к основаниям эндкепированным для хроматографии P с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: раствор 17 г/л тетрабутиламмония гидросульфата P1;

– подвижная фаза В: ацетонитрил P;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–2	90	10
2–17	90 → 50	10 → 50
17–22	50	50

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей В и D, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО галоперидола для проверки пригодности хроматографической системы; идентифицируют пики примесей G и H, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО галоперидола для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к галоперидолу, время удерживания – около 8 мин): примесь В – около 0,9; примесь D – около 1,6; примесь G – около 1,8, примесь H – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками примеси В и галоперидола.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси В – 0,7):

– примесь D (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь В (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси G и H (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям G и H, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В, D, G и H, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца в платиновом тигле.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл смеси из 1 объема *кислоты уксусной безводной Р* и 7 объемов *метилэтилкетона Р* и титруют 0,1 М раствором *кислоты хлорной*, используя в качестве индикатора 0,2 мл *раствора нафтолбензеина Р*.

1 мл 0,1 М раствора *кислоты хлорной* соответствует 37,59 мг $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

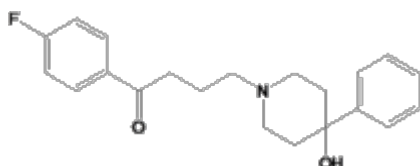
ХРАНИЕНИЕ

В защищенном от света месте.

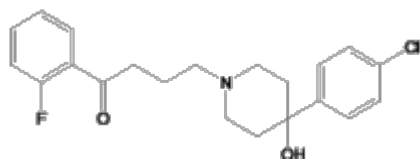
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, D, G, H.

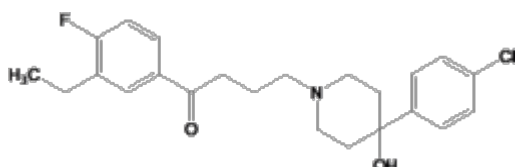
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С, Е, F.



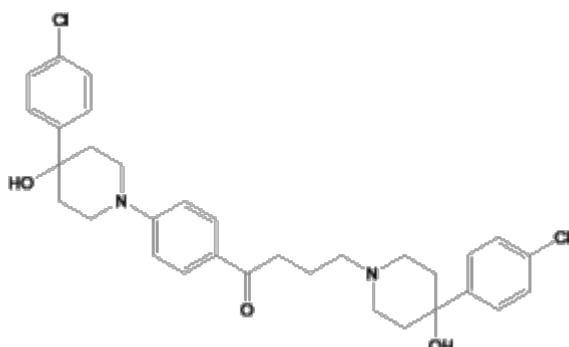
А. 1-(4-Фторфенил)-4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)бутан-1-он.



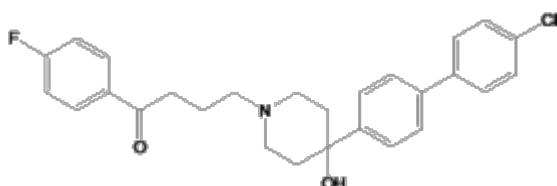
В. 4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил]-1-(2-фторфенил)бутан-1-он.



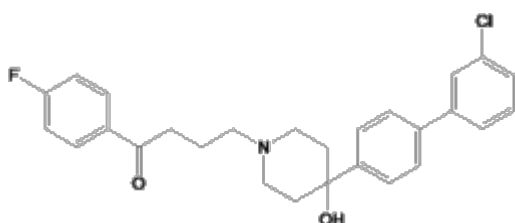
С. 4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидроксиперидин-1-ил]-1-(3-этил-4-фторфенил)бутан-1-он.



Д. 4-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидроксиперидин-1-ил]-1-[4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксиперидин-1-ил]фенил]бутан-1-он.



Е. 4-[4-(4'-Хлорбифенил-4-ил)-4-гидроксиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.



Ф. 4-[4-(3'-Хлорбифенил-4-ил)-4-гидроксиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.

Г. Структура не установлена.

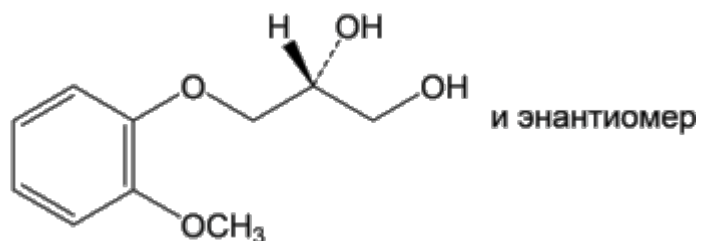
Н. Структура не установлена.

07/2016:0615

ГВАЙФЕНЕЗИН

Guaifenesinum

GUAIFENESIN



C₁₀H₁₄O₄
[93-14-1]

М.м. 198,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-3-(2-Метоксифеноксипропан-1,2-диол.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С.

А. Температура плавления (2.2.14): от 79 °С до 83 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гвайфенезина[#] или спектр, представленный на рисунке #0615.-1[#].

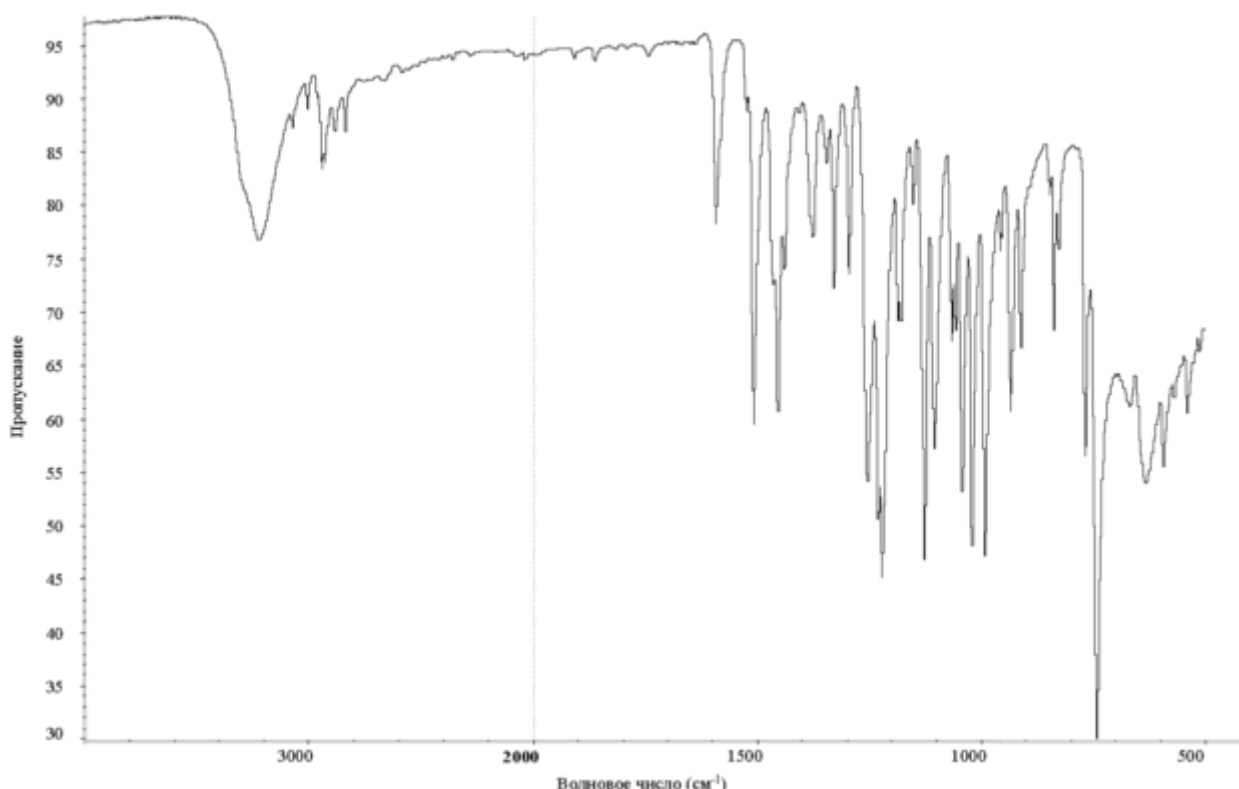


Рисунок #0615.-1. Инфракрасный спектр ФСО гвайфенезина

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 30 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 30 мг ФСО гвайфенезина растворяют в метаноле Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р.

Подвижная фаза: метиленхлорид Р – пропанол Р (20:80, об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают смесью из равных объемов раствора 10 г/л калия феррицианида Р и раствора 200 г/л железа (III) хлорида Р и 96 % спирта Р.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, размеру и цвету основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, при необходимости слегка нагревая, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина *P1*. При прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться. К 10 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного *P*. При прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной окраска раствора должна измениться на красную.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом *P* до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 10,0 мг гвайякола *P* растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 0,5 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом *P* до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (c). 50,0 мг гвайякола *P* растворяют в ацетонитриле *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: кислота уксусная ледяная *P* – вода *P* (10:990, об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—32	80 → 50	20 → 50

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 276 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к гвайфенезину, время удерживания – около 8 мин): примесь В – около 0,9; примесь А – около 1,4; примесь С – около 3,1; примесь D – около 3,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– разрешение: не менее 3,0 между пиками гвайфенезина и примеси А.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь В (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– любая другая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– *сумма примесей (кроме примеси В)* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);
 – *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Хлориды и монохлоргидрины. Не более 0,0250 % (250 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 2 мл раствора *натрия гидроксида разведенного Р* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают и прибавляют 3 мл *раствора кислоты азотной разведенной Р*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды (2.4.4).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод В). Не более 0,0025 % (25 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси *вода Р – 96 % спирт Р* (1:9, об/об) и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb), полученного путем разведения *эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р* смесью *вода Р – 96 % спирт Р* (1:9, об/об).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

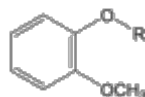
0,500 г (*m*, г) испытуемого образца растворяют в 10,0 мл свежеприготовленной смеси *ангидрид уксусный Р – пиридин Р* (1:7, об/об) и кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин. Охлаждают, прибавляют 25 мл *воды Р* и титруют 1 М *раствором натрия гидроксида* (n_1 , мл), используя в качестве индикатора 0,25 мл *раствора фенолфталеина Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт (n_2 , мл).

Содержание $C_{10}H_{14}O_4$ в процентах рассчитывают по формуле:

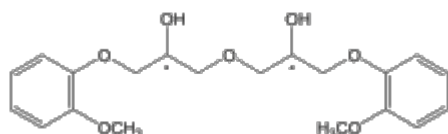
$$\frac{19,82(n_2 - n_1)}{2m},$$

ПРИМЕСИ

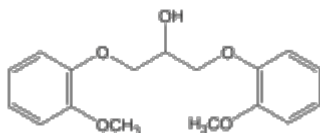


А. R = H: 2-Метоксифенол (гвайякол).

В. R = CH(CH₂OH)₂: 2-(2-Метоксифенокси)пропан-1,3-диол (В-изомер).



С. 1,1'-Оксибис[3-(метоксифенокси)пропан-2-ол] (бисэфир).



Д. 1,3-Бис(2-метоксифенокси)пропан-2-ол.

07/2016:1091

ГВОЗДИЧНОЕ МАСЛО

Caryophylli floris aetheroleum

CLOVE OIL

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эфирное масло, полученное методом перегонки с водяным паром из сухих цветочных бутонов *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et L. M. Perry (син. *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock et S. G. Harrison).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Прозрачная, желтая жидкость, которая становится коричневой на воздухе.
Смешивается с метиленхлоридом, толуолом и жирными маслами.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А.

А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мкл испытуемого образца растворяют в 2,0 мл толуола Р.

Раствор сравнения. 15 мкл эвгенола Р и 15 мкл ацетилэвгенола Р растворяют в 2,0 мл толуола Р.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: толуол Р; камеру не насыщают парами подвижной фазы.

Наносимый объем пробы: 20 мкл испытуемого раствора и 15 мкл раствора сравнения в виде полос.

Фронт подвижной фазы: хроматографируют дважды не менее 10 см от линии старта; между двумя последовательными хроматографированиями пластинку выдерживают в течение 5 мин.

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: на хроматограмме испытуемого раствора в средней части обнаруживается зона поглощения (эвгенол), соответствующая по расположению зоне поглощения на хроматограмме раствора сравнения; непосредственно ниже зоны эвгенола обнаруживается зона слабого поглощения (ацетилэвгенол), соответствующая по расположению зоне ацетилэвгенола на хроматограмме раствора сравнения.

Проявление В: пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида Р, нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение (5–10) мин и просматривают при дневном свете.

Результаты В: на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения обнаруживаются зоны эвгенола интенсивного коричневато-фиолетового цвета; на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается зона ацетилэвгенола бледного фиолетово-синего цвета; на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются и

другие окрашенные зоны, в частности бледная красная зона в нижней части хроматограммы и красновато-фиолетовая зона (β -кариофиллен) в верхней части.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Хроматографический профиль».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются три основных пика, соответствующие по времени удерживания трем основным пикам на хроматограмме раствора сравнения.

ИСПЫТАНИЯ

Относительная плотность (2.2.5). От 1,030 до 1,063.

Показатель преломления (2.2.6). От 1,528 до 1,537.

Угол оптического вращения (2.2.7). От -2° до 0° .

Жирные и минеральные масла (2.8.7). Испытуемый образец должен выдерживать испытание на жирные и минеральные масла.

Растворимость в спирте (2.8.10). 1,0 мл испытуемого образца должен растворяться не менее чем в 2,0 мл спирта (70 %, об/об) Р.

Хроматографический профиль. Газовая хроматография (2.2.28): определение проводят методом внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 10 г гексана Р.

Раствор сравнения. 7 мг β -кариофиллена Р, 80 мг эвгенола Р и 4 мг ацетилэвгенола Р растворяют в 10 г гексана Р.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 60 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем макрозола 20 000 Р;
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 1,5 мл/мин;
- деление потока: 1:100;
- температура:

	Время (мин)	Температура ($^\circ\text{C}$)
Колонка	0–8	60
	8–48	60 $\rightarrow$ 180
	48–53	180
Блок ввода проб		270
Детектор		270

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 1,0 мкл.

Порядок выхода пиков: порядок выхода пиков соответствует порядку перечисления веществ при приготовлении раствора сравнения; отмечают времена удерживания всех веществ.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

- разрешение: не менее 1,5 между пиками эвгенола и ацетилэвгенола;
- число теоретических тарелок: не менее 30 000, рассчитанных для пика β -кариофиллена при температуре 110°C .

По временам удерживания компонентов раствора сравнения определяют состав испытуемого раствора.

Рассчитывают содержание каждого из компонентов в процентах.

Содержание:

- β -кариофиллен: от 5,0 % до 14,0 %;
- эвгенол: от 75,0 % до 88,0 %;

– ацетилэвгенол: от 4,0 % до 15,0 %.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

ХРАНЕНИЕ

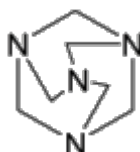
[#]В заполненном доверху воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.[#] Защищать от нагревания.

07/2016:1545

ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИН

Methenaminum (#Urotropinum)

METHENAMINE



C₆H₁₂N₄
[100-97-0]

М.м. 140,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,3,5,7-Тетразотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте и в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гексаметилентетрамина.

В. К 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 1 мл *кислоты серной Р* и немедленно нагревают до кипения. Охлаждают. К 1 мл раствора прибавляют 4 мл *воды Р* и 5 мл *реактива ацетилацетона Р1* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Появляется интенсивное желтое окрашивание.

С. К 1 мл раствора S прибавляют 1 мл *кислоты серной разведенной Р* и немедленно нагревают до кипения. Раствор дает реакцию на аммония соли и соли летучих оснований (2.3.1).

D. 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р*, подкисляют *кислотой хлористоводородной разведенной Р* и прибавляют 1 мл *раствора калия йодовисмутата Р*. Сразу образуется осадок оранжевого цвета.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,1 М раствора натрия гидроксида окрашивание раствора должно измениться.

Свободный формальдегид. Не более 0,0050 % (50 ppm). 0,8 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 8 мл этим же растворителем. Прибавляют 2 мл аммиачного раствора серебра нитрата *P*. Серая окраска, появившаяся в растворе через 5 мин, должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 8 мл свежеприготовленного эталонного раствора формальдегида (5 ppm CH_2O) *P* и 2 мл аммиачного раствора серебра нитрата *P*.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0100 % (100 ppm). 5 мл раствора S доводят водой *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0100 % (100 ppm). 15 мл раствора S должны выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0,0050 % (50 ppm). 2 мл свежеприготовленного раствора S доводят водой *P* до объема 13 мл. Прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на соли аммония.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 0,0020 % (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в эксикаторе.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 30 мл метанола *P*. Титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 14,02 мг $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$.

ХРАНЕНИЕ

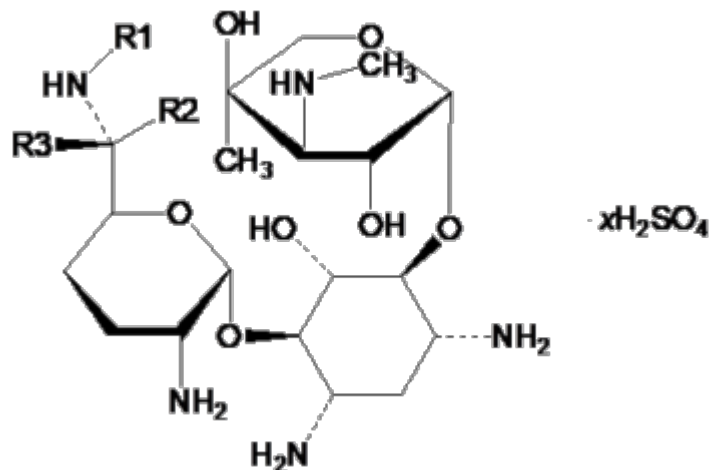
В защищенном от света месте.

07/2016:0331

ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТ

Gentamicini sulfas

GENTAMICIN SULFATE



Гентамицин	Молекулярная формула	R1	R2	R3
C1	$C_{21}H_{43}N_5O_7$	CH_3	CH_3	H
C1a	$C_{19}H_{39}N_5O_7$	H	H	H
C2	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	CH_3	H
C2a	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	H	CH_3
C2b	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	CH_3	H	H

[1405-41-0]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь сульфатов антимикробиологических веществ, продуцируемых *Micromonospora purpurea*, основными компонентами которых являются гентамицины C1, C1a, C2, C2a и C2b.

Содержание: не менее 590 МЕ/мг (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, С.

Вторая идентификация: А, С.

А. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. Содержимое контейнера с ФСО гентамицина сульфата растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: нижний слой смеси из равных объемов раствора аммиака концентрированного Р, метанола Р и метилхлорида Р.

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р1 и нагревают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются три основных пятна, соответствующие по расположению, цвету и размеру трем основным пятнам на хроматограмме раствора сравнения.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Состав».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживаются пять основных пиков, соответствующих по времени удерживания пяти основным пикам на хроматограмме раствора сравнения (a).

С. Испытуемый образец дает реакцию (a) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,8 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее шестого эталона шкалы наиболее подходящего цвета.

pH (2.2.3). От 3,5 до 5,5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +107 до +121 (в пересчете на безводное вещество). 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Состав. Жидкостная хроматография (2.2.29). Используют метод нормализации, учитывая только пики, соответствующие гентамицинам C1, C1a, C2, C2a и C2b.

Испытуемый раствор (a). 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 5,0 мл испытуемого раствора (a) доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (a). 5 мг ФСО гентамицина для идентификации пиков (содержит примесь В) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 20,0 мг ФСО сисомицина сульфата (примесь А) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (c). 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). К 1 мл раствора сравнения (b) прибавляют 5 мл испытуемого раствора (a) и доводят подвижной фазой до объема 50 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 35 °С;

– подвижная фаза: к 900 мл *воды, свободной от углерода диоксида, P* прибавляют 7,0 мл *кислоты трифторуксусной P*, 250,0 мкл *кислоты пентафторпропановой P* и 4,0 мл *раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, P*, выдерживают до установления равновесия и доводят до pH 2,6 *раствором натрия гидроксида, свободным от карбонатов, P*, разведенным 1 к 25. Прибавляют 15 мл *ацетонитрила P* и доводят *водой, свободной от углерода диоксида, P* до объема 1000,0 мл.

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– постколоночный раствор: *раствор натрия гидроксида, свободный от карбонатов, P*, разведенный 1 к 25 и предварительно дегазированный, прибавляемый неимпульсным способом к выходящей из колонки фракции с использованием полимерной спирали для смешивания объемом 375 мкл;

– скорость постколоночного раствора: 0,3 мл/мин;

– детектирование: импульсный амперометрический детектор или аналогичный с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и вспомогательным электродом из нержавеющей стали, являющимся центральной частью

ячейки, в которой устанавливаются соответственно потенциал детектирования +0,05 В, потенциал окисления +0,75 В и потенциал восстановления –0,15 В, с длительностью импульса в соответствии с применяемым прибором;

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (a), (c) и (d);

– *время хроматографирования*: 1,2-кратное время удерживания гентамицина C1.

Идентификация пиков: идентифицируют пики гентамицинов C1, C1a, C2, C2a и C2b, используя хроматограмму, прилагаемую к *ФСО гентамицина для идентификации пиков*.

Относительное удерживание (по отношению к примеси А, время удерживания – около 23 мин): гентамицин C1a – около 1,1; гентамицин C2 – около 1,8; гентамицин C2b – около 2,0; гентамицин C2a – около 2,3; гентамицин C1 – около 3,0.

Пригодность хроматографической системы:

– *разрешение*: не менее 1,2 между пиками примеси А и гентамицина C1a и не менее 1,5 между пиками гентамицина C2 и гентамицина C2b на хроматограмме раствора сравнения (d); при необходимости корректируют объем *ацетонитрила Р* в подвижной фазе, общий объем прибавленного *ацетонитрила Р* может быть вплоть до 50 мл на 1 л подвижной фазы;

– *отношение сигнал/шум*: не менее 20 для основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

Предельное содержание:

– *гентамицин C1*: не менее 25,0 % и не более 45,0 %;

– *гентамицин C1a*: не менее 10,0 % и не более 30,0 %;

– *сумма гентамицинов C2, C2a и C2b*: не менее 35,0 % и не более 55,0 %.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Состав», со следующими изменениями; для расчета содержания примесей в процентах используют раствор сравнения (c).

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (a) и (c).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (c); идентифицируют пик примеси В, используя хроматограмму раствора сравнения (a) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО гентамицина для идентификации пиков*.

Предельное содержание примесей:

– *примеси А, В* (не более 3,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) площади пиков, соответствующих примесям А и В, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *любая другая примесь* (не более 3,0 %): не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *сумма примесей* (не более 10 %): не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– *неучитываемый предел* (0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

Метанол (2.4.24, система В). Не более 1,0 %.

Сульфаты. Не менее 32,0 % и не более 35,0 % (в пересчете на безводное вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл *воды дистиллированной Р* и доводят до pH 11 *раствором аммиака концентрированным Р*. Прибавляют 10,0 мл 0,1 М *раствора бария хлорида Р* и около 0,5 мг *фталейинового пурпурного Р*. Титруют 0,1 М *раствором натрия эдетата*, после начала изменения окраски раствора прибавляют 50 мл 96 % *спирта Р* и продолжают титровать до исчезновения фиолетово-голубой окраски.

1 мл 0,1 М *раствора бария хлорида Р* соответствует 9,606 мг SO₄.

Вода (2.5.12). Не более 15,0 %. Определение проводят из 0,300 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,0 %. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,71 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2).

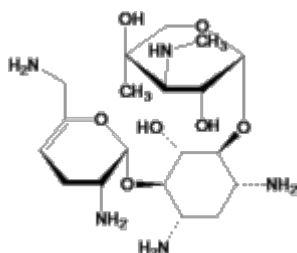
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере. Стерильную субстанцию хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

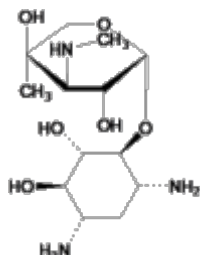
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В.

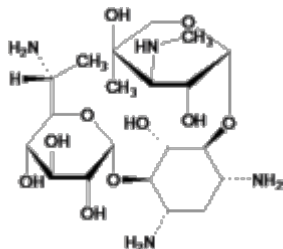
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С, D, E.



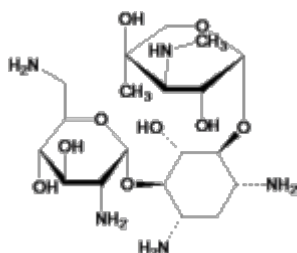
А. 2-Дезокси-4-О-[3-дезоксид-4-С-метил-3-(метиламино)-β-Л-арабинопиранозил]-6-О-(2,6-диамино-2,3,4,6-тетрадезоксид-α-Д-глицеро-гекс-4-енопиранозил)-Л-стрептамин (сисомицин).



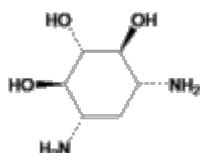
В. 2-Дезокси-4-О-[3-дезоксид-4-С-метил-3-(метиламино)-β-Л-арабинопиранозил]-Л-стрептамин (гарамин).



С. 4-*O*-(6-Амино-6,7-дидезокси-*D*-глицеро- α -*D*-глюко-гептопиранозил)-2-дезокси-6-*O*-[3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)- β -*L*-арабинопиранозил]-*D*-стрептамин (гентамицин В₁).



Д. 2-Дезокси-4-*O*-[3-дезокси-4-*C*-метил-3-(метиламино)- β -*L*-арабинопиранозил]-6-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси- α -*D*-глюко-гексопиранозил)-*L*-стрептамин.



Е. 2-Дезоксистрептамин.

07/2016:0333

ГЕПАРИН НАТРИЯ

Heparinum natricum

HEPARIN SODIUM

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гепарин натрия содержит натриевую соль сульфатированных гликозаминогликанов, присутствующих в тканях млекопитающих. Получают из легочной ткани крупного рогатого скота или слизистой кишечника свиней, крупного рогатого скота и овец. При полном гидролизе высвобождаются *D*-глюкозамин, *D*-глюкуроновая кислота, *L*-идуроновая кислота, уксусная кислота и серная кислота. Обладает специфическим свойством удлинять время свертывания свежей крови.

Активность: не менее 180 МЕ/мг (в пересчете на сухое вещество).

ПРОИЗВОДСТВО

Животные, из которых получают гепарин, должны выдерживать требования к животным для потребления человеком. Все стадии производственного процесса и получения сырья должны быть выполнены в соответствии с соответствующими системами менеджмента качества. С помощью подходящего испытания во время производства проверяют тождественность вида животного, являющегося источником сырья, и отсутствие сырья от других видов.

При производстве используют методы, позволяющие уменьшить либо удалить вещества, снижающие кровяное давление.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.
Легко растворим в воде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Испытуемый образец замедляет свертывание обогащенной кальцием и цитратом овечьей плазмы, как указано в разделе «Количественное определение».

В. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (2.2.33).

Раствор А. Раствор в дейтерия оксиде *Р*, содержащий 20 мкг/мл дейтерированного натрия триметилсилилпропионата *Р* и, если сигнал при 5,22 ppm менее 80 % сигнала при 5,44 ppm, 12 мкг/мл натрия эдетата *Р*.

Приготовление: 20 мг испытуемого образца растворяют в растворе А.

Сравнение: 20 мг ФСО гепарина натрия для идентификации с помощью ЯМР растворяют в 0,7 мл раствора А.

При хранении растворы натрия эдетата и дейтерированного натрия триметилсилилпропионата должны находиться в бутылках из полиэтилена высокой плотности.

Прибор: спектрометр, работающий минимум при 300 МГц.

Получение спектра H^1 -ЯМР:

– количество сканирований: не менее 16; устанавливают таким образом, чтобы отношение сигнал/шум было не менее 1000:1 для сигнала метила гепарина при 2,04 ppm;

– температура: около 25 °С; спектры испытуемого образца и стандартного образца должны быть получены при одной и той же температуре;

– время получения спектра: не менее 2 с;

– время повторения (снятие спектра плюс задержка): не менее 4 с;

– спектральная ширина: (10–12) ppm, центрирование вокруг 4,5 ppm;

– ширина пульса: чтобы получался перевернутый угол между 30 ° и 90 °.

Обработка:

– экспоненциальная функция уширения линий: 0,3 Гц;

– фурье-преобразование;

– установление значения 0,00 ppm с помощью триметилсилилпропионата.

Результаты:

– должны наблюдаться высокие сигналы гепарина натрия: 2,04 ppm, 3,27 ppm (дублет), 4,34 ppm, 5,22 ppm и 5,42 ppm, для всех $\pm 0,03$ ppm;

– после нормализации, выполненной таким образом, чтобы спектры имели близкие интенсивности, H^1 -ЯМР спектры испытуемого образца и ФСО гепарина натрия для идентификации с помощью ЯМР сравнивают количественно; может обнаруживаться дерматансульфат с сигналом метила при $(2,08 \pm 0,02)$ ppm; не должны наблюдаться неидентифицированные сигналы более 4 % от высоты сигнала гепарина при 5,42 в диапазонах (0,10–2,00) ppm, (2,10–3,10) ppm и (5,70–8,00) ppm; могут обнаруживаться идентифицированные сигналы растворителя и веществ, связанных с процессом; может происходить варьирование интенсивности сигналов в некоторых областях спектра гепарина: области варьирования интенсивности расположены между 3,35 ppm и 4,55 ppm, в которых картина сигналов примерно сохраняется, однако интенсивности варьируют.

С. Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (с).

Относительное удерживание (по отношению к гепарину, время удерживания – около 26 мин): дерматансульфат и хондроитинсульфат – около 0,9; сверхсульфатированный хондроитинсульфат – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– *коэффициент разделения пиков:* не менее 1,3 (H_p – высота пика дерматансульфат + хондроитинсульфат относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик дерматансульфат + хондроитинсульфат и пик гепарина).

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (а) по времени удерживания и форме соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (с).

D. Испытуемый образец выдерживает испытание «Натрий», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Количество испытуемого образца, эквивалентное 50 000 МЕ, растворяют в воде *P* и доводят до 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее пятого эталона шкалы наиболее подходящего цвета.

pH (2.2.3). От 5,5 до 8,0. 0,1 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Белковые и нуклеотидные примеси. 40 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды *P*. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 260 нм, должна быть не более 0,15.

Белок. Не более 0,5 % (в пересчете на сухое вещество).

Раствор A. 2 объема раствора 10 г/л *натрия гидроксида P* смешивают с 2 объемами раствора 50 г/л *натрия карбоната P* и доводят водой *P* до 5 объемов.

Раствор B. 2 объема раствора 12,5 г/л *меди сульфата P* смешивают с 2 объемами раствора 29,8 г/л *натрия тартрата P* и доводят водой *P* до 5 объемов.

Раствор C. 1 объем раствора B смешивают с 50 объемами раствора A.

Раствор D. Фосфорномодибденово-вольфрамовый реагент разводят водой *P* в 2–4 раза. Разводят таким образом, чтобы после прибавления растворов C и D к испытуемому раствору и растворам сравнения полученные растворы имели значение pH 10,25±0,25.

Испытуемый раствор. Испытуемый образец растворяют в воде *P*, чтобы получить концентрацию 5 мг/мл.

Растворы сравнения. Бычий альбумин *P* растворяют в воде *P*, чтобы получить концентрацию 100 мг/мл. Готовят разведения водой *P*, как указано в разделе 2.5.33, метод 2.

Контрольный раствор. Вода *P*.

Методика. К 1 мл каждого раствора сравнения, испытуемого раствора и контрольного раствора прибавляют по 5 мл раствора C и выдерживают в течение 10 мин. Прибавляют 0,5 мл раствора D, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Определяют оптическое поглощение (2.2.25) полученных растворов при 750 нм, используя в качестве компенсационной жидкости раствор, полученный с использованием контрольного раствора.

Расчеты. Рассчитывают содержание белка, как указано в разделе 2.5.33, метод 2.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы сравнения стабильны при комнатной температуре в течение 24 ч.

Испытуемый раствор (а). Точно взвешенную навеску испытуемого образца массой около 50 мг растворяют в 5,0 мл воды для хроматографии Р. Перемешивают с использованием вихревой мешалки до полного растворения.

Испытуемый раствор (b). Точно взвешенную навеску испытуемого образца массой около 0,1 г растворяют в 1,0 мл воды для хроматографии Р. Перемешивают с использованием вихревой мешалки до полного растворения. 500 мкл полученного раствора смешивают с 250 мкл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, прибавляют 50 мкл раствора 250 г/л натрия нитрита Р, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 40 мин, после чего прибавляют 200 мкл 1 М раствора натрия гидроксида для остановки реакции.

Раствор сравнения (а). 250 мг ФСО гепарина для физико-химического анализа растворяют в 2,0 мл воды для хроматографии Р. Перемешивают с использованием вихревой мешалки до полного растворения.

Раствор сравнения (b). 1200 мкл раствора сравнения (а) прибавляют к 300 мкл ФСО дерматансульфата и сверхсульфатированного хондроитинсульфата. Перемешивают с использованием вихревой мешалки до однородного состояния.

Раствор сравнения (с). 100 мкл раствора сравнения (b) прибавляют к 900 мкл воды для хроматографии Р. Перемешивают с использованием вихревой мешалки до однородного состояния.

Раствор сравнения (d). 400 мкл раствора сравнения (а) прибавляют к 100 мкл воды для хроматографии Р и перемешивают с использованием вихревой мешалки. Полученный раствор смешивают с 250 мкл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, прибавляют 50 мкл раствора 250 г/л натрия нитрита Р, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 40 мин, после чего прибавляют 200 мкл 1 М раствора натрия гидроксида для остановки реакции.

Раствор сравнения (е). К 500 мкл раствора сравнения (b) прибавляют 250 мкл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, затем 50 мкл раствора 250 г/л натрия нитрита Р, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 40 мин, после чего прибавляют 200 мкл 1 М раствора натрия гидроксида для остановки реакции.

Условия хроматографирования:

– предколонка длиной 0,05 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная анионообменной смолой Р с размером частиц 13 мкм;

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная анионообменной смолой Р с размером частиц 9 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 0,40 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в 1 л воды для хроматографии Р и доводят до рН 3,0 кислотой фосфорной разведенной Р;

– подвижная фаза В: 0,40 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в 1 л воды для хроматографии Р, прибавляют 140 г натрия перхлората Р и доводят до рН 3,0 кислотой фосфорной разведенной Р; фильтруют и дегазируют;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–10	75	25
10–35	75→ 0	25 → 100
35–40	0	100

– скорость подвижной фазы: 0,22 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 202 нм;

– уравнивание: не менее 15 мин;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (d) и (е).

Относительное удерживание (по отношению к гепарину, время удерживания – около 26 мин): дерматансульфат и хондроитинсульфат – около 0,9; сверхсульфатированный хондроитинсульфат – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы:

– на хроматограмме раствора сравнения (d) не должен обнаруживаться пик, соответствующий по времени удерживания пику гепарина;

– *разрешение*: не менее 3,0 между пиком дерматансульфат + хондроитинсульфат и пиком сверхсульфатированного хондроитинсульфата на хроматограмме раствора сравнения (e).

Предельное содержание примесей:

– *сумма дерматансульфата и хондроитинсульфата* (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (b) площадь пика дерматансульфат + хондроитинсульфат не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (e);

– *любая другая примесь*: на хроматограмме испытуемого раствора (b) не должны обнаруживаться пики, кроме основного и пика дерматансульфат + хондроитинсульфат.

Азот (2.5.9) Не менее 1,5 % и не более 2,5 % (в пересчете на сухое вещество). Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

Натрий. Не менее 9,5 % и не более 12,5 % (в пересчете на сухое вещество). Атомно-абсорбционная спектрометрия (2.2.23, метод I).

Испытуемый образец. 50 мг испытуемого образца растворяют в растворе 1,27 мг/мл цезия хлорида *P* в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, содержащие 25 ppm, 50 ppm и 75 ppm Na, разведением эталонного раствора натрия (200 ppm Na) *P* раствором 1,27 мг/мл цезия хлорида *P* в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной.

Источник излучения: лампа с полым катодом для определения натрия.

Длина волны: 330,3 нм.

Генератор атомного пара: пламя подходящего состава (например, воздух – 11 л/мин, ацетилен – 2 л/мин).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод F). Не более 0,0030 % (30 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 3,0 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 8,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 60 °С над фосфора (V) оксидом *P* и давлении, не превышающем 670 Па, в течение 3 ч.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,01 МЕ в Международной единице гепарина, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Пирогенность (2.6.8). Субстанция должна быть апиrogenной. Тест-доза – 2000 МЕ в 1 мл раствора 9 г/л натрия хлорида *P* на 1 кг массы тела кролика. Раствор вводят внутривенно.

Тест «Пирогенность» проводится в качестве альтернативного тесту «Бактериальные эндотоксины».

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят количественное определение гепарина (2.7.5). Полученная активность должна быть не менее 90 % и не более 111 % от заявленной активности. Результаты

испытаний считаются достоверными, если границы доверительного интервала определения ($P = 0,95$) составляют от 80 % до 125 % от заявленного значения активности.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

Стерильная субстанция – в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

МАРКИРОВКА

Указывают:

- количество Международных единиц в миллиграмме;
- вид животного, из которого получен гепарин.

При необходимости указывают:

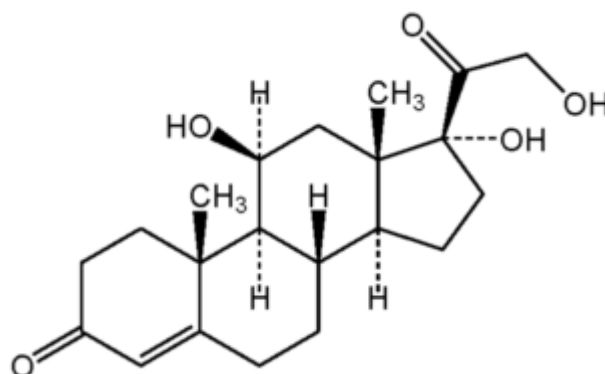
– субстанция пригодна для производства лекарственных средств для парентерального применения.

07/2016:0335

ГИДРОКОРТИЗОН

Hydrocortisonum

HYDROCORTISONE



C₂₁H₃₀O₅
[50-23-7]

М.м. 362,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11β,17,21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 103,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в ацетоне и в 96 % спирте, мало растворим в метиленхлориде.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: C, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО гидрокортизона* [#]или спектр, представленный на рисунке #0335.-1[#].

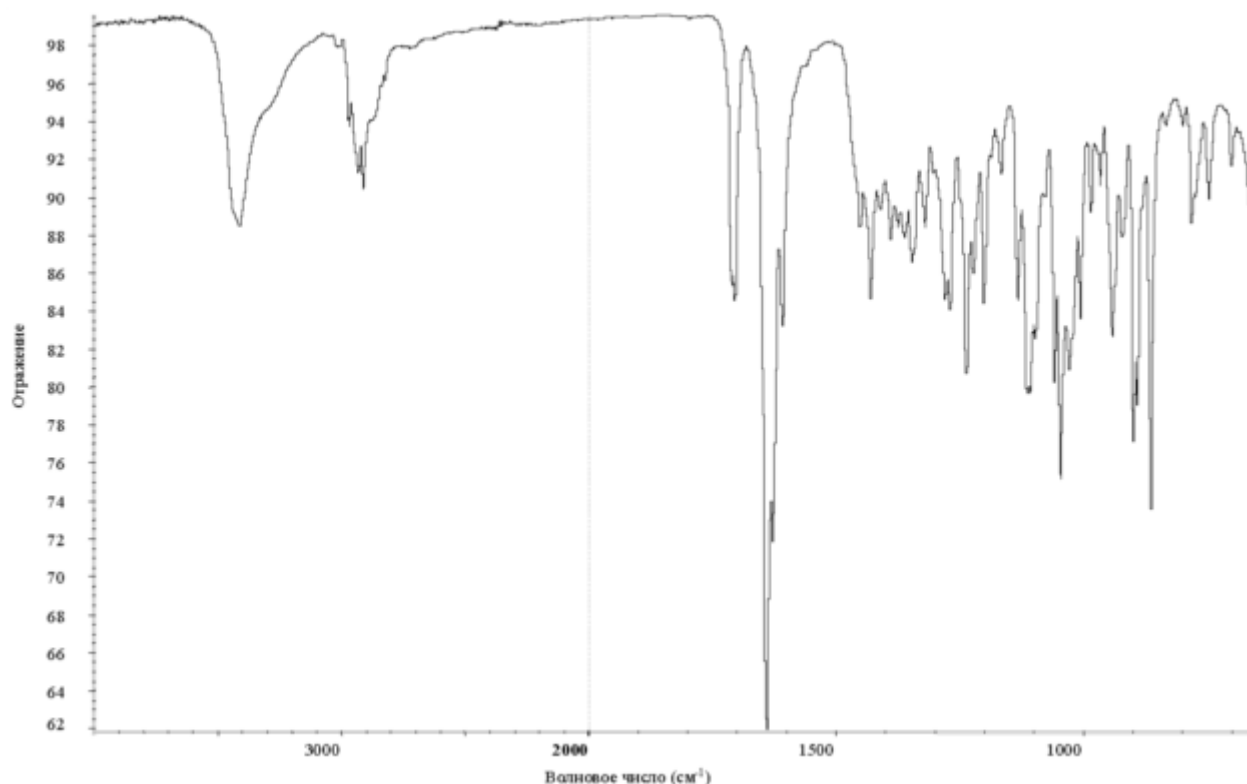


Рисунок #0335.-1. Инфракрасный спектр *ФСО гидрокортизона*

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО гидрокортизона* растворяют по отдельности в минимальном объеме *ацетона Р* и выпаривают на водяной бане до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с).

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (с).

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Раствор А. 25 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор В. 25 мг *ФСО гидрокортизона* растворяют в *метаноле Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (а). 2 мл раствора А доводят *метиленхлоридом Р* до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 0,4 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку длиной 100 мм и диаметром 20 мм с подходящей стеклянной притертой пробкой или пробкой из политетрафторэтилена и выпаривают растворитель при слабом нагревании в потоке *азота Р*. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) *кислоты уксусной ледяной Р* и 50 мг *натрия висмутата Р*, пробирку закрывают и встряхивают полученную суспензию в течение 1 ч на механическом встряхивателе, защищая раствор от света. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) *кислоты уксусной ледяной Р* и фильтруют в делительную воронку вместимостью 50 мл, промывая фильтр двумя порциями *воды Р* по 5 мл каждая. Прозрачный фильтрат встряхивают с 10 мл *метиленхлорида Р*. Органический слой

промывают 5 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и двумя порциями *воды Р* по 5 мл каждая и высушивают с использованием *натрия сульфата безводного Р*.

Раствор сравнения (а). 2 мл раствора В доводят *метиленхлоридом Р* до объема 10 мл.

Раствор сравнения (б). 0,4 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку длиной 100 мм и диаметром 20 мм с подходящей стеклянной притертой пробкой или пробкой из политетрафторэтилена и выпаривают растворитель при слабом нагревании в потоке *азота Р*. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) *кислоты уксусной ледяной Р* и 50 мг *натрия висмутата Р*, пробирку закрывают и встряхивают полученную суспензию в течение 1 ч на механическом встряхивателе, защищая раствор от света. Прибавляют 2 мл раствора 15 % (об/об) *кислоты уксусной ледяной Р* и фильтруют в делительную воронку вместимостью 50 мл, промывая фильтр двумя порциями *воды Р* по 5 мл каждая. Прозрачный фильтрат встряхивают с 10 мл *метиленхлорида Р*. Органический слой промывают 5 мл *1 М раствора натрия гидроксида* и двумя порциями *воды Р* по 5 мл каждая и высушивают с использованием *натрия сульфата безводного Р*.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем *силикагеля F₂₅₄ Р*.

Подвижная фаза А: смесь из 1,2 объема *воды Р* и 8 объемов *метанола Р* прибавляют к смеси из 15 объемов *эфира Р* и 77 объемов *метиленхлорида Р*.

Подвижная фаза В: *бутанол Р*, насыщенный *водой Р* – *толуол Р* – *эфир Р* (5:15:80, об/об/об).

Наносимый объем пробы: по 5 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а) и по 25 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б), последние два раствора наносят малыми количествами для получения пятен небольшого размера.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта в подвижной фазе А и не менее 15 см в подвижной фазе В.

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов (а) и (б) соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

Проявление В: пластинку опрыскивают *раствором кислоты серной спиртовым Р* и нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты В: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов (а) и (б) соответствуют по расположению и цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просмотре в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б) заметно выше значений R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Д. 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл *кислоты серной Р* и встряхивают до растворения. В течение 5 мин появляется интенсивное коричневатое-красное окрашивание и зеленая флуоресценция, очень интенсивная при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Полученный раствор прибавляют к 10 мл *воды Р* и перемешивают. Окраска исчезает, а раствор остается прозрачным. Флуоресценция при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм не исчезает.

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +162 до +168 (в пересчете на сухое вещество). 0,200 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р*, доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. *Ацетонитрил Р* – *вода Р* (40:60, об/об).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей, доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

Раствор сравнения (а). 4 мг *ФСО преднизолона* (примесь А), 2 мг *ФСО кортизона* (примесь В), 8 мг *ФСО гидрокортизона ацетата* (примесь С) и 6 мг *вещества Рейхштейна S P* (примесь F) растворяют в 40 мл *ацетонитрила Р* и доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят испытуемым раствором до объема 5,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 2 мг *ФСО гидрокортизона* растворяют в 1,0 мл смеси растворителей и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

Раствор сравнения (d). 2 мг *ФСО гидрокортизона для идентификации пиков* (содержит примеси D, E, G, H, I и N) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 45 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *вода Р*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–18	74	26
18–32	74 → 55	26 → 45
32–48	55 → 30	45 → 70

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а), (b) и (d).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей D, E, G, H, I и N, используя хроматограмму раствора сравнения (d) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО гидрокортизона для идентификации пиков*; идентифицируют пики примесей А, В, С и F, используя хроматограмму раствора сравнения (а).

Относительное удерживание (по отношению к гидрокортизону, время удерживания – около 24 мин): примесь D – около 0,2; примесь H – около 0,3; примесь I – около 0,5; примесь G – около 0,8; примесь E – около 0,86; примесь А – около 0,96, примесь В – около 1,1; примесь F – около 1,4; примесь С – около 1,5; примесь N – около 1,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– коэффициент разделения пиков: не менее 3,0 (H_p – высота пика примеси А относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси А и пик гидрокортизона).

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D – 1,8; для примеси E – 2,7):

– примеси С, D, E, I (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям С, D, E и I, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь G (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примесь F* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси A, B* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям A и B, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *примеси H, N* (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям H и N, не должны превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C, D, E, F, G, H, I и N, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *сумма примесей* (не более 2,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 20-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,100 г испытуемого образца растворяют в 96 % *спирте R* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводят 96 % *спиртом R* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученного раствора в максимуме при длине волны 241,5 нм.

Содержание C₂₁H₃₀O₅ рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 440.

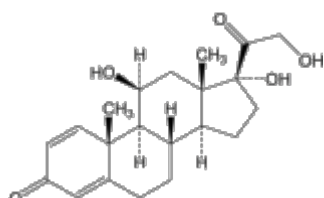
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

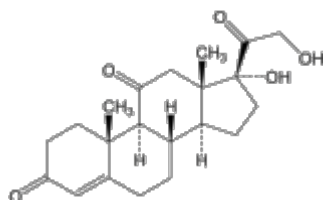
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G, H, I, N.

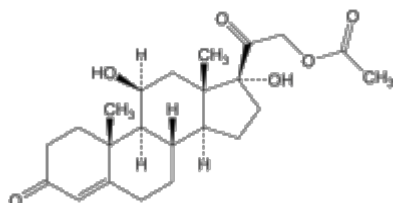
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): J, K, L, M, O.



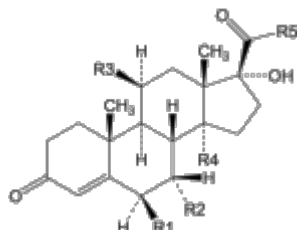
A. 11 β ,17,21-Тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион (преднизолон).



B. 17,21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-трион (кортизон).



C. 11 β ,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетат (гидрокортизона ацетат).



D. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = H, R5 = CH₂OH: 6 β ,11 β ,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (6 β -гидроксигидрокортизон).

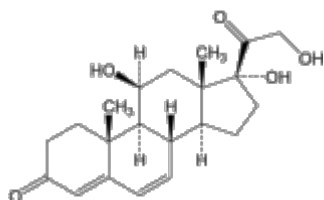
F. R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH₂OH: 17,21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (вещество Рейхштейна S).

G. R1 = R2 = R4 = H, R3 = OH, R5 = CHO: 11 β ,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-аль (гидрокортизон-21-альдегид).

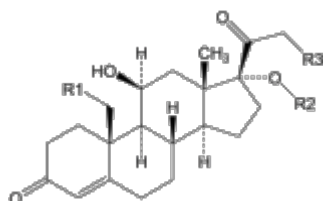
H. R1 = R4 = H, R2 = R3 = OH, R5 = CH₂OH: 7 α ,11 β ,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (7 α -гидроксигидрокортизон).

I. R1 = R2 = H, R3 = R4 = OH, R5 = CH₂OH: 11 β ,14,17,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (14 α -гидроксигидрокортизон).

K. R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH₂-O-CO-CH₃: 17-Гидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетат (вещество Рейштейна S-21-ацетат).



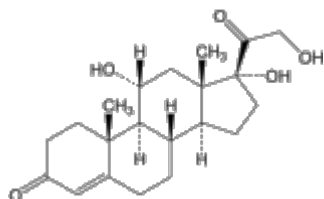
E. 11 β ,17,21-Тригидроксипрегна-4,6-диен-3,20-дион (Δ⁶-гидрокортизон).



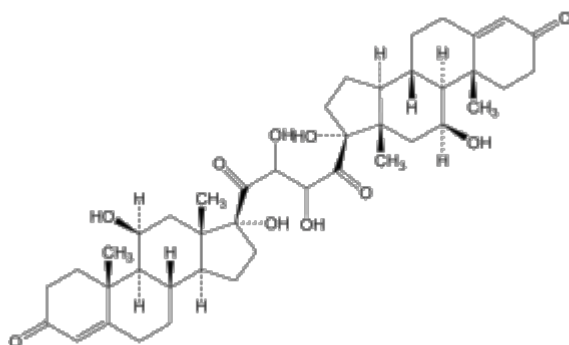
J. R1 = H, R2 = CO-CH₃; R3 = OH: 11 β ,21-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-17-илацетат (гидрокортизон-17-ацетат).

L. R1 = R2 = R3 = H: 11 β ,17-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (оксенол).

O. R1 = R3 = OH, R2 = H: 11 β ,17,19,21-Тетрагидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (19-гидроксигидрокортисон).



M. 11 α ,17,21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (эпи-гидрокортисон).



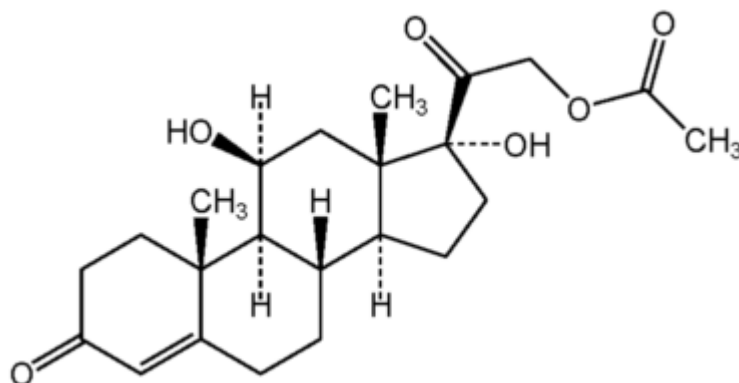
N. 11 β ,17,21-Тригидрокси-21-(11 β ,17,21-тригидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил)прегн-4-ен-3,20-дион (димер гидрокортизона).

07/2016:0334

ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ

Hydrocortisoni acetas

HYDROCORTISONE ACETATE



C₂₃H₃₂O₆
[50-03-3]

М.м. 404,5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11 β ,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетат.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле безводном и в метиленхлориде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: С, D, E.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гидрокортизона ацетата # или спектр, представленный на рисунке #0334.-1#.

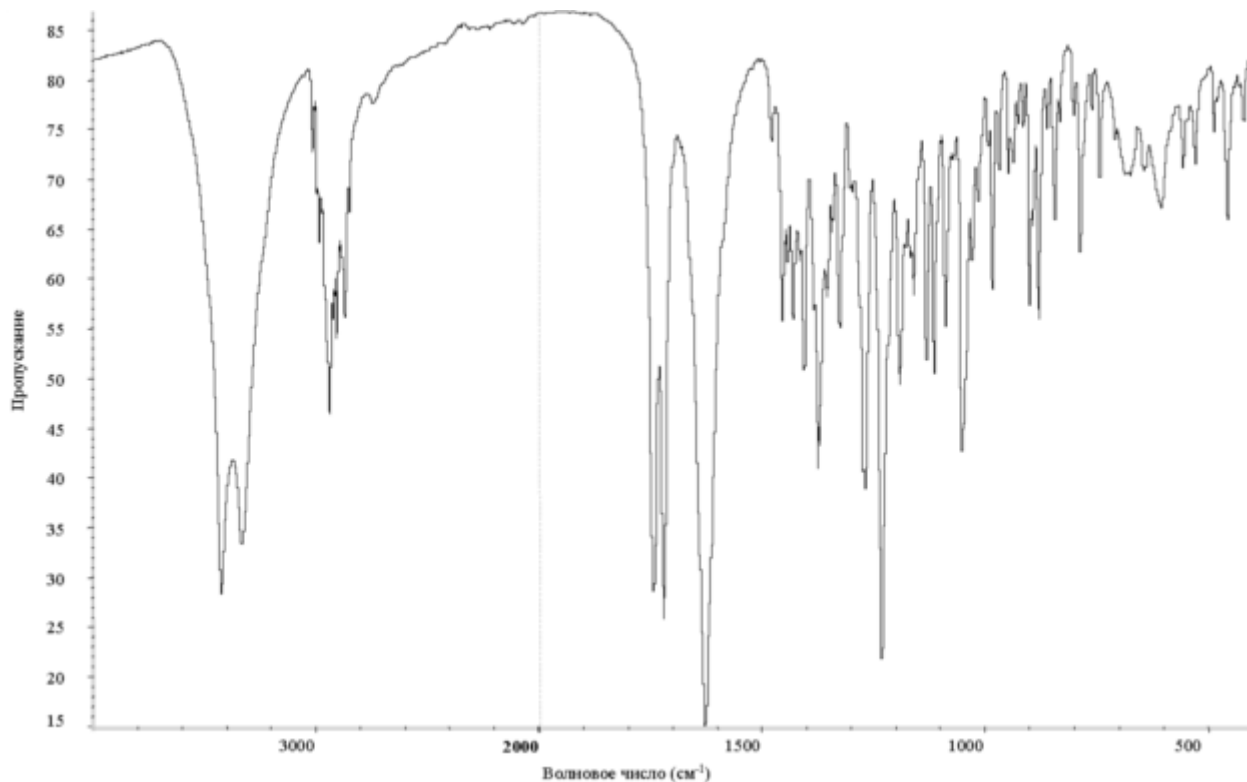


Рисунок #0334.-1. Инфракрасный спектр ФСО гидрокортизона ацетата

В. Просматривают хроматограммы, полученные как указано в разделе «Количественное определение».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора (b) по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (d).

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 25 мг испытуемого образца растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор А). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

Испытуемый раствор (b). 2 мл раствора А помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл со стеклянной притертой пробкой или подходящей пробкой из политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного Р и немедленно пропускают струю азота Р через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45 °С, защищая раствор от света, в течение 2 ч 30 мин и охлаждают.

Раствор сравнения (a). 25 мг ФСО гидрокортизона ацетата растворяют в метаноле Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор В). 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (b). 2 мл раствора В помещают в стеклянную пробирку вместимостью 15 мл со стеклянной притертой пробкой или подходящей пробкой из

политетрафторэтилена, прибавляют 10 мл *раствора калия гидрокарбоната метанольного насыщенного Р* и немедленно пропускают струю *азота Р* через раствор в течение 5 мин. Пробирку закрывают пробкой, нагревают в водяной бане при температуре 45 °С, защищая раствор от света, в течение 2 ч 30 мин и охлаждают.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F_{254} *Р*.

Подвижная фаза: смесь из 1,2 объема *воды Р* и 8 объемов *метанола Р* прибавляют к смеси из 15 объемов *эфира Р* и 77 объемов *метилхлорида Р*.

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление А: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты А: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения.

Проявление В: пластинку опрыскивают *раствором кислоты серной спиртовым Р* и нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен и охлаждают. Просматривают при дневном свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Результаты В: основные пятна на хроматограммах испытуемых растворов соответствуют по расположению, цвету при просматривании при дневном свете и флуоресценции при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм и размеру основным пятнам на хроматограммах соответствующих растворов сравнения. Значения R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б) заметно ниже значений R_f основных пятен на хроматограммах испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Д. 2 мг испытуемого образца прибавляют к 2 мл *кислоты серной Р* и встряхивают до растворения. В течение 5 мин появляется интенсивное коричневатое-красное окрашивание с зеленой флуоресценцией, особенно интенсивной при просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм. Полученный раствор прибавляют к 10 мл *воды Р* и перемешивают. Окрашивание исчезает, а флуоресценция в ультрафиолетовом свете не исчезает.

Е. Около 10 мг испытуемого образца дают реакцию на ацетил (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +158 до +167 (в пересчете на сухое вещество). 0,250 г испытуемого образца растворяют в *диоксане Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Уксусная кислота *Р* – вода *Р* – метанол *Р* (1:10:90, об/об/об).

Испытуемый раствор (а). 25,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей.

Испытуемый раствор (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 2 мг *ФСО гидрокортизона ацетата* и 2 мг *ФСО преднизолона ацетата* (примесь С) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5 мг *ФСО гидрокортизона ацетата* для идентификации пиков (содержит примеси А, В, Д, Е и Г) растворяют в 2,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения (д). 25,0 мг *ФСО гидрокортизона ацетата* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 25,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: 400 мл *ацетонитрила Р* смешивают с 550 мл *воды Р*, выдерживают до установления равновесия, доводят *водой Р* до объема 1000,0 мл и перемешивают;
- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (б) и (с);
- время хроматографирования: 4-кратное время удерживания гидрокортизона ацетата.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В, D, Е и G, используя хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО гидрокортизона ацетата для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (а).

Относительное удерживание (по отношению к гидрокортизона ацетату, время удерживания – около 10 мин): примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,7; примесь С – около 0,9; примесь D – около 1,2; примесь G – около 1,8; примесь Е – около 2,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси С и гидрокортизона ацетата.

Предельное содержание примесей:

- примесь С (не более 0,6 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 6-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- примесь А (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- примеси В, D и Е (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям В, D и Е, не должны превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- примесь G (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси G, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е и G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- сумма примесей (не более 1,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 15-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);
- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат в вакууме при температуре 60 °С в течение 3 ч.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (d);

– *время хроматографирования*: 1,5-кратное время удерживания гидрокортизона ацетата.

Время удерживания: гидрокортизона ацетат – около 10 мин.

Содержание $C_{23}H_{32}O_6$ в процентах рассчитывают с учетом содержания гидрокортизона ацетата в *ФСО гидрокортизона ацетата*.

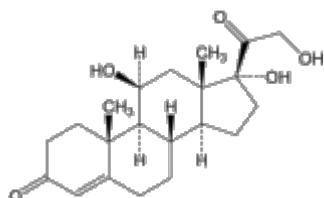
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

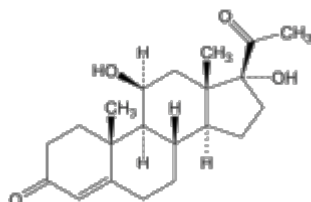
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, G.

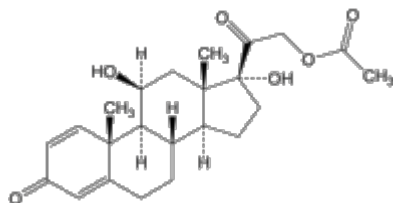
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): F.



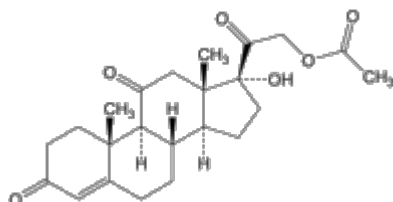
A. 11β,17,21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (гидрокортизон).



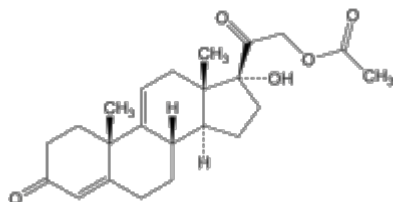
B. 11β,17-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (оксенол).



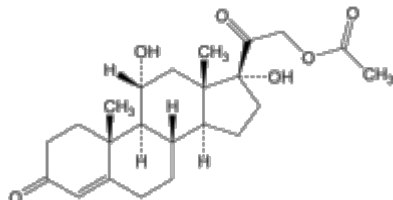
C. 11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксипрегна-1,4-диен-21-илацетат (преднизолон ацетат).



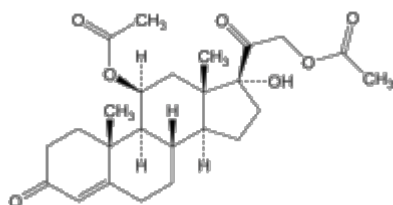
D. 17-Гидрокси-3,11,20-триоксипрегн-4-ен-21-илацетат (кортизона ацетат).



Е. 17-Гидрокси-3,20-диоксопрегна-4,9(11)-диен-21-илацетат.



Ф. 11 α ,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетат (эпи-гидрокортизона ацетат).



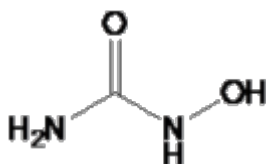
Г. 17-Гидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-11 β ,21-диилдиацетат.

07/2016:1616

ГИДРОКСИКАРБАМИД

Hydroxycarbamidum

HYDROXYCARBAMIDE



CH₄N₂O₂
[127-07-1]

М.м. 76,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-Гидроксимочевина.

Содержание: не менее 97,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

1[#]. Сравнение: *ФСО гидроксикарбамида* [#]или спектр, представленный на рисунке #1616.-

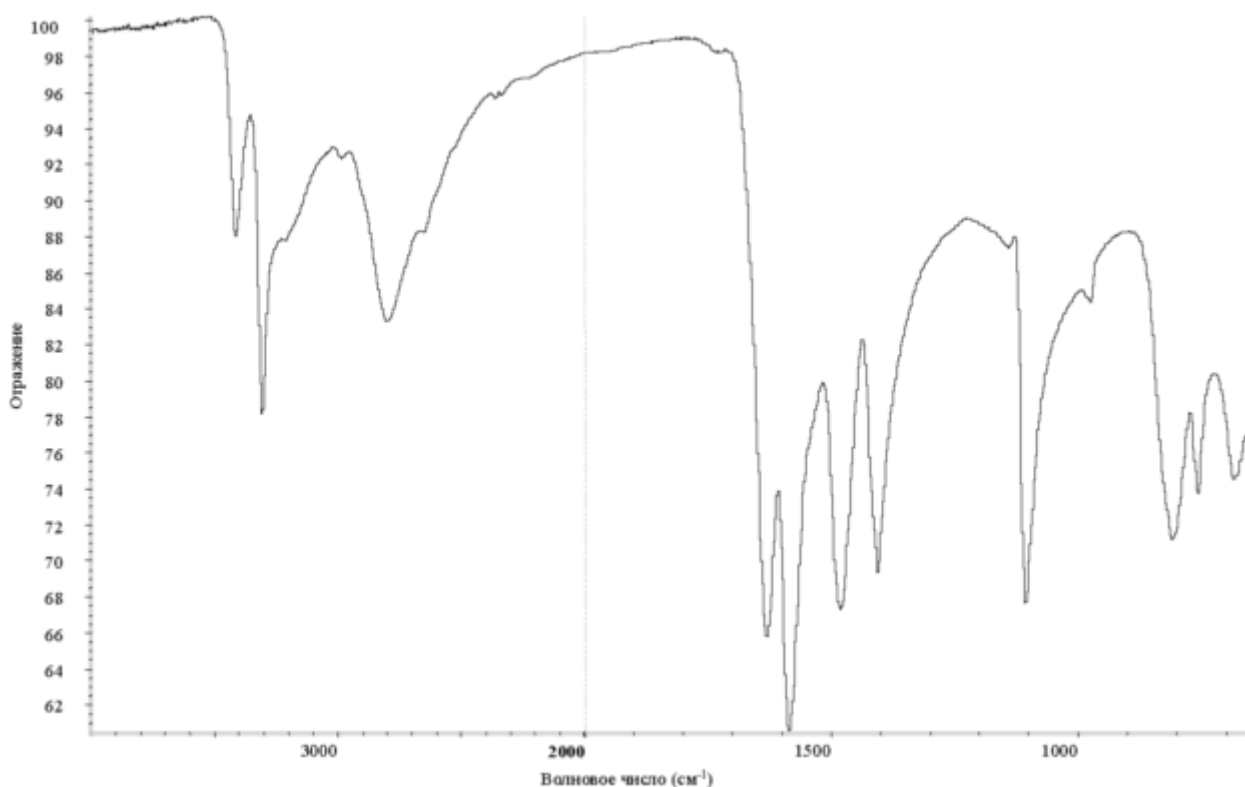


Рисунок #1616.-1. Инфракрасный спектр *ФСО гидроксикарбамида*

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то испытуемый образец и *ФСО гидроксикарбамида* растворяют по отдельности в 96 % *спирте Р*, выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Мочевина». На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (с).

ИСПЫТАНИЯ

Мочевина. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 1,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 12,5 мг *мочевины Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 5 мг испытуемого образца и 5 мг *мочевины Р* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 50 мг *ФСО гидроксикарбамида* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 1 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Р*.

Подвижная фаза: пиридин *Р* – вода *Р* – этилацетат *Р* (2:2:10, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором 10 г/л диметиламинобензальдегида *Р* в 1 М растворе кислоты хлористоводородной.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме должны обнаруживаться два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *мочевина* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее мочеvine, должно быть не интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (а). 0,100 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (б). 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). Раствор готовят непосредственно перед использованием. 0,100 г *гидроксиламина гидрохлорида Р* и 5 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 0,1 мл испытуемого раствора (а) доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (с). 0,100 г *ФСО гидроксикарбамида* растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: метанол *Р* – вода *Р* (5:95, об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 214 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б);

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания гидроксикарбамида (которое составляет около 5 мин).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 1,0 между пиками примеси А и гидроксикарбамида.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– сумма примесей (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– неучитываемый предел (0,02 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика раствора сравнения (б).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0050 % (50 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде *Р* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Вода (2.5.12). Не более 0,5 %. Определение проводят из 2,00 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (c).

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

A. $\text{H}_2\text{N-OH}$: Гидроксиламин.

07/2016:0337

ГИДРОКСИПРОПИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

Hydroxypropylcellulosum

HYDROXYPROPYLCELLULOSE

[9004-64-2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Частично *O*-(2-гидроксипропилированная) целлюлоза.

Содержание: не менее 53,4 % и не более 80,5 % гидроксипропоксигрупп (в пересчете на сухое вещество).

Может содержать противослеживающие компоненты, например кремния диоксид (SiO_2).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый порошок или гранулы. Слегка гигроскопична.

Растворима в холодной воде, 96 % спирте, пропиленгликоле с образованием коллоидных растворов, практически нерастворима в горячей воде.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. 1 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем. 1 мл полученного раствора помещают на предметное стекло. После выпаривания воды образуется тонкая пленка.

B. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гидроксипропилцеллюлозы.

Не учитывают полосы с волновым числом около 1719 см^{-1} .

C. 1,0 г испытуемого образца равномерно распределяют в 100 мл кипящей *воды P* и смесь перемешивают с помощью магнитной мешалки с магнитным стержнем длиной около 25 мм. 50 мл полученного раствора помещают в лабораторный стакан с 50 мл *воды P*. В полученный раствор помещают термометр, перемешивают с помощью магнитной мешалки на горячей плите и нагревают со скоростью (2–5) °C/мин. При температуре свыше 40 °C раствор становится мутным или образуется хлопьевидный осадок. Раствор снова становится прозрачным при охлаждении.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5,0 до 8,5. 1,0 г испытуемого образца равномерно распределяют в 100 мл кипящей *воды*, свободной от углерода диоксида, *P*, смесь перемешивают с помощью магнитной мешалки

Вязкость (2.2.10). Не менее 75 % и не более 140 % от значения, указанного на этикетке. 6,00 г испытуемого образца (в пересчете на сухое вещество) растворяют при постоянном перемешивании в 150 г *воды P*, нагретой до температуры 90 °С. Перемешивают при помощи лопастной мешалки в течение 10 мин. Продолжая перемешивание, колбу помещают в ледяную баню и оставляют на 40 мин до полного растворения. Доводят массу полученного раствора до 300 г и раствор центрифугируют для вытеснения пузырьков воздуха. Доводят раствор до температуры (20±0,1) °С. Определяют вязкость при помощи ротационного вискозиметра при температуре 20 °С и со скоростью сдвига 10 с⁻¹.

В случае низкой вязкости, раствор для испытания готовят в концентрации, указанной на этикетке.

Кремния диоксид. Не более 0,6 %. Если на этикетке есть информация о присутствии кремния диоксида и определенное при испытании «Сульфатная зола» значение превышает 0,2 %, то остаток, полученный при испытании «Сульфатная зола», смачивают *водой P* и прибавляют к нему небольшими порциями 5 мл *кислоты фтористоводородной P*. Выпаривают при температуре от 95 °С до 105 °С досуха, избегая разбрызгивания. Охлаждают и омывают стенки платинового тигля 5 мл *кислоты фтористоводородной P*. Прибавляют 0,5 мл *кислоты серной P* и выпаривают досуха. Постепенно повышают температуру до тех пор, пока все кислоты улетучатся, и сжигают остаток при температуре (1000±25) °С. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Разница между массой остатка, полученного при испытании «Сульфатная зола», и массой полученного остатка представляет собой содержание кремния диоксида в испытуемом образце.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод C). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 4 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,8 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца, используя платиновый тигель.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. К 10 мл *о-ксилола P* прибавляют 1,0 мл *метилциклогексана P* и доводят до объема 50,0 мл *о-ксилолом P*.

Испытуемый раствор. В реакционный сосуд вместимостью 5,0 мл помещают 30,0 мг испытуемого образца (в пересчете на сухое вещество) и прибавляют 60 мг *кислоты адипиновой P*. Прибавляют 2,00 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл *кислоты йодистоводородной P*. Закрывают септой и точно взвешивают реакционный сосуд (общая масса перед нагреванием). Сосуд помещают в сушильный шкаф или нагревают в подходящем термостате, обеспечивающем поддержание внутренней температуры (115±2) °С в течение 70 мин, при постоянном перемешивании. Реакционный сосуд охлаждают и точно взвешивают (общая масса после нагревания). Если разница значений общей массы до нагревания и после нагревания составляет более 10 мг, то готовят новый раствор. После фазового разделения прокалывают септу сосуда с помощью охлажденного

шприца и отделяют объем верхней фазы, достаточный для использования в качестве испытуемого раствора.

Раствор сравнения. 60 мг кислоты адипиновой *P* и 2,00 мл раствора внутреннего стандарта помещают в реакционный сосуд вместимостью 5,0 мл, прибавляют 1,0 мл кислоты йодистоводородной *P*, закрывают септой и точно взвешивают. 25 мкл изопротилйодида *P* вводят через септу и опять точно взвешивают. Тщательно перемешивают. После фазового разделения прокалывают септу сосуда с помощью охлажденного шприца и отделяют объем верхней фазы, достаточный для использования в качестве раствора сравнения.

Условия хроматографирования:

- колонка кварцевая капиллярная длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана *P* (толщина слоя 3 мкм);
- газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;
- скорость газа-носителя: 7 мл/мин;
- деление потока: 1:50;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0–3	40
	3–9	40 → 100
	9–12	100 → 250
	12–15	250
Блок ввода проб		180
Детектор		280

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 2 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к метилциклогексану, время удерживания – около 8 мин): изопротилйодид – около 0,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– разрешение: не менее 2,0 между пиками изопротилйодида и метилциклогексана на хроматограмме раствора сравнения;

– сходимость: максимальное относительное стандартное отклонение фактора отклика для основного пика не более 2,0 % при 6 вводах пробы.

Фактор отклика *R* рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_1 \cdot W_1 \cdot C}{A_2 \cdot 100},$$

где:

*A*₁ – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения;

*A*₂ – площадь пика изопротилйодида на хроматограмме раствора сравнения;

*W*₁ – масса изопротилйодида *P* в растворе сравнения, мг;

C – процентное содержание изопротилйодида *P*.

Содержание гидроксипропильных групп в процентах (м/м) рассчитывают по формуле:

$$\frac{1,15 \cdot A_4 \cdot R \cdot M_1 \cdot 100}{A_3 \cdot W_2 \cdot M_2},$$

где:

*A*₃ – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

*A*₄ – площадь пика изопротилйодида на хроматограмме испытуемого раствора;

R – фактор отклика;

M_1 – молекулярная масса гидроксипропоксигруппы (75,1);
 M_2 – молекулярная масса изопропилиодида (170,0);
 W_2 – масса образца (в пересчете на сухое вещество) в испытуемом растворе, мг;
1,15 – коэффициент пересчета.

МАРКИРОВКА

Указывают:

- вязкость 2 % (м/м) раствора, мПа·с;
- в случае низкой вязкости – используемую концентрацию раствора и вязкость, мПа·с;
- при необходимости указывают, что субстанция содержит оксид кремния.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе приведена информация о характеристиках, которые являются важными параметрами, связанными с одной или более функцией субстанции, используемой в качестве вспомогательного вещества (см. статью 5.15). Некоторые характеристики, описанные в данном разделе, могут быть также представлены в обязательном разделе частной статьи, так как они представляют собой обязательные показатели качества. В этом случае данный раздел содержит ссылку на испытания, описанные в обязательной части. Контроль данных характеристик может вносить вклад в качество лекарственного средства путем достижения постоянства производственного процесса и улучшения свойств лекарственного средства при его использовании. Предлагаемые методы испытаний являются подходящими для указанных целей, однако другие методы также могут быть использованы. В случае указания результатов конкретных характеристик требуется указывать также и методы проведения испытаний.

Следующие характеристики могут быть важны для гидроксипропилцеллюлозы, используемой в качестве связующего, повышающего вязкость компонента или пленкообразователя.

Вязкость. См. раздел «Испытания».

Степень замещения. См. раздел «Количественное определение».

Следующие характеристики могут быть важны для гидроксипропилцеллюлозы, используемой для получения матрицы для таблеток с пролонгированным высвобождением.

Вязкость. См. раздел «Испытания».

Степень замещения. См. раздел «Количественное определение».

Распределение частиц по размерам (2.9.31 или 2.9.38).

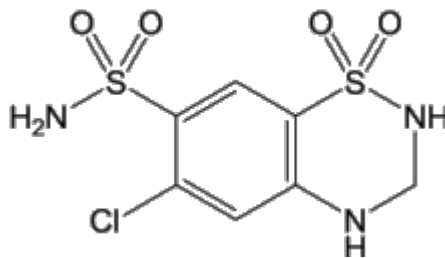
Текучесть порошков (2.9.36).

07/2016:0394

ГИДРОХЛОРТИАЗИД

Hydrochlorothiazidum

HYDROCHLOROTHIAZIDE



C₇H₈ClN₃O₄S₂
[58-93-5]

М.м. 297,7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

6-Хлор-3,4-дигидро-2H-1,2,4-бензотиадiazин-7-сульфонамид-1,1-диоксид.

Содержание: не менее 97,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 250 нм до 350 нм.

Максимумы поглощения: при 273 нм и при 323 нм.

Отношение оптических плотностей:

A_{273}/A_{323} – от 5,4 до 5,7.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гидрохлортиазида[#] или спектр, представленный на рисунке #0394.-

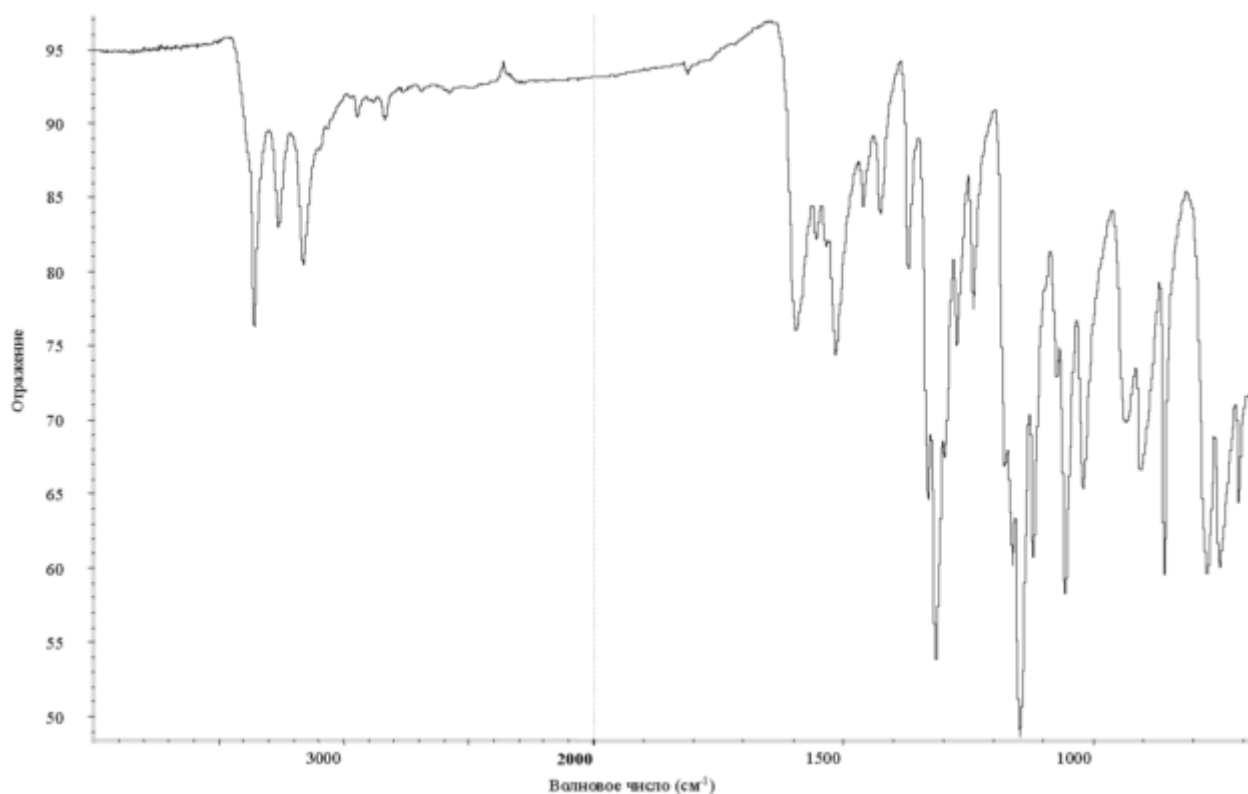


Рисунок #0394.-1. Инфракрасный спектр ФСО гидрохлортиазида

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то испытуемый образец и ФСО гидрохлортиазида растворяют по отдельности в минимальном количестве этанола Р1 и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 50 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 50 мг ФСО гидрохлортиазида растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 25 мг хлортиазида Р растворяют в растворе сравнения (а) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄ Р.

Подвижная фаза: этилацетат Р.

Наносимый объем пробы: 2 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 1/2 высоты пластинки.

Высушивание: в потоке воздуха.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. К около 1 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 0,5 г/л натриевой соли хромотроповой кислоты Р в охлажденной смеси вода Р – кислота серная Р (35:65, об/об) и осторожно нагревают. Появляется фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. 0,5 г измельченного испытуемого образца встряхивают с 25 мл воды Р в течение 2 мин и фильтруют. К 10 мл полученного фильтрата

прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида и 0,15 мл раствора метилового красного Р. Должно появиться желтое окрашивание. При прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной должно появиться красное окрашивание.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. 50,0 мл смеси из равных объемов ацетонитрила Р1 и метанола Р2 доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 200,0 мл.

Испытуемый раствор (а). 30,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила Р1 и метанола Р2, при необходимости используя ультразвук, и доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 20,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (а). 3 мг ФСО хлортиазида (примесь А) и 3 мг ФСО гидрохлортиазида растворяют в 5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила Р1 и метанола Р2, используя ультразвук при необходимости, и доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 30,0 мг ФСО гидрохлортиазида растворяют в 5 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р1 и метанола Р2, используя ультразвук при необходимости, и доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 20,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (д). 3 мг ФСО гидрохлортиазида для идентификации пиков (содержит примеси В и С) растворяют в 0,5 мл смеси из равных объемов ацетонитрила Р1 и метанола Р2, используя ультразвук при необходимости, и доводят фосфатным буферным раствором рН 3,2 Р1 до объема 2,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,1 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: к 940 мл фосфатного буферного раствора рН 3,2 Р1 прибавляют 60,0 мл метанола Р2, 10,0 мл тетрагидрофурана Р и перемешивают;

– подвижная фаза В: к смеси из 500 мл метанола Р2 и 500 мл фосфатного буферного раствора рН 3,2 Р1 прибавляют 50,0 мл тетрагидрофурана Р и перемешивают;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–17	100 → 55	0 → 45
17–30	55	45

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 224 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (б) и (д).

Идентификация пиков примесей. Идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (а); идентифицируют пики примесей В и С, используя хроматограмму раствора сравнения (д) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО гидрохлортиазида для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к гидрохлортиазиду, время удерживания – около 8 мин): примесь В – около 0,7, примесь А – около 0,9, примесь С – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси А и гидрохлортиазида.

Предельное содержание примесей:

- *примеси А, В, С* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков, соответствующих примесям А, В и С, не должны превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *сумма примесей* (не более 1,0 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 10-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0100 % (100 ppm). 1,0 г испытуемого образца растворяют в 25 мл *ацетона Р* и доводят *водой Р* до объема 30 мл. Эталон готовят с использованием 10 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р* и 5 мл *ацетона Р*, содержащего 15 % (об/об) *воды Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*:

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–4	80	20
4–10	80 → 20	20 → 80

- *скорость подвижной фазы*: 1,6 мл/мин;
- *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (а) и (с).

Относительное удерживание (по отношению к гидрохлортиазиду, время удерживания – около 2,2 мин): примесь А – около 0,9.

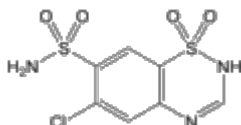
Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примеси А и гидрохлортиазида.

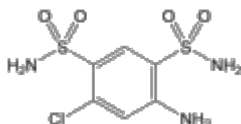
Содержание $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ в процентах рассчитывают с учетом содержания гидрохлортиазида в *ФСО гидрохлортиазида*.

ПРИМЕСИ

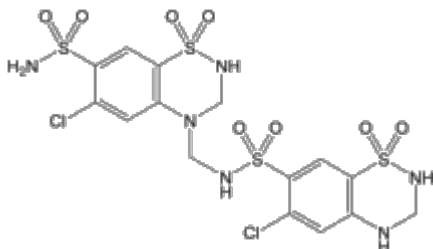
Специфицированные примеси: А, В, С.



А. 6-Хлор-2*H*-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамид-1,1-диоксид (хлортиазид).



В. 4-Амино-6-хлорбензол-1,3-дисульфонамид (саламид).



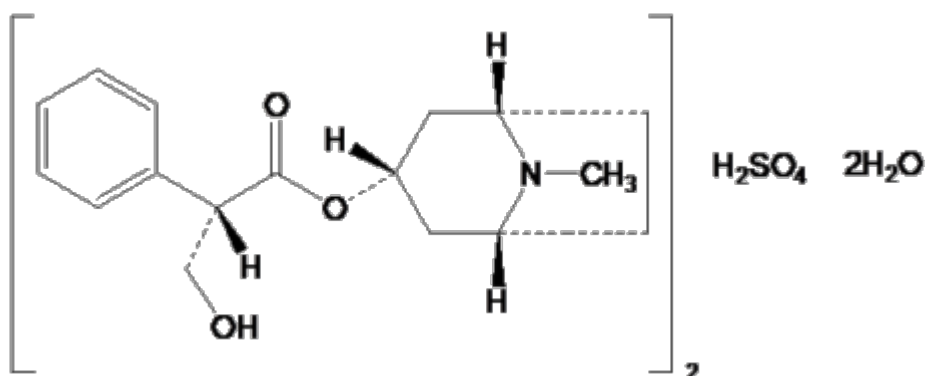
С. 6-Хлор-*N*-[(6-хлор-7-сульфамоил-2,3-дигидро-4*H*-1,2,4-бензотиадазин-4-ил-1,1-диоксид)метил]-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамид-1,1-диоксид.

07/2016:0501

ГИОСЦИАМИНА СУЛЬФАТ

Hyoscyamini sulfas

HYOSCYAMINE SULFATE



$C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$
[620-61-1]

М.м. 713

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бис[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноата] сульфат дигидрат.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные игольчатые кристаллы.

Очень легко растворим в воде, умеренно растворим или растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: С, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гиосциамин сульфата.

С. К 0,5 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 2 мл *кислоты уксусной разведенной Р* и нагревают. К горячему раствору прибавляют 4 мл *раствора пикриновой кислоты Р* и охлаждают при периодическом встряхивании. Собирают кристаллы, дважды промывают ледяной *водой Р* порциями по 3 мл и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Температура плавления (2.2.14) полученных кристаллов: от 164 °С до 168 °С.

Д. К 1 мг испытуемого образца прибавляют 0,2 мл *кислоты азотной дымящейся Р* и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл *ацетона Р* и прибавляют 0,2 мл раствора 30 г/л *калия гидроксида Р* в *метаноле Р*. Появляется фиолетовое окрашивание.

Е. Испытуемый образец дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

рН (2.2.3). От 4,5 до 6,2. 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От –24 до –29 (в пересчете на безводное вещество). Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 60,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 10,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой А до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5,0 мг ФСО гиосциамин примеси Е растворяют в испытуемом растворе и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объема 25,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;

– температура: (25±1) °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 3,5 г *натрия додецилсульфата Р* растворяют в 606 мл раствора 7,0 г/л *калия дигидрофосфата Р*, предварительно доведенного до рН 3,3 0,05 М *раствором кислоты фосфорной*, и смешивают с 320 мл *ацетонитрила Р*;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–2,0	95	5
2,0–20,0	95 → 70	5 → 30

20,0–20,1 20,1–25,0	70 → 95 95	30 → 5 5
------------------------	---------------	-------------

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к гиосциамину, время удерживания – около 10,5 мин): примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,67; примесь С – около 0,72; примесь D – около 0,8; примесь Е – около 0,9; примесь F – около 1,1; примесь G – около 1,8.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

- разрешение: не менее 2,5 между пиками примеси Е и гиосциамина;
- фактор асимметрии: не более 2,5 для пика гиосциамина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А – 0,3; для примеси G – 0,6):

– примесь Е (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси Е, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примеси А, В, С, D, F, G (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, В, С, D, F, G, не должны превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, Е, F, G, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Вода (2.5.12). Не менее 2,0 % и не более 5,5 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в 25 мл кислоты уксусной безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.2.20).

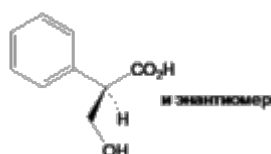
1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 67,7 мг $C_{34}H_{46}N_2O_6 \cdot H_2SO_4$.

ХРАНЕНИЕ

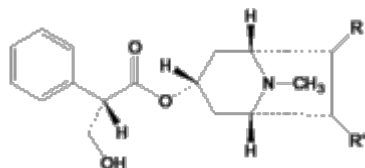
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, Е, F, G.

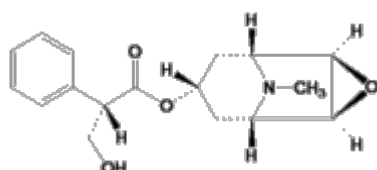


A. (2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота (DL-троповая кислота).

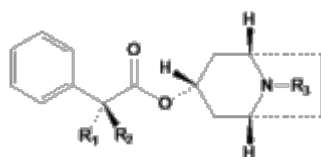


B. R = OH, R' = H: (1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]-окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (7-гидроксигиосциамин).

C. R = H, R' = OH: (1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (6-гидроксигиосциамин).

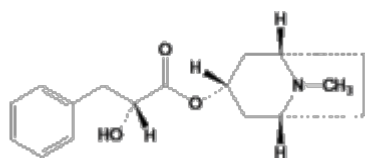


D. (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-9-Метил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (гиосцин).



E. R1 = CH₂OH, R2 = R3 = H: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (норгиосциамин).

G. R1 + R2 = CH₂, R3 = CH₃: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-2-фенилпроп-2-еноат (апоатропин).



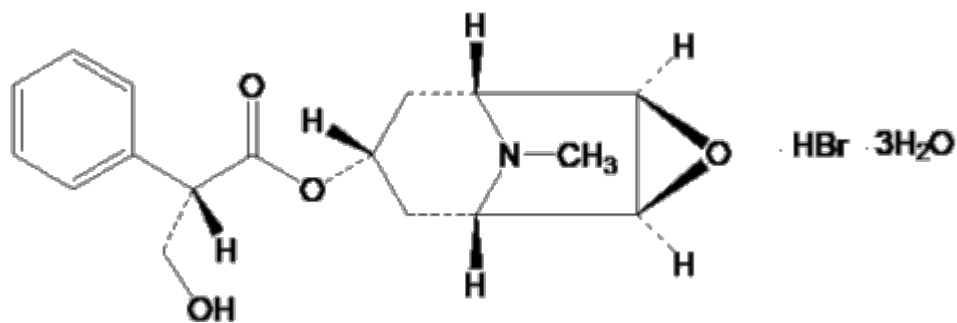
F. (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-(2*R*)-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (литорин).

07/2016:0106

ГИОСЦИНА ГИДРОБРОМИД

Hyoscini hydrobromidum (#*Scopolamini hydrobromidum*)

HYOSCINE HYDROBROMIDE



$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$
[6533-68-2]

М.м. 438,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*S*)-9-Метил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноата гидробромид тригидрат. [#]Скополамина гидробромид[#].

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гиосцина гидробромида.

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то 3 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл 96 % спирта *Р* и выпаривают досуха на водяной бане; остаток растворяют в 0,5 мл метиленхлорида *Р*, прибавляют 0,2 г калия бромида *Р* и 15 мл эфира *Р* и выдерживают в течение 5 мин при частом встряхивании; осадок отделяют и сушат на водяной бане до удаления растворителей; используя полученный остаток готовят диск, который сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Аналогично поступают с ФСО гиосцина гидробромида и получают новые спектры.

С. 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *Р* и прибавляют по каплям 5 мл раствора пикриновой кислоты *Р* при постоянном встряхивании. Полученный осадок промывают водой *Р* и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 2 ч. Температура плавления (2.2.14) полученного остатка от 188 °С до 193 °С.

Д. К 1 мг испытуемого образца прибавляют 0,2 мл кислоты азотной дымящейся *Р* и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл ацетона *Р* и прибавляют 0,1 мл раствора 30 г/л калия гидроксида *Р* в метаноле *Р*. Появляется фиолетовое окрашивание.

Е. Испытуемый образец дает реакцию (а) на бромиды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *Р* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

pH (2.2.3). От 4,0 до 5,5. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От -24 до -27 (в пересчете на безводное вещество). Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 70,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 2,0 мл испытуемого раствора доводят до объема 100,0 мл подвижной фазой. 5,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5,0 мл раствора сравнения (а) доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (с). 5,0 мг ФСО гиосцина гидробромида примеси В растворяют в подвижной фазе, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят подвижной фазой до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 3 мкм;

– температура: (25 ± 1) °С;

– подвижная фаза: смешивают 330 мл ацетонитрила Р с 670 мл раствора 2,5 г/л натрия додецилсульфата Р, предварительно доведенного до pH 2,5 3 М раствором кислоты фосфорной;

– скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 5 мкл;

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания гиосцина.

Относительное удерживание (по отношению к гиосцину, время удерживания – около 5,0 мин): примесь D – около 0,2; примесь В – около 0,9; примесь А – около 1,3; примесь С – около 2,4.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси В и гиосцина;

– фактор асимметрии: не более 2,5 для пика гиосцина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси D – 0,3; для примеси С – 0,6):

– примесь В (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– примеси А, С, D (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площади пиков, соответствующих примесям А, С, D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– любая другая примесь (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, В, С, D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,7 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 1,4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а); не учитывают пик, соответствующий бромид-иону, который обнаруживается около пика растворителя;

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Вода (2.5.12). Не менее 10,0 % и не более 13,0 %. Определение проводят из 0,20 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в смеси, состоящей из 5,0 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 50 мл 96 % спирта Р, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, свободного от карбонатов, потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

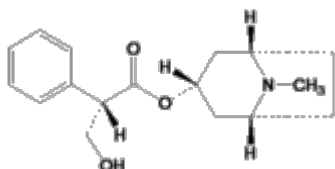
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 38,43 мг $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$.

ХРАНИЕНИЕ

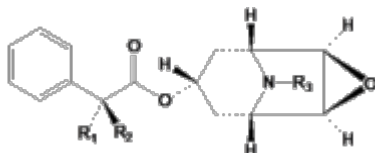
В заполненных доверху воздухонепроницаемых контейнерах малой емкости в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D.

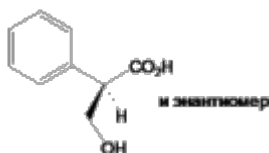


А. (1R,3r,5S)-8-Метил-8-азабикало[3.2.1]окт-3-ил-(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (гиосциамин).



В. R1 = CH₂OH, R2 = R3 = H: (1R,2R,4S,5S,7s)-3-Окса-9-азатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат (норгиосцин).

С. R1 + R2 = CH₂, R3 = CH₃: (1R,2R,4S,5S,7s)-9-Метил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил-2-фенилпроп-2-еноат (апогиосцин).



D. (2RS)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота (DL-троповая кислота).

07/2016:0348

ГИПРОМЕЛЛОЗА

Hypromellosem

HYPROMELLOSE

[9004-65-3]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гидроксипропилметилцеллюлоза. 2-Гидроксипропилметилэфир целлюлозы.

Частично *O*-метилированная и *O*-(2-гидроксипропилированная) целлюлоза.

Содержание: в таблице указаны содержания метокси- ($-\text{OCH}_3$; *М.м.* 31,03) и гидроксипропокси- ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; *М.м.* 75,09) групп (в пересчете на сухое вещество), подтверждающие тип гипромеллозы.

Тип замещения	Метокси- (%)	Гидроксипропокси- (%)
1828	от 16,5 до 20,0	от 23,0 до 32,0
2208	от 19,0 до 24,0	от 4,0 до 12,0
2906	от 27,0 до 30,0	от 4,0 до 7,5
2910	от 28,0 до 30,0	от 7,0 до 12,0

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый, желтовато-белый или серовато-белый порошок или гранулы. Гигроскопичен после высушивания.

Практически нерастворим в горячей воде, в ацетоне, в этаноле и в толуоле. Растворяется в холодной воде с получением коллоидного раствора.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. 1,0 г испытуемого образца равномерно распределяют по поверхности 100 мл *воды Р* в лабораторном стакане, при необходимости осторожно постукивая по его верхней части для получения однородного слоя на поверхности, и выдерживают в течение (1–2) мин: на поверхности воды образуются агрегаты из порошкообразного вещества.

В. 1,0 г испытуемого образца равномерно вносят в 100 мл кипящей *воды Р* и перемешивают смесь, используя магнитную мешалку с магнитом длиной 25 мм: образуется суспензия и частицы не растворяются. Суспензию охлаждают до температуры 10 °С и перемешивают, используя магнитную мешалку: образуется прозрачный или слегка мутный раствор, консистенция которого зависит от вязкости испытуемого вещества.

С. К 0,1 мл раствора, приготовленного для подлинности В, прибавляют 9 мл 90 % (*об/об*) раствора *кислоты серной Р*, встряхивают, нагревают на водяной бане в течение ровно 3 мин, немедленно охлаждают в ледяной бане, осторожно прибавляют 0,6 мл раствора 20 г/л *нингидрина Р*, встряхивают и выдерживают при температуре 25 °С: сначала появляется красное окрашивание, переходящее в фиолетовое в течение 100 мин.

Д. (2–3) мл раствора, полученного в подлинности В, наносят тонким слоем на предметное стекло и позволяют воде испариться: на поверхности стекла должна образоваться единая прозрачная пленка.

Е. 50,0 мл раствора, приготовленного для подлинности В, прибавляют к 50,0 мл *воды Р* в лабораторном стакане. В раствор помещают термометр. Раствор перемешивают с помощью магнитной мешалки на горячей плитке и начинают нагревать, повышая температуру со скоростью от 2 до 5 °С в минуту. Определяют температуру, при которой раствор начинает мутнеть, обозначаемую как температура флокуляции: температура флокуляции должна быть выше 50 °С.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Испытуемый образец в количестве, эквивалентом 1,0 г сухого вещества, при перемешивании вносят в 50 г *воды, свободной от углерода диоксида, Р*, нагретой до температуры 90 °С. Охлаждают, доводят массу раствора до 100 г водой, *свободной от углерода диоксида, Р* и перемешивают до полного растворения.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S по степени мутности не должен превышать эталон III.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₆.

pH (2.2.3). От 5,0 до 8,0. Используют раствор, приготовленный как указано в испытании «Вязкость». Результаты записывают через (5±0,5) мин после погружения пробы.

Вязкость. Не менее 80 % и не более 120 % от номинального значения для гипромеллозы с вязкостью менее 600 мПа·с (метод 1); не менее 75 % и не более 140 % от номинального значения для образцов с вязкостью 600 мПа·с или выше (метод 2).

Метод 1, для образцов с вязкостью менее 600 мПа·с. Точную навеску испытуемого образца в количестве, соответствующем 4,000 г сухого вещества, помещают в колбу с широким горлом и доводят общую массу испытуемого образца и воды до 200,0 г горячей водой Р (90–99) °С. Колбу закрывают и перемешивают механически при (400±50) об/мин в течение (10–20) мин до полного диспергирования и смачивания частиц. При необходимости по внутренней стенке колбы проводят шпателем, чтобы убедиться в отсутствии нерастворенного вещества на стенках колбы, и продолжают перемешивание в охлажденной водяной бане при температуре ниже 10 °С в течение последующих (20–40) мин. При необходимости доводят массу раствора до 200,0 г холодной водой Р. При необходимости раствор центрифугируют для удаления пузырьков воздуха. При образовании пены ее удаляют шпателем. Определяют вязкость полученного раствора, используя метод капиллярной вискозиметрии (2.2.9) для определения кинематической вязкости (ν). Отдельно определяют плотность (ρ) (2.2.5) раствора и рассчитывают динамическую вязкость (η) по формуле $\eta = \rho \nu$.

Метод 2, для образцов с вязкостью 600 мПа·с и более. Точную навеску испытуемого образца в количестве, эквивалентном 10,00 г сухого вещества, переносят в колбу с широким горлом и доводят общую массу испытуемого образца и воды до 500,0 г горячей водой Р (90–99) °С. Колбу закрывают и перемешивают механически при (400±50) об/мин в течение (10–20) мин до полного диспергирования и смачивания частиц. При необходимости по внутренней стенке колбы проводят шпателем, чтобы убедиться в отсутствии нерастворенного вещества на стенках колбы, и продолжают перемешивание в охлажденной водяной бане при температуре ниже 10 °С в течение последующих (20–40) мин. При необходимости доводят массу раствора до 500,0 г холодной водой Р. При необходимости раствор центрифугируют для удаления пузырьков воздуха. При образовании пены ее удаляют шпателем. Определяют вязкость (2.2.10) полученного раствора при температуре (20±0,1) °С с помощью ротационного вискозиметра.

Прибор: одноцилиндровый шпиндельный вискозиметр.

Номер ротора, число оборотов и расчетный множитель: определение проводят при условиях, приведенных в таблице 0348.-1.

Таблица 0348.-1.

Номинальная вязкость* (мПа·с)	Номер ротора	Число оборотов (об/мин)	Расчетный множитель
От 600 до менее 1400	3	60	20
От 1400 до менее 3500	3	12	100
От 3500 до менее 9500	4	60	100
От 9500 до менее 99 500	4	6	1000
99 500 и более	4	3	2000

* Значение номинальной вязкости основывается на спецификации производителя.

Шпиндель вращают в течение 2 мин перед измерением. Период покоя между последовательными измерениями составляет 2 мин. Измерения проводят трижды и определяют среднее значение результатов по 3 измерениям.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *F*). Не более 0,0020 % (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 5,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 1 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,5 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Газовая хроматография (2.2.28).

Прибор:

– *реакционный флакон*: герметичный флакон вместимостью 5 мл, высотой 50 мм, внешним диаметром 20 мм и внутренним диаметром 13 мм в горловине, снабженный герметичной бутилкаучуковой мембранной пробкой, покрытой политетрафторэтиленом, и алюминиевой закручивающейся крышкой или другим плотно закрывающим приспособлением, обеспечивающим достаточную воздухонепроницаемость;

– *термоблок*: нагревательный модуль с квадратной алюминиевой подставкой с отверстиями диаметром 20 мм и глубиной 32 мм, пригодными для установки реакционных флаконов; перемешивание содержимого флакона осуществляют или с помощью магнитной мешалки, встроенной в термоблок, или при помощи возвратно-поступательного встряхивателя, совершающего приблизительно 100 циклов/мин.

Раствор внутреннего стандарта: раствор 30 г/л *октана P* в *ксилоле P*.

Испытуемый раствор. 65,0 мг испытуемого образца помещают в реакционный флакон, прибавляют (0,06–0,10) г *кислоты адипиновой P*, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл *кислоты йодистоводородной P*, незамедлительно плотно укупоривают флакон и точно взвешивают. Содержимое флакона непрерывно перемешивают в течение 60 мин при нагревании в термоблоке, обеспечивая температуру содержимого на уровне (130±2) °С. При невозможности использования возвратно-поступательного встряхивателя или магнитной мешалки флакон встряхивают вручную с 5-минутными интервалами после первых 30 мин нагревания. Затем флакон охлаждают и снова точно взвешивают. Если потеря в массе составляет менее 0,50 % от массы содержимого и не наблюдается нарушения герметичности, верхний слой смеси используют в качестве испытуемого раствора.

Раствор сравнения. (0,06–0,10) г *кислоты адипиновой P*, 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и 2,0 мл *кислоты йодистоводородной P* помещают в другой реакционный флакон, плотно закрывают и точно взвешивают. Прибавляют (15–22) мкл *изопропилйодида P* проколом пробки с помощью шприца, точно взвешивают, прибавляют 45 мкл *метилйодида P* аналогичным образом и снова точно взвешивают. Тщательно встряхивают реакционный флакон и используют верхний слой в качестве раствора сравнения.

Условия хроматографирования:

– *колонка* длиной (1,8–3) м и внутренним диаметром (3–4) мм, заполненная *диатомитом для газовой хроматографии P* ((125–150) мкм), импрегнированным (10–20) % *поли(диметил)силоксана P*;

– *температура*: 100 °С;

– *газ-носитель*: *гелий для хроматографии P* (детектор по теплопроводности); *гелий для хроматографии P* или *азот для хроматографии P* (пламенно-ионизационный детектор);

– *скорость газа-носителя*: подбирают таким образом, чтобы время удерживания внутреннего стандарта составляло около 10 мин;

– *детектор*: пламенно-ионизационный или детектор по теплопроводности;

– *объем вводимой пробы*: (1–2) мкл.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– *разрешение:* пики метилйодида (1-й пик), изопропилйодида (2-й пик) и внутреннего стандарта (3-й пик) должны быть хорошо разделены.

Расчеты:

– на хроматограмме испытуемого раствора рассчитывают отношения (Q_1 и Q_2) площадей пиков метилйодида и изопропилйодида к площади пика внутреннего стандарта; по хроматограмме раствора сравнения рассчитывают отношения (Q_3 и Q_4) площадей пиков метилйодида и изопропилйодида к площади пика внутреннего стандарта.

Процентное содержание метокси-групп рассчитывают по следующей формуле:

$$\frac{Q_1}{Q_2} \cdot \frac{m_1}{m} \cdot 21,864;$$

процентное содержание гидроксипропокси-групп рассчитывают по следующей формуле:

$$\frac{Q_2}{Q_4} \cdot \frac{m_2}{m} \cdot 44,17,$$

где:

m_1 – масса метилйодида в растворе сравнения, мг;

m_2 – масса изопропилйодида в растворе сравнения, мг;

m – масса испытуемого образца (в пересчете на сухое вещество), мг.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

– номинальную вязкость (мПа·с);

– тип замещения.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе приведена информация о характеристиках, которые являются важными параметрами, связанными с одной или более функцией субстанции, используемой в качестве вспомогательного вещества (см. статью 5.15). Некоторые из характеристик, описанных в разделе «Функционально-обусловленные характеристики», могут также присутствовать в части фармакопейной статьи, обязательной для выполнения, так как одновременно они являются и показателями качества. В таком случае в разделе «Функционально-обусловленные характеристики» дается перекрестная ссылка на это испытание в части фармакопейной статьи, обязательной для выполнения. Контроль данных характеристик может вносить вклад в качество лекарственного средства путем достижения постоянства производственного процесса и улучшения свойств лекарственного средства при его использовании. Предлагаемые методы испытаний являются подходящими для указанных целей, однако другие методы также могут быть использованы. В случае указания результатов конкретных характеристик требуется указывать также и методы проведения испытаний.

Следующие характеристики могут быть важны для гипромеллозы, используемой в качестве связывающего вещества, вещества, повышающего вязкость, или пленкообразующего вещества.

Вязкость: см. раздел «Испытания».

Степень замещения: см. раздел «Количественное определение».

Следующие характеристики могут быть важны для гипромеллозы, используемой в качестве матрицы в лекарственных средствах пролонгированного действия.

Вязкость: см. раздел «Испытания».

Степень замещения: см. раздел «Количественное определение».

Молекулярно-массовое разделение (2.2.30).

Распределение частиц по размерам (2.9.31 или 2.9.38).

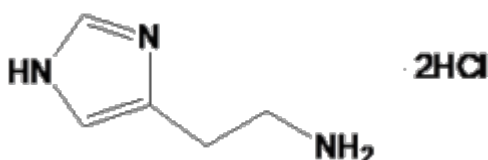
Текучесть порошка (2.9.36).

07/2016:0143

ГИСТАМИНА ДИГИДРОХЛОРИД

Histamini dihydrochloridum

HISTAMINE DIHYDROCHLORIDE



$C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$
[56-92-8]

М.м. 184,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(1*H*-Имидазол-4-ил)этанамина дигидрохлорид.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, растворим в спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, D.

Вторая идентификация: B, C, D.

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках; используют 1 мг испытуемого образца.

Сравнение: ФСО гистамина дигидрохлорида.

B. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Гистидин».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

C. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 7 мл воды *P* и прибавляют 3 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *P*. 50 мг сульфаниловой кислоты *P* растворяют в смеси из 0,1 мл кислоты хлористоводородной *P* и 10 мл воды *P* и прибавляют 0,1 мл раствора натрия нитрита *P*. Прибавляют второй раствор к первому и перемешивают. Появляется красное окрашивание.

D. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида*, *P*, приготовленной из *воды дистиллированной P*, и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, *метод II*). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₆.

pH (2.2.3). От 2,85 до 3,60. Измеряют pH раствора S.

Гистидин. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 2 мл испытуемого раствора (а) доводят *водой P* до объема 10.

Раствор сравнения (а). 0,1 г *ФСО гистамина дигидрохлорида* растворяют в *воде P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 50 мг *ФСО гистидина моногидрохлорида* растворяют в *воде P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 1 мл испытуемого раствора (а) смешивают с 1 мл раствора сравнения (b).

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*.

Подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный *P* – вода *P* – ацетонитрил *P* (5:20:75, об/об/об).

Наносимый объем пробы: по 1 мкл испытуемых растворов (а) и (b), растворов сравнения (а) и (b); 2 мкл раствора сравнения (с).

Фронт подвижной фазы: дважды; не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: в потоке воздуха после каждого хроматографирования.

Проявление: пластинку опрыскивают *раствором нингидрина P1* и нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание:

– *гистидин* (не более 1 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) пятно, соответствующее гистидину, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,1 %. 3 мл раствора S доводят до объема 15 мл *водой дистиллированной P*. Полученный раствор должен выдерживать испытания на сульфаты.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 0,20 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 0,5 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,080 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной и 50 мл спирта Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,203 мг $C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$.

ХРАНИЕНИЕ

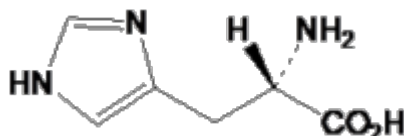
В воздушнонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

07/2016:0911

ГИСТИДИН

Histidinum

HISTIDINE



$C_5H_9N_3O_2$
[71-00-1]

М.м. 155,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-2-Амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота.

Продукт ферментации, экстракт или гидролизат белка.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гистидина.

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО гистидина растворяют по отдельности в минимальном количестве воды Р и выпаривают до сухих остатков при температуре 60 °С, которые используют для получения новых спектров.

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО гистидина растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р – вода Р – бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают *раствором нингидрина Р* и высушивают при температуре 105 °С в течение 15 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Д. Около 0,1 г испытуемого образца растворяют в 7 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл раствора 200 г/л *натрия гидроксида Р*. 50 мг *кислоты сульфаниловой Р* растворяют в смеси из 0,1 мл *кислоты хлористоводородной Р* и 10 мл *воды Р* и прибавляют 0,1 мл *раствора натрия нитрита Р*. Прибавляют второй раствор к первому и перемешивают. Появляется оранжево-красное окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 испытуемого образца растворяют в *воде дистиллированной Р*, нагревая в водяной бане, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₇.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +11,4 до +12,4 (в пересчете на сухое вещество). 2,75 г испытуемого образца растворяют в 12,0 мл *кислоты хлористоводородной Р1* и доводят *водой Р* до объема 25,0 мл.

Нингидрин-положительные вещества. Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Вода Р или буферный раствор для приготовления образца, подходящий для применяемого прибора.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг *пролина Р* растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (с). 6,0 мл *эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р* доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг *изолейцина Р* и 30 мг *лейцина Р* растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и растворов сравнения вводят в аминокислотный анализатор. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками изолейцина и лейцина.

Расчет процентных содержаний:

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 570 нм – используют концентрацию гистидина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 440 нм – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при длине волны 570 нм.

Предельное содержание примесей:

– *любое нингидрин-положительное вещество:* не более 0,2 % для каждой примеси;

– *сумма примесей:* не более 0,5 %;

– *учитываемый предел:* 0,05 %.

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 10 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

– *вводимая проба:* испытуемый раствор, раствор сравнения (с) и холостой раствор.

Предельное содержание примесей:

– *аммоний при длине волны 570 нм:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонии, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонии на хроматограмме холостого раствора.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетонам Р1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 3 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 15 мл *воды Р*, слегка нагревая при необходимости, и доводят *водой Р* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,130 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* потенциометрически (2.2.20).

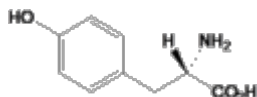
1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 15,52 мг $C_6H_9N_3O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А.



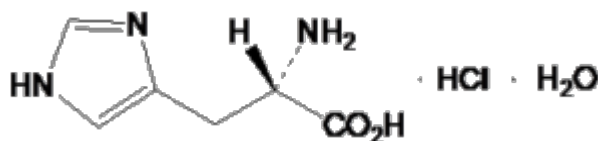
А. (2S)-2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота (тирозин).

07/2016:0910

ГИСТИДИНА ГИДРОХЛОРИД МОНОГИДРАТ

Histidini hydrochloridum monohydricum

HISTIDINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE



$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
[5934-29-2]

М.м. 209,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-2-Амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановой кислоты гидрохлорид моногидрат.
Продукт ферментации, экстракт или гидролизат белка.
Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В, С, F.
Вторая идентификация: А, В, D, E, F.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «рН», как указано в разделе «Испытания».

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гистидина гидрохлорида моногидрата.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 10 мг *ФСО гистидина гидрохлорида моногидрата* растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* – вода *P* – бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и высушивают при температуре 105 °С в течение 15 мин.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Е. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 7 мл воды *P*, прибавляют 3 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *P*. 50 мг кислоты сульфаниловой *P* растворяют в смеси из 0,1 мл кислоты хлористоводородной *P* и 10 мл воды *P* и прибавляют 0,1 мл раствора натрия нитрита *P*. Прибавляют второй раствор к первому и перемешивают. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Ф. Около 20 мг испытуемого образца дают реакцию на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,5 испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₆.

рН (2.2.3). От 3,0 до 5,0. Измеряют рН раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +9,2 до +10,6 (в пересчете на сухое вещество). 2,75 г испытуемого образца растворяют в 12,0 мл кислоты хлористоводородной *P1* и доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Нингидрин-положительные вещества. Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Вода *P* или буферный раствор для приготовления образца, подходящий для применяемого прибора.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 30,0 мг пролина *P* растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (с). 6,0 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH_4) *P* доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг изолейцина *P* и 30 мг лейцина *P* растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и растворов сравнения вводят в аминокислотный анализатор. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками изолейцина и лейцина.

Расчет процентных содержаний:

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 570 нм – используют концентрацию гистидина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 440 нм – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при длине волны 570 нм.

Предельное содержание примесей:

– *любое нингидрин-положительное вещество:* не более 0,2 % для каждой примеси;

– *сумма примесей:* не более 0,5 %;

– *учитываемый предел:* 0,05 %.

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 10 мл раствора S доводят *водой* дистиллированной *P* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

– *вводимая проба:* испытуемый раствор, раствор сравнения (с) и холостой раствор.

Предельное содержание примесей:

– *аммоний при длине волны 570 нм:* на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонии, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонии на хроматограмме холостого раствора.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетонам P1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды P* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 3 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P* и 15 мл *воды P*, слегка нагревая при необходимости, и доводят *водой P* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не менее 7,0 % и не более 10,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре (145–150) °C.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,160 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида*, *R* и титруют 0,1 М раствором натрия хлорида потенциометрически (2.2.20).

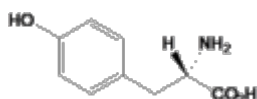
1 мл 0,1 М раствора натрия хлорида соответствует 19,16 мг $C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl$.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A*.



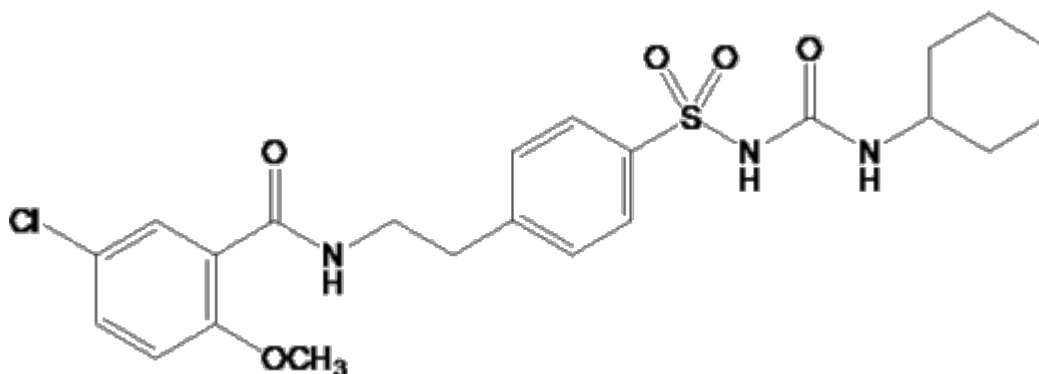
A. (2*S*)-2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота (тирозин).

07/2016:0718

ГЛИБЕНКЛАМИД

Glibenclamidum

GLIBENCLAMIDE



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
[10238-21-8]

М.м. 494,0

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[[4-[2-[(5-Хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]-3-циклогексилмочевина.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в 96 % спирте и метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С.

Вторая идентификация: А, В, D, E.

А. Температура плавления (2.2.14): от 169 °С до 174 °С.

В. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P*, при необходимости используют ультразвук, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора 103 г/л кислоты хлористоводородной *P* и доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 300 нм и менее выраженный при 275 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: при 300 нм – от 61 до 65; при 275 нм – от 27 до 32.

С. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО глибенкламида #или спектр, представленный на рисунке #0718.-1#.

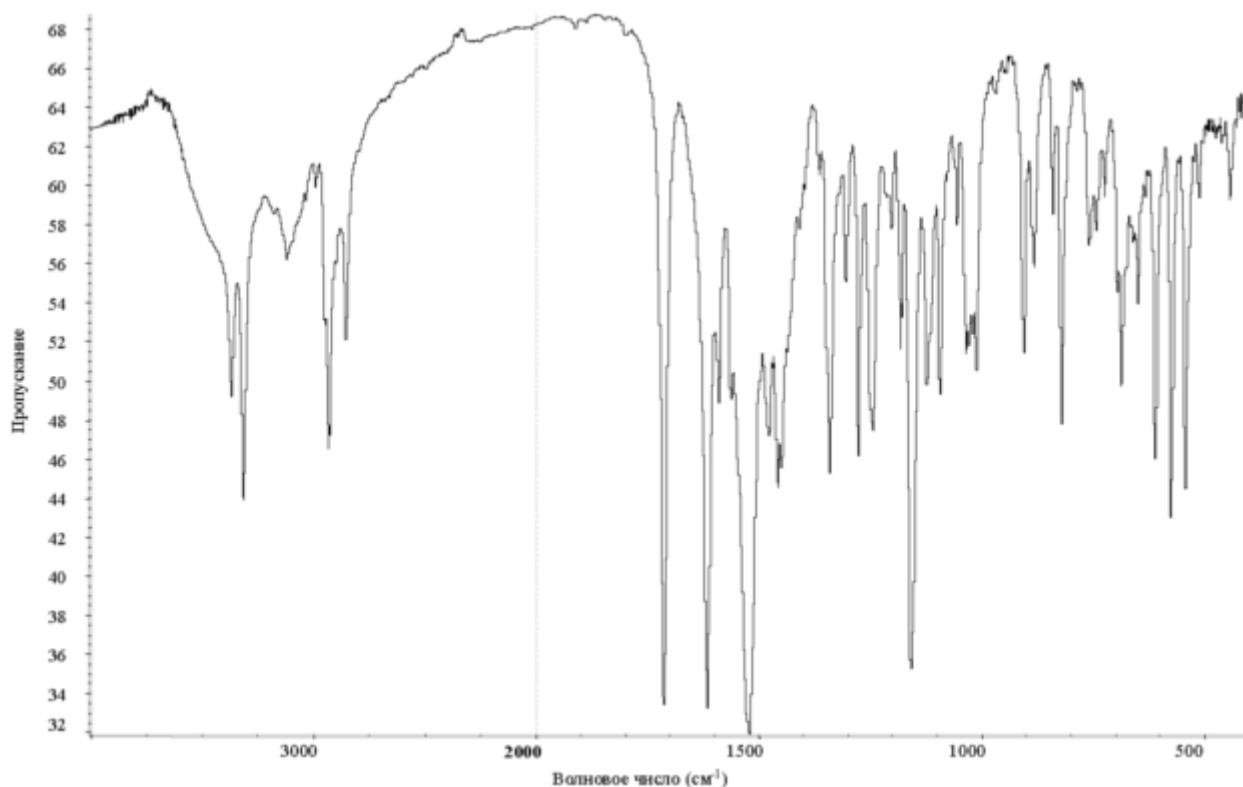


Рисунок #0718.-1. Инфракрасный спектр ФСО глибенкламида

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО глибенкламида увлажняют метанолом *P*, растирают, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и используют для получения новых спектров.

Д. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения. 10 мг ФСО глибенкламида растворяют в смеси из равных объемов метанола *P* и метиленхлорида *P* и доводят до объема 10 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ *P*.

Подвижная фаза: 96 % спирт *P* – кислота уксусная ледяная *P* – циклогексан *P* – метиленхлорид *P* (5:5:45:45, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

Е. 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты серной *P*. Раствор прозрачный и обладает синей флуоресценцией в ультрафиолетовом свете при 365 нм. В полученном растворе растворяют 0,1 г хлоралгидрата *P*. В течение 5 мин цвет раствора изменяется на ярко-желтый, а через 20 мин появляется коричневатый оттенок.

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед применением или хранят при температуре 5 °С не более 40 часов.

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в метаноле *P*, при необходимости применяя ультразвук, и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 3,0 мг ФСО глибенкламида примеси *A* и 3 мг ФСО глибенкламида примеси *B* растворяют в метаноле *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят метанолом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 12,5 мг ФСО глибенкламида для идентификации пиков (содержит примесь *C*) растворяют в метаноле *P*, при необходимости применяя ультразвук, и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сферическим силикагелем октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– температура: 35 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза *A*: смешивают 20 мл раствора 100,0 г/л триэтиламина *P*2, предварительно доведенного до pH 3,0 кислотой фосфорной *P*, и 50 мл ацетонитрила *P*; доводят водой *P* до объема 1000 мл;

– подвижная фаза *B*: подвижная фаза *A* – вода *P* – ацетонитрил *P* (20:6,5:91,5, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–15	45	55
15–30	45 → 5	55 → 95
30–40	5	95

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 230 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А и В, используя хроматограмму раствора сравнения (а) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО глибенкламида для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (с).

Относительное удерживание (по отношению к глибенкламиду, время удерживания – около 5 мин): примесь А – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь С – около 0,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примесей А и В.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С – 1,8):

– *примесь А* (не более 0,3 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– *примесь С* (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А и С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *сумма примесей* (не более 0,8 %);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод G). Не более 0,0020 % (20 ppm). 0,250 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 0,5 мл *эталонного раствора свинца* (10 ppm Pb) Р.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 1,0 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

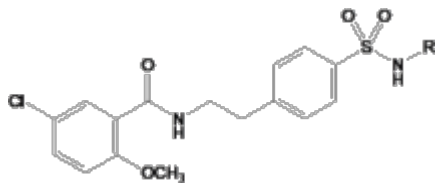
0,400 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 100 мл 96 % *спирта* Р и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 49,40 мг $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

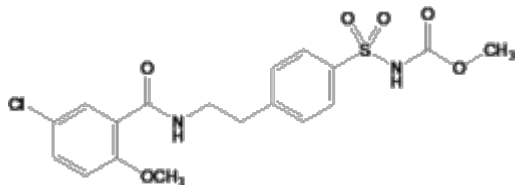
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, С.

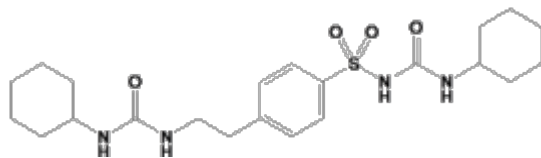
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В, D, E.



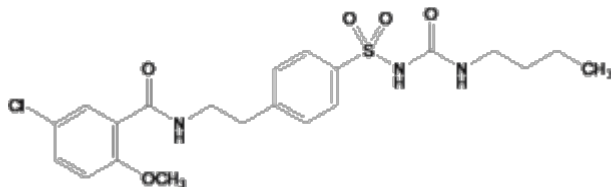
А. 5-Хлор-2-метокси-*N*-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]бензамид.



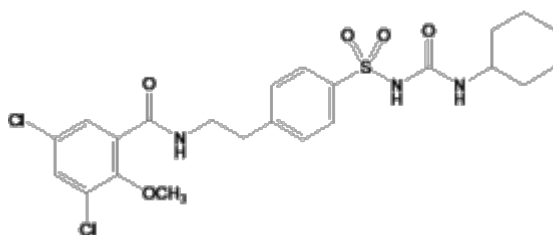
В. Метил-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат.



С. 1-Циклогексил-3-[[4-[2-[(циклогексилкарбамоил)амино]этил]фенил]сульфонил]мочевина.



Д. 1-Бутил-3-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]мочевина.



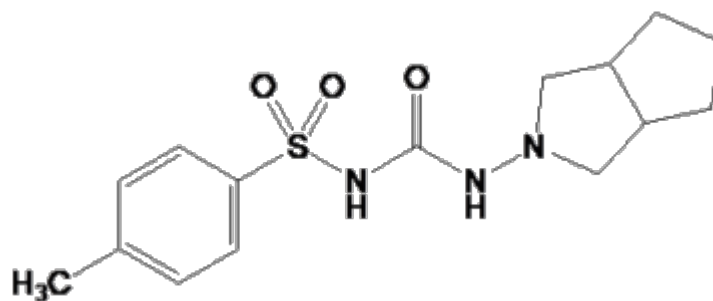
Е. 1-Циклогексил-3-[[4-[2-[(3,5-дихлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]мочевина.

07/2016:1524

ГЛИКЛАЗИД

Gliclazidum

GLICLAZIDE



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$
[21187-98-4]

М.м. 323,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-(Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-3-[(4-метилфенил)сульфонил]мочевина.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО гликлазида[#] или спектр, представленный на рисунке #1524.-1[#].

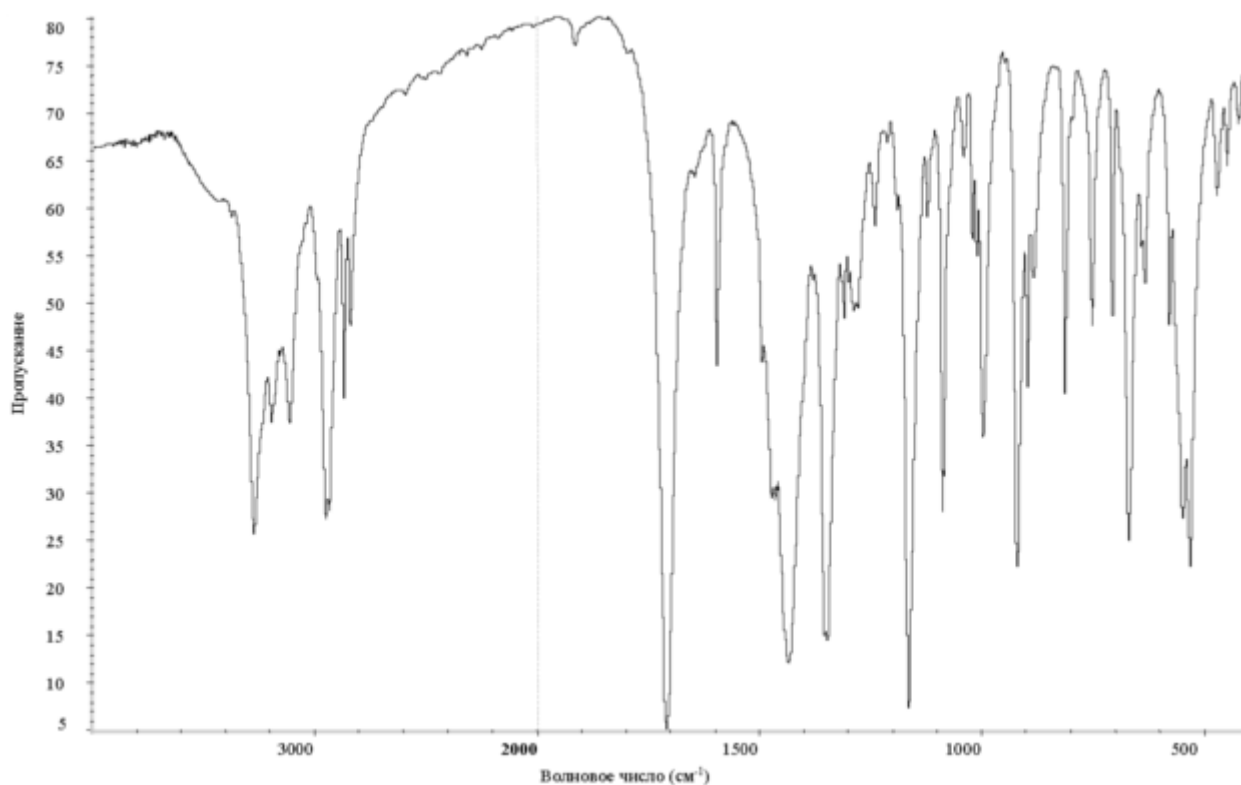


Рисунок #1524.-1. Инфракрасный спектр ФСО гликлазида

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Смесь растворителей. Ацетонитрил *P* – вода *P* (45:55, об/об).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 23 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 5 мг испытуемого образца и 15 мг ФСО гликлазида примеси *F* растворяют в 23 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (с). 10,0 мг ФСО гликлазида примеси *F* растворяют в 45 мл ацетонитрила *P* и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: триэтиламин *P* – кислота трифторуксусная *P* – ацетонитрил *P* – вода *P* (0,1:0,1:45:55, об/об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 0,9 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания гликлазида.

Относительное удерживание (по отношению к гликлазиду, время удерживания – около 16 мин): примесь *F* – около 0,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,8 между пиками примеси *F* и гликлазида.

Предельное содержание примесей:

– примесь *F* (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси *F*, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси *F*, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– сумма примесей, кроме примеси *F* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси *F*, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

– неучитываемый предел (0,02 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Примесь В. Не более 0,0002 % (2 ppm). Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Испытуемый раствор. 0,400 г испытуемого образца растворяют в 2,5 мл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 10,0 мл. Перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4 °С в течение 30 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 20,0 мг ФСО гликлазида примеси *B* растворяют в диметилсульфоксиде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида *P* и доводят водой *P* до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

– объем вводимой пробы: 50 мкл.

Время удерживания: примесь *B* – около 8 мин.

Предельное содержание примесей:

– *примесь В*: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод F). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1,5 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,25 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

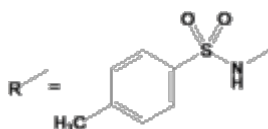
0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *кислоты уксусной безводной Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлорной* соответствует 32,34 мг $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, F.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, С, D, E, G.

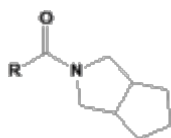


A. R-H: 4-Метилбензолсульфонамид.

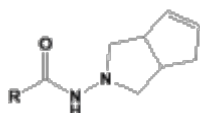


B. 2-Нитрозо-октагидроциклопента[с]пиррол.

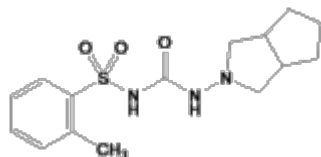
C. R-CO-O-C₂H₅: Этил[(4-метилфенил)сульфонил]карбамат.



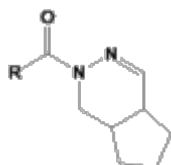
D. N-[(4-Метилфенил)сульфонил]гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксамид.



Е. 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-3-(3,3а,4,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)мочевина.



Ф. 1-(Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-3-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина.



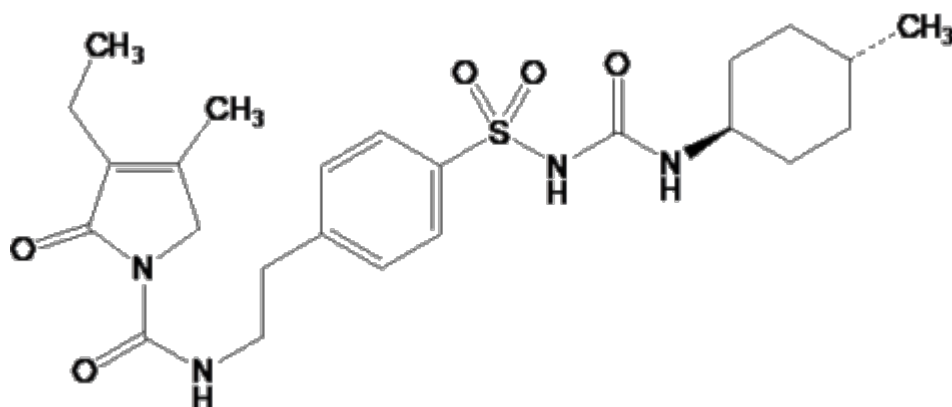
Г. N-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2H-циклопента[д]пиридазин-2-карбоксамид.

07/2016:2223

ГЛИМЕПИРИД

Glimepiridum

GLIMEPIRIDE



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$
[93479-97-1]

М.м. 490,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[[4-[2-(3-Этил-4-метил-2-оксо-3-пирролин-1-карбоксамидо)-этил]фенил]сульфонил]-3-*транс*-(4-метилциклогексил)мочевина.

Содержание: не менее 97,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в диметилформамиде, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: *ФСО глимепирида* #или спектр, представленный на рисунке #2223.-1#.

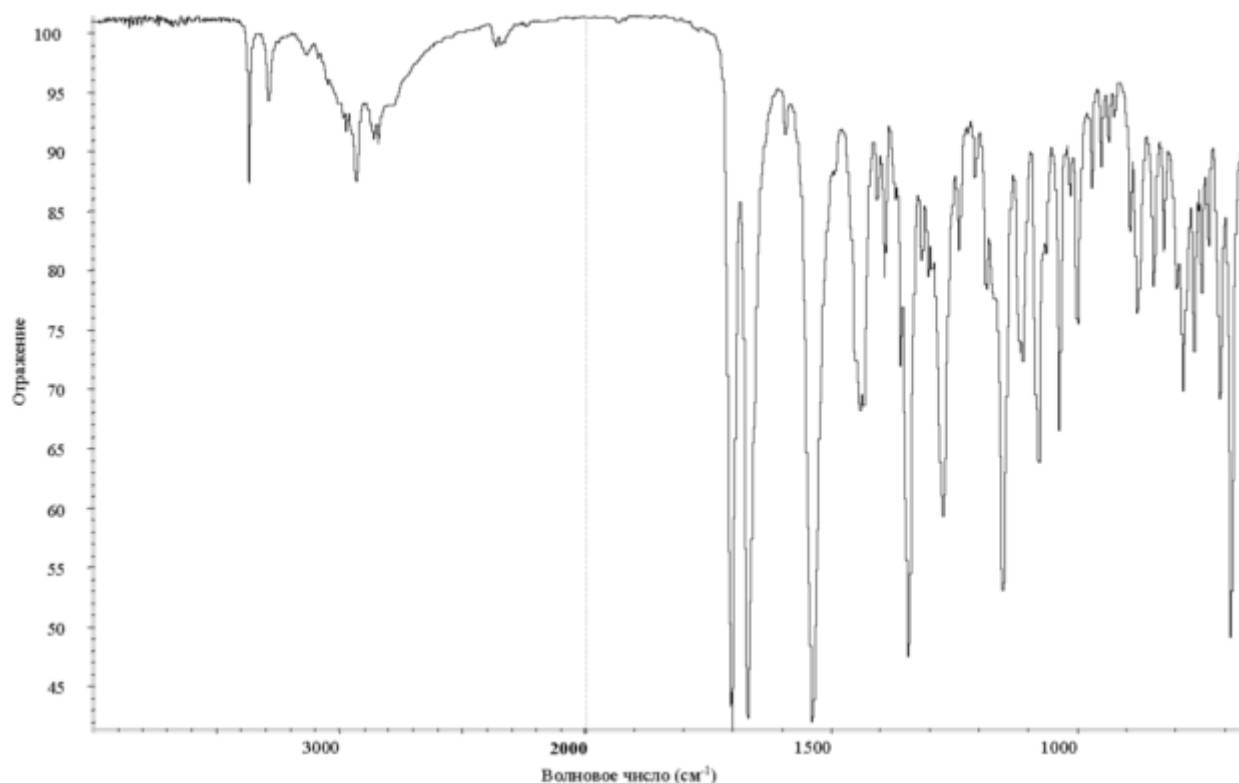


Рисунок #2223.-1. Инфракрасный спектр *ФСО глимепирида*

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, различаются, то испытуемый образец и *ФСО глимепирида* растворяют по отдельности в диметилформамиде *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы хранят при температуре не выше 12 °С в течение не более 15 ч.

Смесь растворителей. Вода для хроматографии *P* – ацетонитрил для хроматографии *P* (1:4, об/об).

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). Содержимое контейнера с *ФСО глимепирида* для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В, С и D) растворяют в 2,0 мл испытуемого раствора.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (с). 20,0 мг *ФСО глимепирида* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 100,0 мл этой же смесью растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным* для хроматографии *P* с размером частиц 4 мкм;

- подвижная фаза: 0,5 г натрия дигидрофосфата *P* растворяют в 500 мл воды для хроматографии *P* и доводят до pH 2,5 кислотой фосфорной *P*. Прибавляют 500 мл ацетонитрила для хроматографии *P*;
 - скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
 - спектрофотометрический детектор, длина волны 228 нм;
 - объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (b);
 - время хроматографирования: 2,5-кратное время удерживания глимепирида.
- Относительное удерживание* (по отношению к глимепиду, время удерживания – около 17 мин): примесь В – около 0,2; примесь С – около 0,3; примесь D – около 1,1.
- Пригодность хроматографической системы*: раствор сравнения (а):
- разрешение: не менее 4,0 между пиками примесей В и С.
- Предельное содержание примесей*:
- примесь В (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси В, не должна превышать 4-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
 - примесь D (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси D, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
 - неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей В и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
 - сумма примесей, кроме примеси В (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика примеси В, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
 - неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

Примесь А. Жидкостная хроматография (2.2.29). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

Испытуемый раствор. 10,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл метиленхлорида *P* и доводят подвижной фазой до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (а). 0,8 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 2,0 мг ФСО глимепирида для идентификации примеси А растворяют в 1 мл метиленхлорида *P* и доводят подвижной фазой до объема 4,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 3 мм, заполненная силикагелем диольным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: кислота уксусная безводная *P* – 2-пропанол *P* – гептан *P* (1:100:899, об/об/об);
- скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 228 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл;
- время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания глимепирида.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО глимепирида для идентификации примеси А.

Относительное удерживание (по отношению к глимепиду, время удерживания – около 14 мин): примесь А – около 0,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

- коэффициент разделения пиков: не менее 2,0 (H_p – высота пика примеси А относительно базовой линии; H_v – расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси А и пик глимепирида).

Предельное содержание примесей:

– *примесь А* (не более 0,8 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Вода (2.5.32). Не более 0,5 %. 0,250 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *Р* и доводят этим же растворителем до объема 5,0 мл. Испытание проводят из 1,0 мл полученного раствора. Проводят контрольный опыт.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

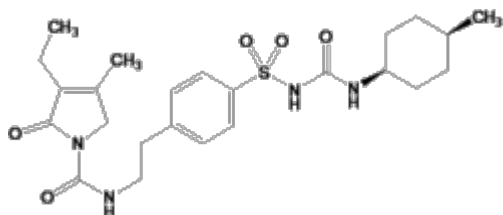
– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с).

Содержание $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ в процентах рассчитывают с учетом площадей пиков и содержания глимепирида в *ФСО глимепирида*.

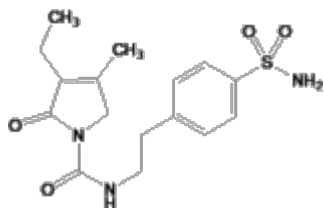
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, D.

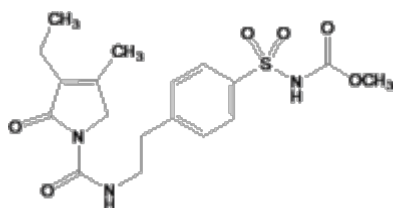
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С, E, F, G, H, I, J.



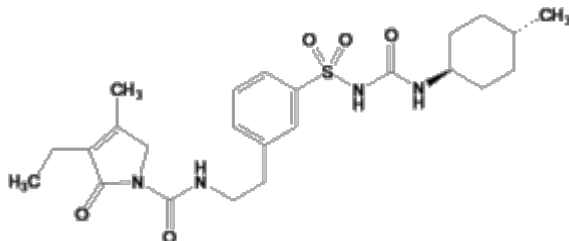
А. 1-[[4-[2-[(3-Этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(*цис*-4-метилциклогексил)мочевина.



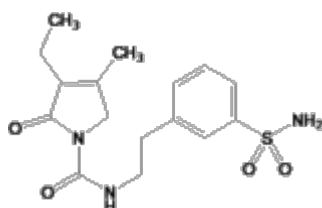
В. 3-Этил-4-метил-2-оксо-*N*-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксамид.



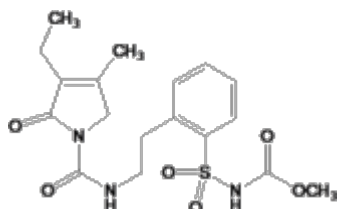
С. Метил-[[4-[2-[[[(3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат.



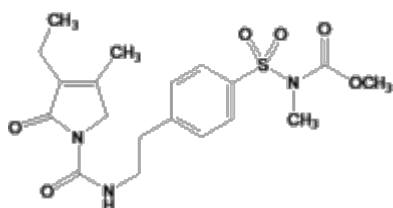
Д. 1-[[3-[2-[[[(3-Этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(*транс*-4-метилциклогексил)мочевина.



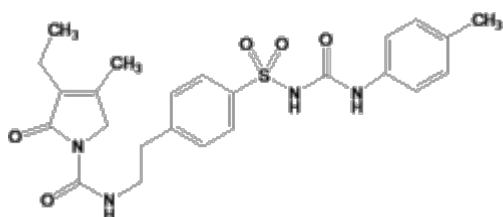
Е. 3-Этил-4-метил-2-оксо-*N*-[2-(3-сульфамойлфенил)этил]-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксамид.



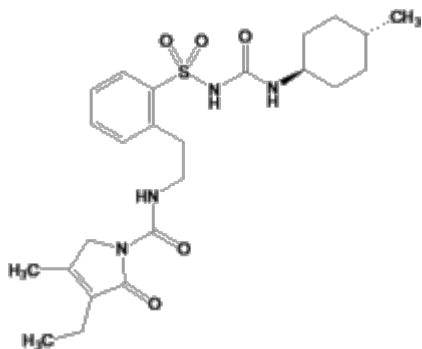
Ф. Метил-[[2-[2-[[[(3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]карбамат.



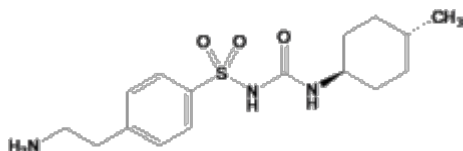
Г. Метил-[[4-[2-[[[(3-этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]метилкарбамат.



Н. 1-[[4-[2-[[[(3-Этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(4-метилфенил)мочевина.



I. 1-[[2-[2-[[3-Этил-4-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]-3-(*транс*-4-метилциклогексил)мочевина.



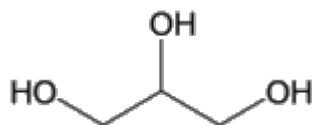
J. 1-[[4-(2-Аминоэтил)фенил]сульфонил]-3-(*транс*-4-метилциклогексил)мочевина.

07/2016:0496

ГЛИЦЕРИН

Glycerolum

GLYCEROL



C₃H₈O₃
[56-81-5]

М.м. 92,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пропан-1,2,3-триол.

Содержание: не менее 98,0 % (м/м) и не более 101,0 % (м/м) (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Сиропообразная маслянистая на ощупь бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных и эфирных маслах. Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B.

Вторая идентификация: A, C, D.

A. Испытуемый образец выдерживает испытание «Показатель преломления», как указано в разделе «Испытания».

B. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: к 5 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл воды *P* и тщательно перемешивают.

Сравнение: эталонный спектр глицерина 85 % по Европейской Фармакопее [#]или спектр, представленный на рисунке #0496.-1[#].

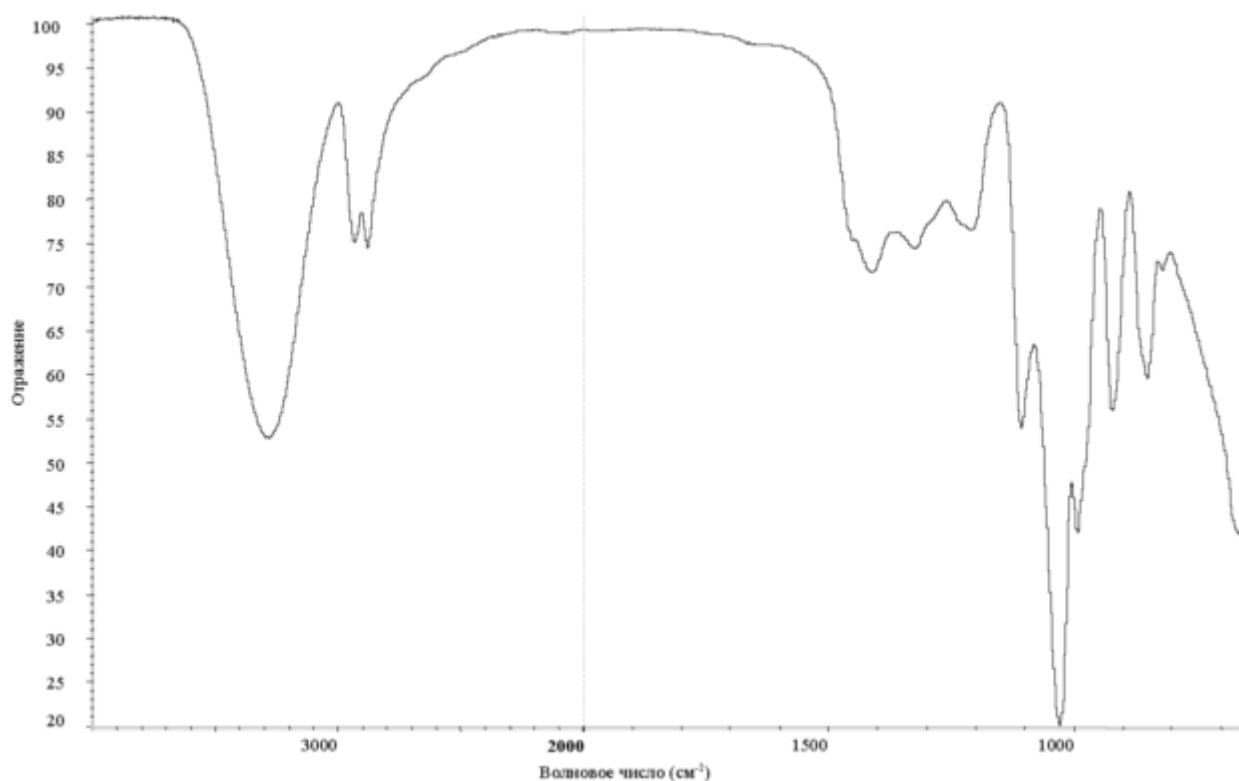


Рисунок #0496.-1. Инфракрасный спектр глицерина 85 %

С. 1 мл испытуемого образца смешивают с 0,5 мл кислоты азотной *P*. На полученный раствор наслаивают 0,5 мл раствора калия дихромата *P*. На границе раздела жидкостей появляется синее кольцо. В течение 10 мин синее окрашивание не переходит в нижний слой.

Д. В выпарительной чашке нагревают 1 мл испытуемого образца с 2 г калия гидросульфата *P*. Выделяющиеся пары (акролеин) окрашивают фильтровальную бумагу, импрегнированную щелочным раствором калия тетраiodмеркурата *P*, в черный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 100,0 г испытуемого образца доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 200,0 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). 10 мл раствора S доводят водой *P* до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора S прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться розовое окрашивание. [#]Раствор сохраняют для испытания «Эфиры».

Показатель преломления (2.2.6). От 1,470 до 1,475.

Альдегиды. Не более 0,0010 % (10 ppm). 7,5 мл раствора S помещают в колбу со стеклянной притертой пробкой, прибавляют 7,5 мл воды *P* и 1,0 мл обесцвеченного

раствора парарозанилина *P*. Колбу укупоривают и выдерживают при температуре $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 7,5 мл эталонного раствора формальдегида (5 ppm CH_2O) *P* и 7,5 мл воды *P*. Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет розового окрашивания.

Эфиры. К конечному раствору, полученному в испытании «Кислотность или щелочность», прибавляют 10,0 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают и прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*. На титрование полученного раствора должно пойти не менее 8,0 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной.

Примесь А и сопутствующие примеси. Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. 10,0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 10,0 г глицерина *P1* доводят водой *P* до объема 20,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,000 г диэтиленгликоля *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором сравнения (а) до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (d). 1,0 мл испытуемого раствора смешивают с 5,0 мл раствора сравнения (b) и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (e). 5,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем полимера с 6 % полицианопротилфенилсилоксана и 94 % полидиметилсилоксана;

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– деление потока: 1:10;

– линейная скорость: 38 см/с;

– температура:

	Время (мин)	Температура ($^\circ\text{C}$)
Колонка	0	100
	0–16	100 $\rightarrow$ 220
	16–20	220
Блок ввода проб		220
Детектор		250

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 0,5 мкл.

Порядок выхода пиков: примесь А, глицерин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 7,0 между пиками примеси А и глицерина.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей со временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков с временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);
– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (е).

Галогенпроизводные. Не более 0,0035 % (35 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р*, 5 мл *воды Р* и 50 мг *никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, Р*. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают *водой Р* до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл 96 % *спирта Р*, 2,5 мл *воды Р*, 0,5 мл *кислоты азотной Р* и 0,05 мл *раствора серебра нитрата Р2* и перемешивают. Через 2 мин полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон, приготовленный в то же самое время путем смешивания 7,0 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р*, 4 мл 96 % *спирта Р*, 0,5 мл *воды Р*, 0,5 мл *кислоты азотной Р* и 0,05 мл *раствора серебра нитрата Р2*.

Сахара. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *кислоты серной разведенной Р* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл *раствора натрия гидроксида Р*, свободного от карбонатов (приготовленного как указано для 1 М *раствора натрия гидроксида*, свободного от карбонатов), перемешивают и прибавляют по каплям 1 мл свежеприготовленного *раствора меди сульфата Р*. Раствор должен быть прозрачным и иметь синее окрашивание. Продолжают нагревание на водяной бане в течение 5 мин. Не должно образовываться осадка, должно сохраняться синее окрашивание.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р*, доведенного *водой Р* до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 8 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Вода (2.5.12). Не более 2,0 %. Определение проводят из 1,000 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,01 %. Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца после нагревания до кипения и прокаливании.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,075 г испытуемого образца тщательно перемешивают с 45 мл *воды Р*, прибавляют 25,0 мл смеси из 1 объема 0,1 М *раствора кислоты серной* и 20 объемов 0,1 М *раствора натрия перйодата*. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Прибавляют 5,0 мл раствора 500 г/л *этиленгликоля Р* и выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин. Титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора 0,5 мл *раствора фенолфталеина Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 9,21 мг $C_3H_8O_3$.

ХРАНЕНИЕ

В воздушнонепроницаемом контейнере.

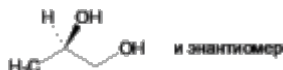
ПРИМЕСИ



А. 2,2'-Оксидиэтанол (диэтиленгликоль).



В. Этан-1,2-диол (этиленгликоль).



С. (*RS*)-Пропан-1,2-диол (пропиленгликоль).

07/2016:0497

ГЛИЦЕРИН 85 %

Glycerolum (85 per centum)

GLYCEROL (85 PER CENT)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Водный раствор пропан-1,2,3-триола.

Содержание: не менее 83,5 % (м/м) и не более 88,5 % (м/м) пропан-1,2,3-триола ($C_3H_8O_3$; *М.м.* 92,1).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Сиропообразная маслянистая на ощупь бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в жирных и эфирных маслах. Смешивается с водой и с 96 % спиртом.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Показатель преломления», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: эталонный спектр глицерина 85 % по Европейской Фармакопее [#]или спектр, представленный на рисунке #0497.-1[#].

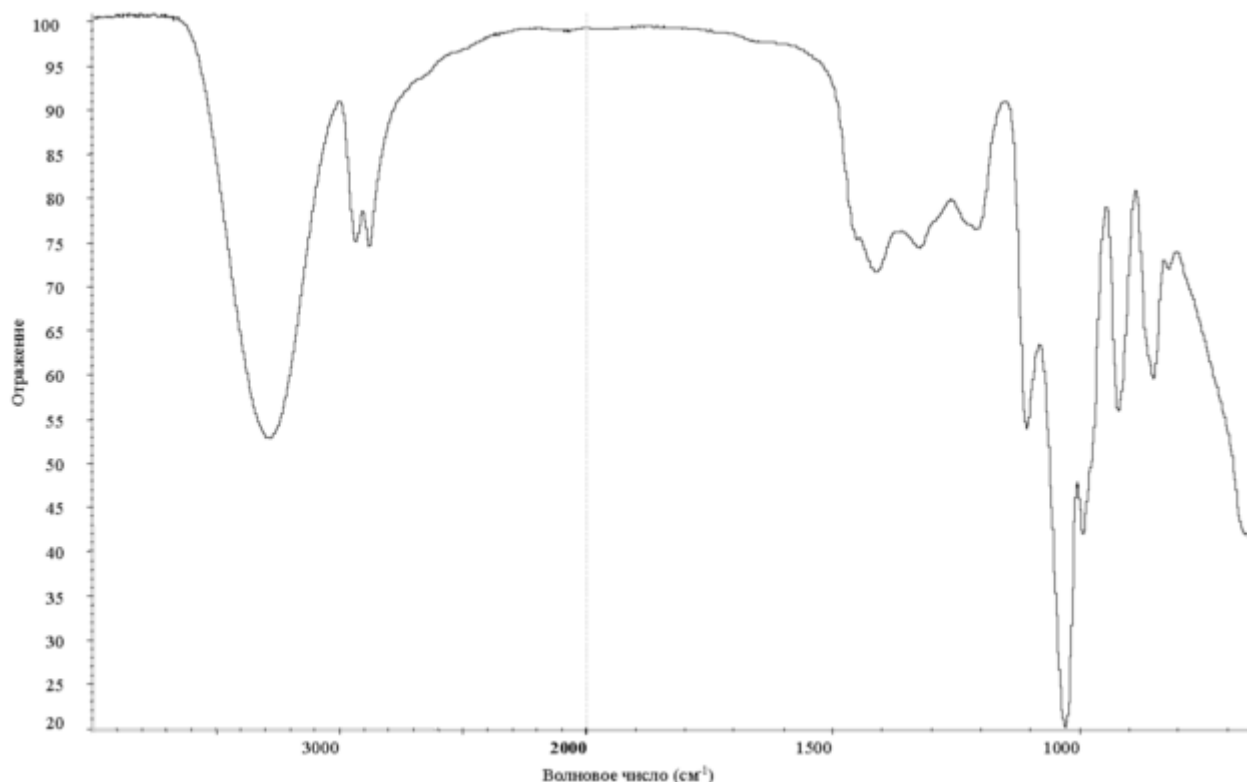


Рисунок #0497.-1. Инфракрасный спектр глицерина 85 %

С. 1 мл испытуемого образца смешивают с 0,5 мл *кислоты азотной Р*. На полученный раствор настилают 0,5 мл *раствора калия дихромата Р*. На границе раздела жидкостей появляется синее кольцо. В течение 10 мин синее окрашивание не переходит в нижний слой.

Д. В выпарительной чашке нагревают 1 мл испытуемого образца с 2 г *калия гидросульфата Р*. Выделяющиеся пары (акролеин) окрашивают фильтровальную бумагу, импрегнированную *щелочным раствором калия тетраiodмеркурата Р*, в черный цвет.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 117,6 г испытуемого образца доводят *водой, свободной от углерода диоксида, Р* до объема 200,0 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). 10 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 25 мл. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора S прибавляют 0,5 мл *раствора фенолфталеина Р*. Раствор должен быть бесцветным. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* должно появиться розовое окрашивание. #Раствор сохраняют для испытания «Эфиры».

Показатель преломления (2.2.6). От 1,449 до 1,455.

Альдегиды. Не более 0,0010 % (10 ppm). 7,5 мл раствора S помещают в колбу со стеклянной притертой пробкой, прибавляют 7,5 мл *воды Р* и 1,0 мл *обесцвеченного раствора парарозанилина Р*. Колбу укупоривают и выдерживают при температуре $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при 552 нм, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, приготовленного параллельно с использованием 7,5 мл *эталонного раствора*

формальдегида (5 ppm CH_2O) *P* и 7,5 мл воды *P*. Испытание считают недействительным, если раствор сравнения не имеет розового окрашивания.

Эфиры. К конечному раствору, полученному в испытании «Кислотность или щелочность», прибавляют 10,0 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин, охлаждают и прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P*. На титрование полученного раствора должно пойти не менее 8,0 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной.

Примесь А и сопутствующие примеси. Газовая хроматография (2.2.28).

Испытуемый раствор. 10,0 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 11,8 г глицерина 85 % *P1* доводят водой *P* до объема 20,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,000 г диэтиленгликоля *P* растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (b) доводят раствором сравнения (а) до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором сравнения (а) до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (d). 1,0 мл испытуемого раствора смешивают с 5,0 мл раствора сравнения (b) и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (e). 5,0 мл раствора сравнения (b) доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытая слоем полимера с 6 % полицианопропилфенилсилоксана и 94 % полидиметилсилоксана;

– газ-носитель: гелий для хроматографии *P*;

– деление потока: 1:10;

– линейная скорость: 38 см/с;

– температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0–16	100 → 220
	16–20	220
Блок ввода проб		220
Детектор		250

– детектор: пламенно-ионизационный;

– объем вводимой пробы: 0,5 мкл.

Порядок выхода пиков: примесь А, глицерин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 7,0 между пиками примеси А и глицерина.

Предельное содержание примесей:

– примесь А (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с);

– любая другая примесь со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина (не более 0,1 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика со временем удерживания меньшим, чем время удерживания глицерина, не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);

– сумма примесей со временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков с временами удерживания большими, чем время удерживания глицерина, не должна превышать 5-кратную площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с);

– *неучитываемый предел* (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,05 площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (с).

Галогенпроизводные. Не более 0,0030 % (30 ppm). К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *раствора натрия гидроксида разведенного Р*, 5 мл *воды Р* и 50 мг *никель-алюминиевого сплава, свободного от галогенов, Р*. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют. Колбу и фильтр промывают *водой Р* до получения 25 мл фильтрата. К 5 мл фильтрата прибавляют 4 мл *96 % спирта Р*, 2,5 мл *воды Р*, 0,5 мл *кислоты азотной Р* и 0,05 мл *раствора серебра нитрата Р2* и перемешивают. Через 2 мин полученный раствор по степени мутности не должен превышать эталон, приготовленный параллельно путем смешивания 7,0 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р*, 4 мл *96 % спирта Р*, 0,5 мл *воды Р*, 0,5 мл *кислоты азотной Р* и 0,05 мл *раствора серебра нитрата Р2*.

Сахара. К 10 мл раствора S прибавляют 1 мл *кислоты серной разведенной Р* и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Прибавляют 3 мл *раствора натрия гидроксида Р*, свободного от карбонатов (приготовленного как указано для *1 М раствора натрия гидроксида*, свободного от карбонатов), перемешивают и прибавляют по каплям 1 мл свежеприготовленного *раствора меди сульфата Р*. Раствор должен быть прозрачным и иметь синее окрашивание. Продолжают нагревание на водяной бане в течение 5 мин. Не должно образовываться осадка, должно сохраняться синее окрашивание.

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) Р*, доведенного *водой Р* до объема 15 мл.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0005 % (5 ppm). 8 мл раствора S доводят *водой Р* до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р*.

Вода (2.5.12). Не менее 12,0 % и не более 16,0 %. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,01 %. Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца после нагревания до кипения и прокаливании.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,075 г испытуемого образца тщательно перемешивают с 45 мл *воды Р*, прибавляют 25,0 мл смеси из 1 объема *0,1 М раствора кислоты серной* и 20 объемов *0,1 М раствора натрия перйодата*. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Прибавляют 5,0 мл раствора 500 г/л *этиленгликоля Р* и выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин. Титруют *0,1 М раствором натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора *0,5 мл раствора фенолфталеина Р*.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 9,21 мг $C_3H_8O_3$.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере.

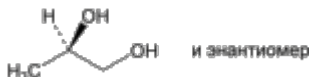
ПРИМЕСИ



А. 2,2'-Оксидиэтанол (диэтиленгликоль).



В. Этан-1,2-диол (этиленгликоль).



С. (R,S)-Пропан-1,2-диол (пропиленгликоль).

07/2016:0495

ГЛИЦЕРИНА МОНОСТЕАРАТ 40-50

Glyceroli monostearas 40-55

GLYCEROL MONOSTEARATE 40-55

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Смесь моноацилглицеринов, в основном моностеароилглицерина, с переменными количествами ди- и триацилглицеринов. Получают частичным глицеролизом растительных масел, преимущественно содержащих триацилглицерины, образованные пальмитиновой (гексадекановой) или стеариновой (октадекановой) кислотой, либо этерификацией глицерина стеариновой кислотой. Происхождение жирных кислот может быть растительным или животным.

Содержание:

- моноацилглицерины: от 40,0 % до 55,0 %;
- диацилглицерины: от 30,0 % до 45,0 %;
- триацилглицерины: от 5,0 % до 15,0 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Твердая воскообразная масса, или маслянистый порошок или хлопья белого или почти белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте при температуре 60 °С.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: С, D.

Вторая идентификация: А, В.

А. Температура плавления (2.2.15). От 54 °С до 66 °С. Расплавленный испытуемый образец вводят в капиллярные трубки и выдерживают в течение 24 ч в плотно закупоренном контейнере.

В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0,5 г испытуемого образца растворяют в метиленхлориде *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 0,5 г ФСО глицерина моностеарата 40-55 растворяют в метиленхлориде *Р* при слабом нагревании и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Пластинка: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р.

Подвижная фаза: гексан Р – эфир Р (30:70, об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором 0,1 г/л родамина В Р в 96 % спирте Р и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

– на хроматограмме обнаруживаются 4 полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются пятна, соответствующие по расположению пятнам на хроматограмме раствора сравнения.

С. Испытуемый образец выдерживает испытание «Состав жирных кислот», как указано в разделе «Испытания», в соответствии с типом, указанным на этикетке.

Д. Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение» по содержанию моноацилглицеринов.

ИСПЫТАНИЯ

Кислотное число (2.5.1). Не более 3,0. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. В качестве растворителя используют смесь равных объемов 96 % спирта Р и толуола Р. Испытание проводят с использованием слабого нагревания.

Йодное число (2.5.4, метод А). Не более 3,0.

Число омыления (2.5.6). От 158 до 177. Определение проводят из 2,0 г испытуемого образца. Титрование проводят при нагревании.

Свободный глицерин. Не более 6,0 %. Испытание проводят, как указано в разделе «Количественное определение».

Состав жирных кислот (2.4.22, метод С). Используют смесь веществ для градуировки согласно таблице 2.4.22.-1.

Фракция испытуемого образца, состоящая из жирных кислот, должна иметь следующий состав:

Глицерина моностеарат 40-55	Состав жирных кислот
Тип I	Кислота стеариновая: от 40,0 % до 60,0 %. Суммарное содержание пальмитиновой и стеариновой кислот: не менее 90,0 %
Тип II	Кислота стеариновая: от 60,0 % до 80,0 %. Суммарное содержание пальмитиновой и стеариновой кислот: не менее 90,0 %
Тип III	Кислота стеариновая: от 80,0 % до 99,0 %. Суммарное содержание пальмитиновой и стеариновой кислот: не менее 96,0 %

Никель (2.4.31). Не более 0,0001 % (1 ppm).

Вода (2.5.12). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца при слабом нагревании. В качестве растворителя используют пиридин Р.

Общая зола (2.4.16). Не более 0,1 %.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эксклюзионная хроматография (2.2.30).

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца (*m*) помещают в предварительно взвешенную колбу вместимостью 15 мл, прибавляют 5,0 мл *тетрагидрофурана Р* и встряхивают до растворения. Снова взвешивают колбу и вычисляют общую массу растворителя и испытуемого образца (*M*).

Растворы сравнения. В четыре предварительно взвешенные колбы вместимостью 15 мл помещают 2,5 мг, 5,0 мг, 10,0 мг и 20,0 мг *глицерина Р*. В каждую из четырех колб прибавляют по 5,0 мл *тетрагидрофурана Р*. Колбы снова взвешивают и вычисляют концентрацию глицерина в мг/г для каждого из растворов сравнения.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,6 м и внутренним диаметром 7 мм, заполненная *сополимером стирол-дивинилбензола Р* (размер частиц 5 мкм) с размером пор 10 нм;

– подвижная фаза: *тетрагидрофуран Р*;

– скоростью подвижной фазы: 1 мл/мин;

– детектор: дифференциальный рефрактометрический;

– объем вводимой пробы: 40 мкл.

Относительное удерживание (по отношению к глицерину, время удерживания – около 15 мин): триацилглицерины – около 0,75; диацилглицерины – около 0,80; моноацилглицерины – около 0,85.

Расчеты:

– **свободный глицерин:** с помощью градуировочного графика находят концентрацию глицерина (*C*, мг/г) в испытуемом растворе и рассчитывают его содержание в процентах в испытуемом образце по формуле:

$$\frac{C \cdot M}{m \cdot 10};$$

– **моно-, ди- и триацилглицерины:** рассчитывают процентное содержание в испытуемом образце методом нормализации.

МАРКИРОВКА

Указывают тип глицерина моностеарата 40-55.

07/2016:0614

ГЛИЦИН

Glycinum

GLYCINE



C₂H₅NO₂
[56-40-6]

М.м. 75,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Аминоуксусная кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО глицина[#]или спектр, представленный на рисунке #0614.-1[#].

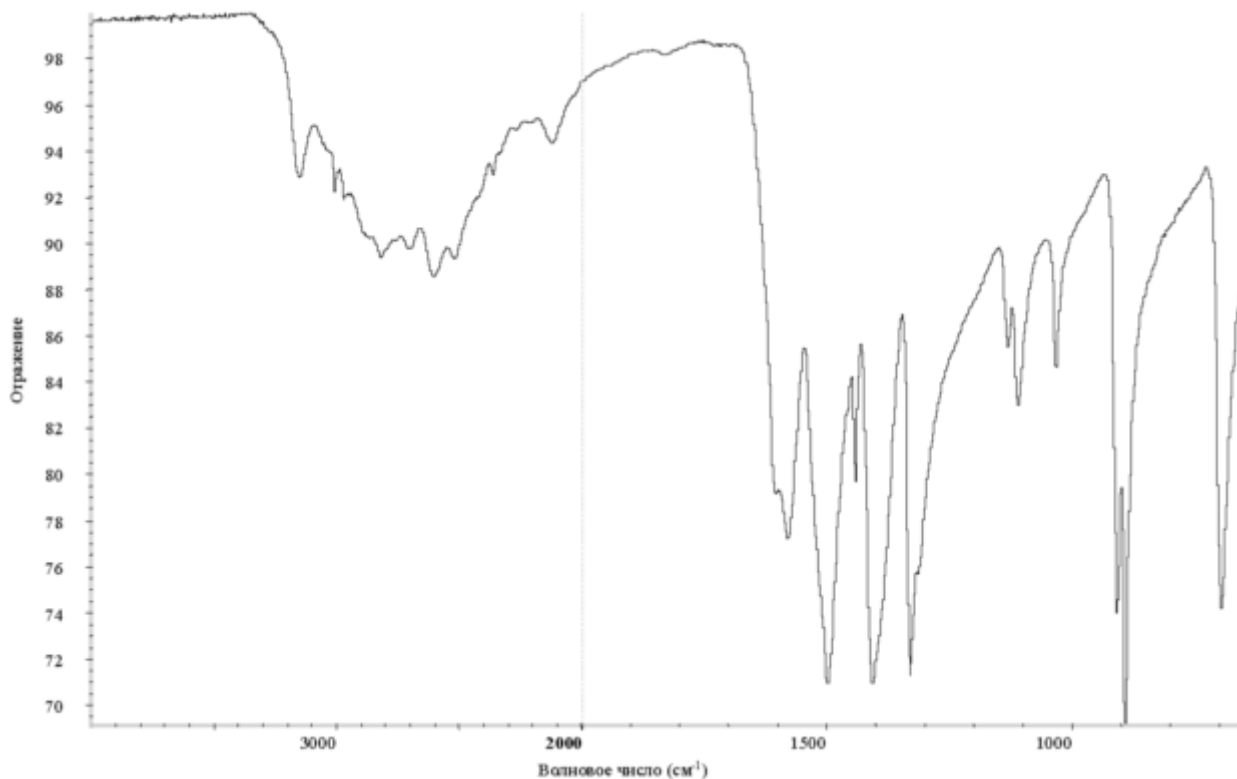


Рисунок #0614.-1. Инфракрасный спектр ФСО глицина

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и ФСО глицина растворяют по отдельности в минимальном количестве спирта (60 %, об/об) Р и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества. #Тонкослойная хроматография (2.2.27)».

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора (б) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. 50 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора натрия гипохлорита концентрированного Р и кипятят в течение 2 мин. Прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной Р и кипятят в течение (4–5) мин. Прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной Р и 1 мл раствора 20 г/л резорцина Р, кипятят в течение 1 мин и охлаждают. Прибавляют 10 мл воды Р и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 6 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р. Полученный раствор имеет фиолетовую окраску и зеленовато-желтую флуоресценцию. Через несколько минут окраска изменяется на оранжевую, а затем на желтую. Интенсивная флуоресценция сохраняется.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)₇.

pH (2.2.3). От 5,9 до 6,4. 10 мл раствора S доводят водой, свободной от углерода диоксида, P до объема 20 мл.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. К 500 мл подвижной фазы прибавляют 1,5 мл кислоты фосфорной P.

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 80 мг иминодиуксусной кислоты P (примесь A) и 80 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (c). 50,0 мг глицина ангидрида P (примесь B), 50,0 мг диглицина P (примесь H) и 50,0 мг триглицина P (примесь I) растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P с размером частиц 5 мкм;

– температура: 25 °C;

– подвижная фаза: 1,4 г натрия пентансульфоната P растворяют в 900 мл воды P, доводят до pH 2,2 кислотой фосфорной P и доводят водой P до объема 1 л;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;

– объем вводимой пробы: 10 мкл;

– время хроматографирования: 4-кратное время удерживания глицина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей B, H и I, используя хроматограмму раствора сравнения (c).

Относительное удерживание (по отношению к глицину, время удерживания – около 5,5 мин): примесь A – около 0,7; примесь B – около 0,75; примесь H – около 1,7; примесь I – около 2,0.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 5,0 между пиками примеси A и глицина.

Расчет процентных содержаний:

– для каждой примеси – используют концентрацию глицина гидрохлорида в растворе сравнения (a);

– для примесей B, H и I – используют концентрацию соответствующей примеси в растворе сравнения (c).

Предельное содержание примесей:

– примеси B, H, I: не более 0,10 % для каждой примеси;

– неспецифицированные примеси: не более 0,10 % для каждой примеси;

– сумма примесей: не более 0,2 %;

– учитываемый предел: 0,05 %.

Нингидрин-положительные вещества.

[#]Испытание проводят одним из приведенных ниже методов.[#]

Анализ аминокислот (2.2.56). Для анализа используют Метод 1.

Концентрации испытуемого раствора и растворов сравнения могут быть изменены в зависимости от чувствительности используемого оборудования. Концентрации всех растворов могут быть изменены (при сохранении предписанных соотношений их

концентраций) с условием выполнения требований к пригодности хроматографической системы, установленных в общей статье 2.2.46.

Раствор А. Вода Р или буферный раствор для приготовления образца, подходящий для применяемого прибора.

Испытуемый раствор. 30,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 30,0 мг пролина Р растворяют в растворе А и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (с). 6,0 мл эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р доводят раствором А до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (d). 30 мг изолейцина Р и 30 мг лейцина Р (примесь А) растворяют в растворе А и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 200,0 мл.

Холостой раствор. Раствор А.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и растворов сравнения (а), (b), (d) вводят в аминокислотный анализатор. Запускают подходящую программу для определения физиологических аминокислот.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками изолейцина и лейцина.

Расчет процентных содержаний:

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 570 нм – используют концентрацию глицина в растворе сравнения (а);

– для любого нингидрин-положительного вещества, определяемого при длине волны 440 нм – используют концентрацию пролина в растворе сравнения (b); если пик выше учитываемого предела при обеих длинах волн, для расчетов используют результат, полученный при длине волны 570 нм.

Предельное содержание примесей:

– любое нингидрин-положительное вещество: не более 0,10 % для каждой примеси;

– сумма примесей: не более 1,0 %;

– учитываемый предел: 0,05 %.

#Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО глицина растворяют в воде Р и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 200 мл.

Раствор сравнения (с). 10 мг ФСО глицина и 10 мг ФСО аланина растворяют в воде Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для хроматографии Р.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р – вода Р – бутанол Р (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре 80 °С в течение 30 мин.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина Р и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0075 % (75 ppm). 0,67 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

#Мышьяк (2.4.2, метод *A*). Не более 0,0002 % (2 ppm). 0,5 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на мышьяк.

#Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0065 % (65 ppm). 2,31 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 15 мл *этим же растворителем*. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли. Не более 0,02 %.

Анализ аминокислот (2.2.56), как указано в испытании «Нингидрин-положительные вещества», со следующими изменениями.

Подходящие равные количества испытуемого раствора, холостого раствора и раствора сравнения (с) вводят в аминокислотный анализатор.

Предельное содержание примесей:

– *аммоний при длине волны 570 нм*: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего аммонии, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (с), учитывая пик, соответствующий аммонии на хроматограмме холостого раствора.

#Если испытание «Нингидрин-положительные вещества» проводят методом тонкослойной хроматографии, то испытание «Аммония соли» (2.4.1, метод *B*) проводят следующим образом. 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония* (100 ppm NH_4) *P*.[#]

Тяжелые металлы (2.4.8, метод *A*). Не более 0,0010 % (10 ppm). 12 мл раствора *S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием *эталонного раствора свинца* (1 ppm *Pb*) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °C в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

70,0 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *кислоты муравьиной безводной P*, прибавляют 50 мл *кислоты уксусной безводной P* и немедленно после растворения титруют 0,1 *M* *раствором кислоты хлорной* потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 *M* *раствора кислоты хлорной* соответствует 7,51 мг $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$.

ПРИМЕСИ

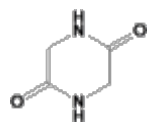
Специфицированные примеси: B, H, I.

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в

частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): A, C, D, E, F, G.



A. 2,2'-Иминодиуксусная кислота.



B. Пиперазин-2,5-дион (глицина ангидрид).



C. 2-Хлоруксусная кислота.



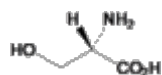
D. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.



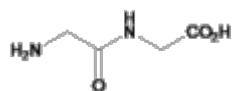
E. 3-Аминопропановая кислота (β-аланин).



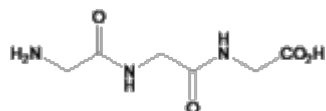
F. 2-(Метиламино)уксусная кислота (саркозин).



G. (2S)-2-амино-3-гидроксипропановая кислота (серин).



H. 2-[(2-аминоацетил)амино]уксусная кислота (диглицин).



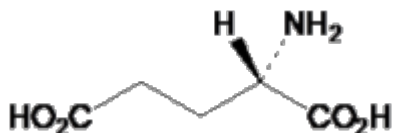
I. 2-[[2-[(2-аминоацетил)амино]ацетил]амино]уксусная кислота (триглицин).

07/2016:0750

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Acidum glutamicum

GLUTAMIC ACID



$C_5H_9NO_4$
[56-86-0]

М.м. 147,1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2S)-2-Аминопентандиовая кислота.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в холодной воде, практически нерастворим в уксусной кислоте, в ацетоне и в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО глутаминовой кислоты[#] или спектр, представленный на рисунке #0750.-1[#].

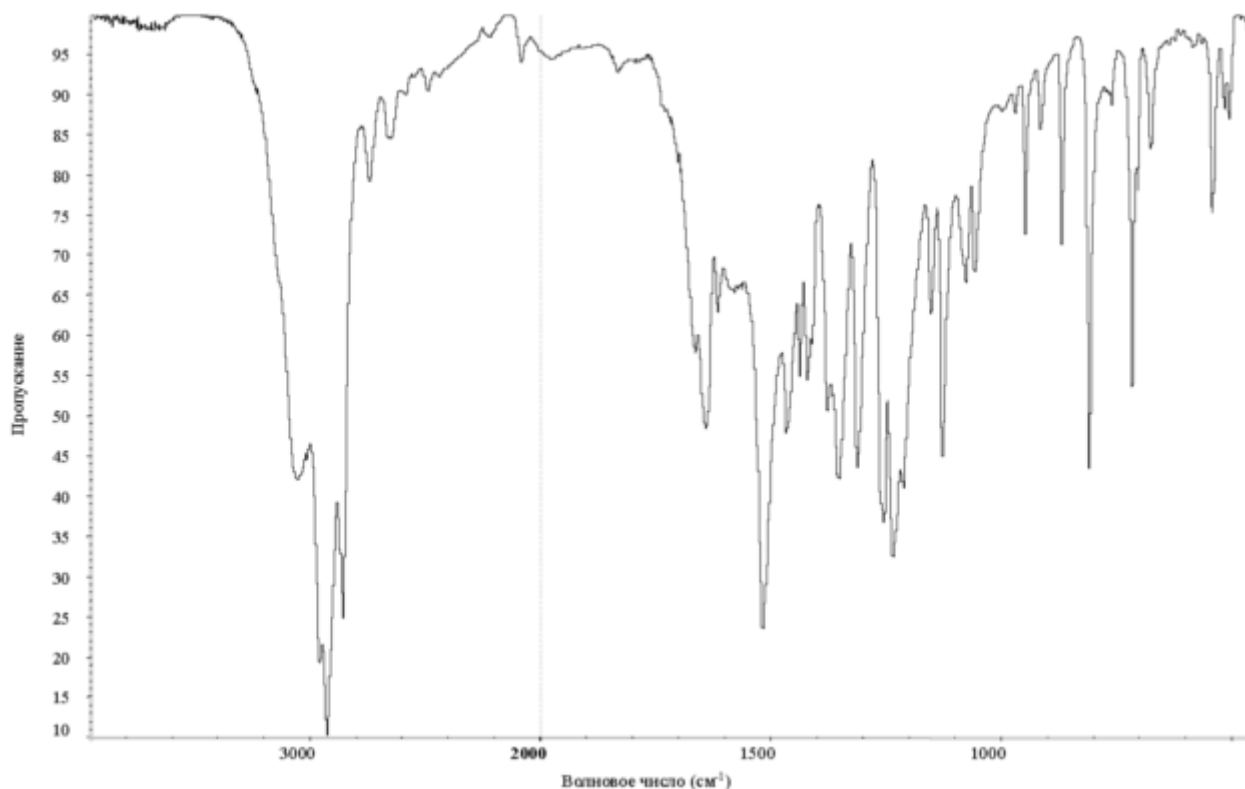


Рисунок #0750.-1. Инфракрасный спектр ФСО глутаминовой кислоты

Если полученные спектры отличаются, то испытуемый образец и *ФСО глутаминовой кислоты* растворяют по отдельности в минимальном количестве *воды Р*, выпаривают при температуре 60 °С до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

С. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Нингидрин-положительные вещества». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Д. К 2,0 мл раствора *S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р* и от 3,0 мл до 3,5 мл *1 М раствора натрия гидроксида* до появления красного окрашивания. К полученному раствору прибавляют смесь из 3 мл *раствора формальдегида Р*, 3 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*, к которой прибавлен *1 М раствор натрия гидроксида* до появления розового окрашивания. Раствор обесцвечивается. Прибавляют *1 М раствор натрия гидроксида* до появления красного окрашивания. Общий объем израсходованного *1 М раствора натрия гидроксида* составляет от 4,0 мл до 4,7 мл.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 5,00 г испытуемого образца растворяют в *1 М растворе кислоты хлористоводородной* при осторожном нагревании и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

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

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

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +30,5 до +32,5 (в пересчете на сухое вещество). Определяют удельное оптическое вращение раствора *S*.

Нингидрин-положительные вещества. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (a). 0,10 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *раствора аммиака разведенного Р2* и доводят *водой Р* до объема 10 мл.

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

Раствор сравнения (a). 10 мг *ФСО глутаминовой кислоты* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

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

Раствор сравнения (c). 10 мг *ФСО глутаминовой кислоты* и 10 мг *ФСО аспарагиновой кислоты* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Р*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *Р* – вода *Р* – бутанол *Р* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл; пластинку сушат в потоке воздуха в течение 15 мин.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают *раствором нингидрина Р* и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– *любая примесь* (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора (a) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0200 % (200 ppm). 0,25 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *кислоты азотной разведенной Р* и доводят *водой Р* до объема 15 мл. Раствор, к которому прибавляют 1 мл *воды Р* вместо *кислоты азотной разведенной Р*, должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0300 % (300 ppm). 5 мл раствора S доводят *водой дистиллированной Р* до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Аммония соли (2.4.1, метод В). Не более 0,0200 % (200 ppm). 50 мг испытуемого образца должны выдерживать испытание на аммония соли. Эталон готовят с использованием 0,1 мл *эталонного раствора аммония (100 ppm NH₄) Р*.

Железо (2.4.9). Не более 0,0010 % (10 ppm). 1,0 г испытуемого образца помещают в делительную воронку, растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, встряхивают трижды, каждый раз в течение 3 мин, с *метилизобутилкетона Р1* порциями по 10 мл. Объединенные органические слои встряхивают с 10 мл *воды Р* в течение 3 мин. Водный слой должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод D). Не более 0,0010 % (10 ppm). 2,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,130 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* при осторожном нагревании и охлаждают. Титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксида* до изменения окраски раствора от желтой до синей, используя 0,1 мл *раствора бромтимолового синего Р1* в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 14,71 мг C₅H₉NO₄.

ХРАНЕНИЕ

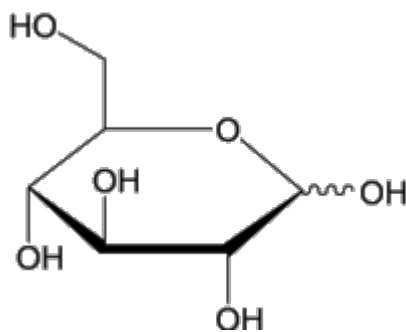
В защищенном от света месте.

07/2016:0177

ГЛЮКОЗА БЕЗВОДНАЯ

Glucosum anhydricum

GLUCOSE, ANHYDROUS



$C_6H_{12}O_6$
[50-99-7]

М.м. 180,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

D-Глюкопираноза.

Получают из крахмала.

Содержание: не менее 97,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: A, B, E.

Вторая идентификация: C, D.

A. Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +52,5 до +53,3 (в пересчете на безводное вещество).

10,0 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *воды P*, прибавляют 0,2 мл *раствора аммиака разведенного P1*, выдерживают в течение 30 мин и доводят *водой P* до объема 100,0 мл.

B. Просматривают хроматограммы, полученные как указано в разделе «Количественное определение».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (a).

C. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Смесь растворителей. Вода *P* – метанол *P* (2:3, об/об).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (a). 10 мг *ФСО глюкозы моногидрата* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 10 мг *фруктозы P*, 10 мг *глюкозы P*, 10 мг *лактозы P* и 10 мг *сахарозы P* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ-пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: вода *P* – метанол *P* – кислота уксусная безводная *P* – этиленхлорид *P* (10:15:25:50, об/об/об/об); объемы веществ отмеряют точно, так как небольшой избыток воды вызывает помутнение.

Наносимый объем пробы: 2 мкл; тщательно высушивают нанесенные пробы.

Фронт подвижной фазы A: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание A: в потоке теплого воздуха.

Фронт подвижной фазы B: немедленно, не менее 3/4 высоты пластинки, после замены подвижной фазы на новую.

Высушивание В: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку обрабатывают раствором 0,5 г *тимола Р* в смеси из 5 мл *кислоты серной Р* и 95 мл 96 % *спирта Р* и нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– на хроматограмме обнаруживаются 4 полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Д. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл *раствора медно-тартратного Р* и нагревают. Образуется красный осадок.

Е. Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *воды Р*, подогревая на водяной бане.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₇.

Электропроводность (2.2.38). Не более 20 мкСм·см⁻¹.

20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Измеряют электропроводность полученного раствора при осторожном перемешивании на магнитной мешалке.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,300 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 0,330 г *ФСО глюкозы моногидрата* растворяют в *воде Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят *водой Р* до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (c). 25,0 мл раствора сравнения (b) доводят *водой Р* до объема 200,0 мл.

Раствор сравнения (d). 5 мг *фруктозы Р* (примесь D), 5 мг *мальтозы моногидрата Р* (примесь A) и 5 мг *мальтотриозы Р* (примесь C) растворяют в *воде Р* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,3 м и внутренним диаметром 7,8 мм, заполненная катионообменной смолой сильной (кальциевая форма) *Р* с размером частиц 9 мкм;

– температура: (85±1) °С;

– подвижная фаза: дегазированная *вода Р*;

– скорость подвижной фазы: 0,3 мл/мин;

– рефрактометрический детектор, при постоянной температуре (например, 40 °С);

– объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d);

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания глюкозы.

Относительное удерживание (по отношению к глюкозе, время удерживания – около 21 мин): примесь C – около 0,7; примеси A и B – около 0,8; примесь D – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,3 между пиками примесей C и A.

Предельное содержание примесей:

- *сумма примесей A и B* (не более 0,4 %): не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *примесь C* (не более 0,2 %): не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *примесь D* (не более 0,15 %): не более 3-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);
- *неспецифицированные примеси* (не более 0,10 %): для каждой примеси не более 2-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);
- *сумма примесей* (не более 0,5 %): не более 1,25-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);
- *неучитываемый предел* (0,05 %): не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

Декстрин. К 1 г тонкоизмельченного испытуемого образца прибавляют 20 мл 96 % спирта *P* и нагревают с обратным холодильником. Испытуемый образец должен растворяться полностью.

Растворенный крахмал, сульфиты. Не более 0,0015 % (15 ppm).

6,7 г испытуемого образца растворяют в 15,0 мл воды *P* при нагревании на водяной бане. Охлаждают и прибавляют 25 мкл раствора йода *P5*. Раствор должен быть желтым.

Вода (2.5.12). Не более 1,0 %. Определение проводят из 0,50 г испытуемого образца.

Пирогенность (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов, компетентный уполномоченный орган может потребовать, чтобы она выдерживала испытание на пирогенность. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора, содержащего 50 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций *P*.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

- *объем вводимой пробы:* по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание $C_6H_{12}O_6$ в процентах рассчитывают с учетом содержания глюкозы в *ФСО глюкозы моногидрата*.

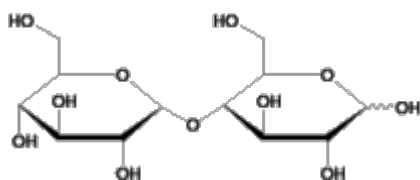
#МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

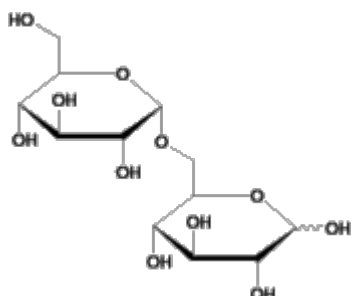
- субстанция апирогенна.

ПРИМЕСИ

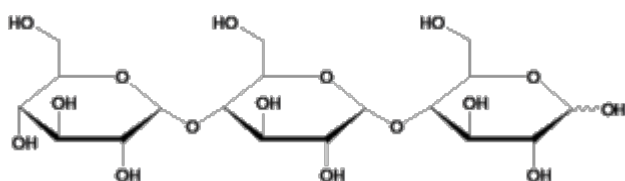
Специфицированные примеси: A, B, C, D.



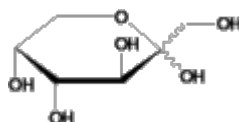
A. 4-*O*-α-D-Глюкопиранозил-D-глюкопираноза (мальтоза).



B. 6-*O*-α-D-Глюкопиранозил-D-глюкопираноза (изомальтоза).



C. α-D-Глюкопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопиранозил-(1→4)-D-глюкопираноза (мальтотриоза).



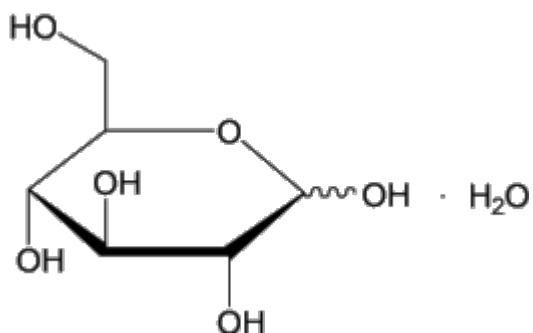
D. D-арабино-Гекс-2-улопираноза (фруктоза).

07/2016:0178

ГЛЮКОЗА МОНОГИДРАТ

Glucosum monohydricum

GLUCOSE MONOHYDRATE



$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$
[77938-63-7]

М.м. 198,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

D-Глюкопираноза моногидрат.

Получают из крахмала.

Содержание: не менее 97,5 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В, Е.

Вторая идентификация: С, D.

А. Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +52,5 до +53,3 (в пересчете на безводное вещество).

10,0 г испытуемого образца растворяют в 80 мл *воды Р*, прибавляют 0,2 мл *раствора аммиака разведенного Р1*, выдерживают в течение 30 мин и доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

В. Просматривают хроматограммы, полученные как указано в разделе «Количественное определение».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания и величине соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

С. Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Смесь растворителей. Вода *Р* – метанол *Р* (2:3, об/об).

Испытуемый раствор. 10 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 10 мг *ФСО глюкозы моногидрата* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (б). 10 мг *фруктозы Р*, 10 мг *глюкозы Р*, 10 мг *лактозы Р* и 10 мг *сахарозы Р* растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 20 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *Р*.

Подвижная фаза: вода *Р* – метанол *Р* – кислота уксусная безводная *Р* – этиленхлорид *Р* (10:15:25:50, об/об/об/об); объемы веществ отмеряют точно, так как небольшой избыток воды вызывает помутнение.

Наносимый объем пробы: 2 мкл; тщательно высушивают нанесенные пробы.

Фронт подвижной фазы А: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание А: в потоке теплого воздуха.

Фронт подвижной фазы В: немедленно, не менее 3/4 высоты пластинки, после замены подвижной фазы на новую.

Высушивание В: в потоке теплого воздуха.

Проявление: пластинку обрабатывают раствором 0,5 г *тимола Р* в смеси из 5 мл *кислоты серной Р* и 95 мл 96 % *спирта Р* и нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

– на хроматограмме обнаруживаются 4 полностью разделенных пятна.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

Д. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл *раствора медно-тартратного Р* и нагревают. Образуется красный осадок.

Е. Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 10,0 г испытуемого образца растворяют в 15 мл *воды P*, подогревая на водяной бане.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₇.

Электропроводность (2.2.38). Не более 20 мкСм·см⁻¹.

20,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P*, приготовленной из *воды дистиллированной P*, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Измеряют электропроводность полученного раствора при осторожном перемешивании на магнитной мешалке.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 0,330 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 0,330 г *ФСО глюкозы моногидрата* растворяют в *воде P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят *водой P* до объема 250,0 мл.

Раствор сравнения (c). 25,0 мл раствора сравнения (b) доводят *водой P* до объема 200,0 мл.

Раствор сравнения (d). 5 мг *фруктозы P* (примесь D), 5 мг *мальтозы моногидрата P* (примесь A) и 5 мг *мальтотриозы P* (примесь C) растворяют в *воде P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,3 м и внутренним диаметром 7,8 мм, заполненная катионообменной смолой сильной (кальциевая форма) *P* с размером частиц 9 мкм;
- температура: (85±1) °C;
- подвижная фаза: дегазированная *вода P*;
- скорость подвижной фазы: 0,3 мл/мин;
- рефрактометрический детектор, при постоянной температуре (например, 40 °C);
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d);

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания глюкозы.

Относительное удерживание (по отношению к глюкозе, время удерживания – около 21 мин): примесь C – около 0,7; примеси A и B – около 0,8; примесь D – около 1,3.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (d):

– разрешение: не менее 1,3 между пиками примесей C и A.

Предельное содержание примесей:

– сумма примесей A и B (не более 0,4 %): не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь C (не более 0,2 %): не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– примесь D (не более 0,15 %): не более 3-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): для каждой примеси не более 2-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

– сумма примесей (не более 0,5 %): не более 1,25-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неучитываемый предел (0,05 %): не учитывают пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c).

Пределы, указанные в разделе «Сопутствующие примеси» (таблица 2034.-1) статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, не применяют.

Декстрин. К 1 г тонкоизмельченного испытуемого образца прибавляют 20 мл 96 % спирта *P* и нагревают с обратным холодильником. Испытуемый образец должен растворяться полностью.

Растворенный крахмал, сульфиты. Не более 0,0015 % (15 ppm).

7,4 г испытуемого образца растворяют в 15,0 мл воды *P* при нагревании на водяной бане. Охлаждают и прибавляют 25 мкл раствора йода *P5*. Раствор должен быть желтым.

Вода (2.5.12). Не менее 7,5 % и не более 9,5 %. Определение проводят из 0,25 г испытуемого образца.

Пирогенность (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения больших объемов без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов, компетентный уполномоченный орган может потребовать, чтобы она выдерживала испытание на пирогенность. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора, содержащего 50 мг испытуемого образца в 1 мл воды для инъекций *P*.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси», со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *объем вводимой пробы:* по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а).

Содержание $C_6H_{12}O_6$ в процентах рассчитывают с учетом содержания глюкозы в *ФСО* глюкозы моногидрата.

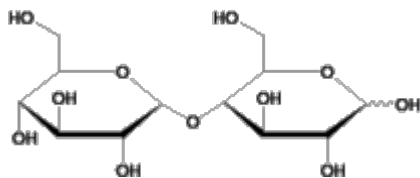
#МАРКИРОВКА

При необходимости указывают:

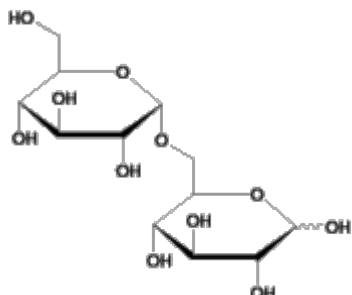
– субстанция апирогенна.

ПРИМЕСИ

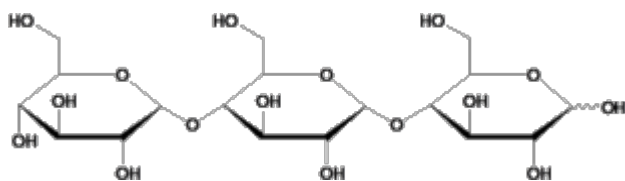
Специфицированные примеси: A, B, C, D.



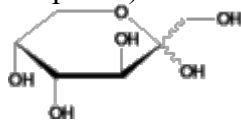
A. 4-*O*- α -D-Глюкопиранозил-D-глюкопираноза (мальтоза).



В. 6-*O*- α -D-Глюкопиранозил-D-глюкопираноза (изомальтоза).



С. α -D-Глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкопираноза (мальтотриоза).



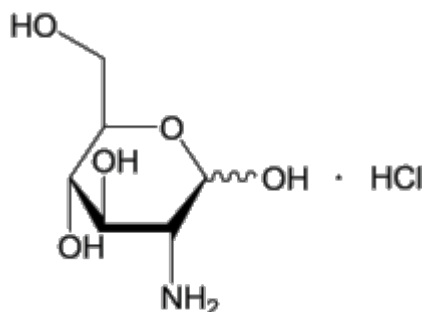
Д. D-арабино-Гекс-2-улопираноза (фруктоза).

07/2016:2446

ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Glucosamini hydrochloridum

GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE



$C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$
[66-84-2]

М.м. 215,6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Амино-2-дезоксид-глюкопиранозы гидрохлорид.

Выделяют из природных источников или получают с использованием ферментации.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ПРОИЗВОДСТВО

Животные, из которых получают глюкозамина гидрохлорид, должны выдерживать требования к здоровью животных, используемых для потребления человеком.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО глюкозамина гидрохлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #2446.-1[#].

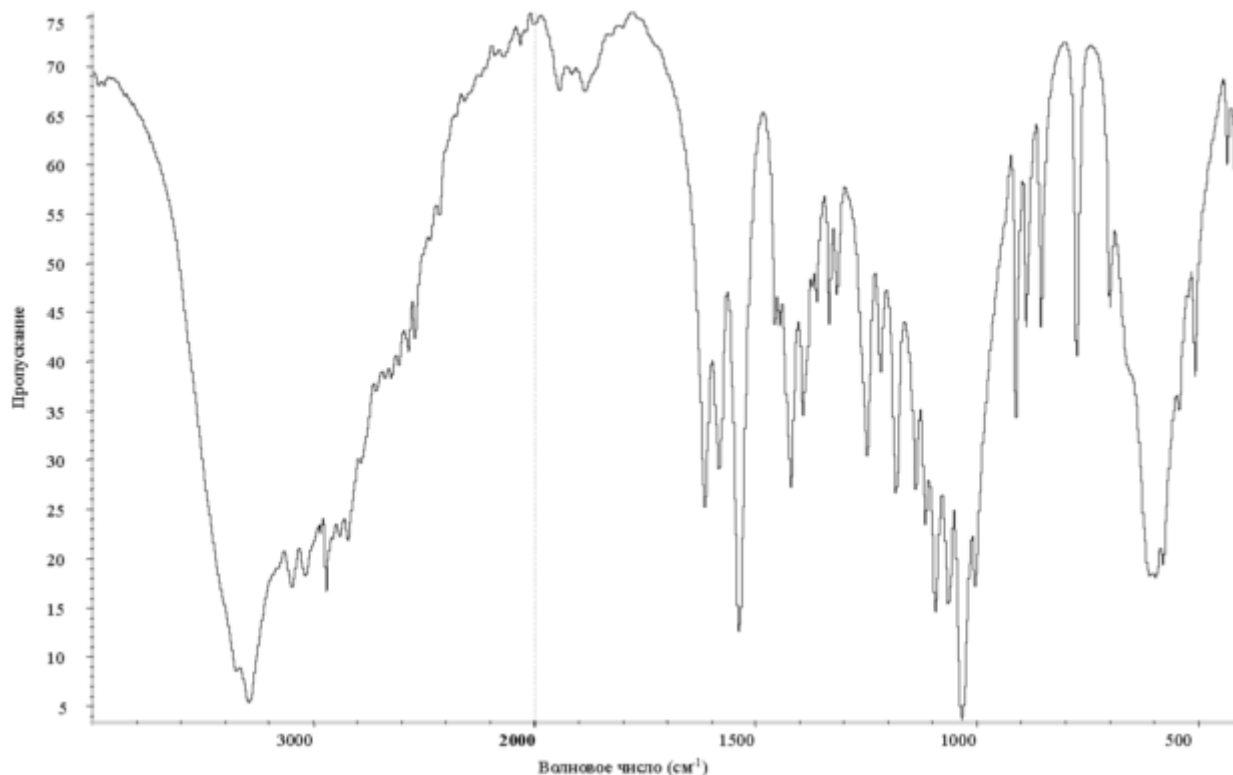


Рисунок #2446.-1. Инфракрасный спектр ФСО глюкозамина гидрохлорида

В. 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, R и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

pH (2.2.3). От 3,0 до 5,0. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +70,0 до +74,0 (в пересчете на сухое вещество). Измеряют удельное оптическое вращение раствора S через 3 ч после приготовления.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. К 0,300 г испытуемого образца прибавляют 80 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг ФСО 2-метилпиразина растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 15 мг ФСО глюкозамина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм;
 - температура: 30 °С;
 - подвижная фаза: 0,5 г *натрия гептансульфоната Р* растворяют в воде для хроматографии Р, прибавляют 0,5 мл *фосфорной кислоты Р* и 4 мл раствора 56 г/л *калия гидроксида Р* и доводят водой для хроматографии Р до объема 1000 мл; к 1000 мл полученного раствора прибавляют 50 мл *ацетонитрила Р1*;
 - скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
 - спектрофотометрический детектор, длина волны 195 нм;
 - объем вводимой пробы: 20 мкл;
 - время хроматографирования: 2-кратное время удерживания 2-метилпиразина.
- Время удерживания:* 2-метилпиразин – около 9 мин.
- Пригодность хроматографической системы:* раствор сравнения (b):
- разрешение: не менее 1,5 между пиками примесей В и С.
- Предельное содержание примесей:*

- *неспецифицированные примеси* (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- *сумма примесей* (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);
- *неучитываемый предел* (0,03 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод Н). Не более 0,0010 % (10 ppm).

Растворитель: вода Р.

1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл *эталонного раствора свинца (10 ppm Рb) Р*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Микробиологическая чистота

ОКА: критерий приемлемости 10^3 КОЕ/г (2.6.12).

ОКГ: критерий приемлемости 10^2 КОЕ/г (2.6.12).

Отсутствие *Escherichia coli* (2.6.13).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

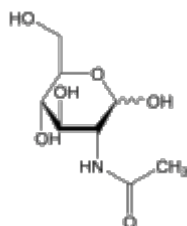
0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды Р*, прибавляют 1,0 мл 0,1 М раствора *хлористоводородной кислоты* и титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида* потенциметрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

0,1 мл 0,1 М раствора *натрия гидроксида* соответствует 21,56 мг $C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$.

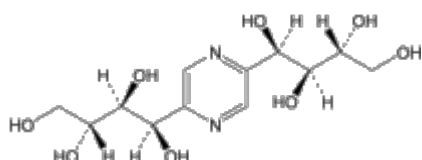
ПРИМЕСИ

Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования* (2034). Вследствие этого нет необходимости

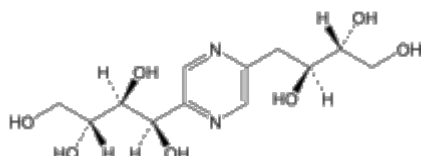
идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В, С, Е.



А. 2-(Ацетиламино)-2-дезоксид-Д-глюкопираноза (*N*-ацетилглюкозамин).



В. (1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-1,1'-Пиразин-2,5-диилбис(бутан-1,2,3,4-тетрол) (фруктозазин).



С. (1*R*,2*S*,3*R*)-1-[5-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-Тригидроксибутил]пиразин-2-ил]бутан-1,2,3,4-тетрол (дезоксифруктозазин).



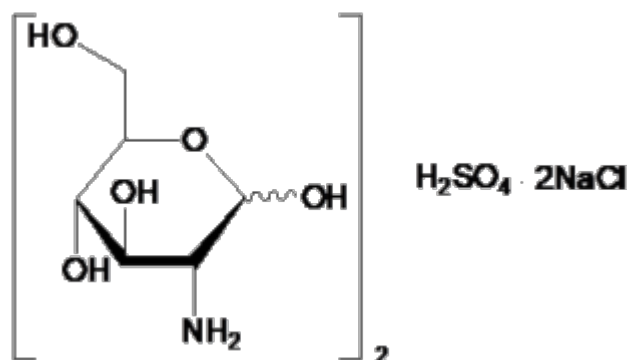
Е. 5-(Гидроксиметил)фуран-2-карбальдегид (5-гидроксиметилфурфураль).

07/2016:2447

ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ НАТРИЯ ХЛОРИД

Glucosamini sulfas natrii chloridum

GLUCOSAMINE SULFATE SODIUM CHLORIDE



$[C_6H_{13}NO_5]_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2NaCl$

М.м. 573,3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бис(2-амино-2-дезоксид-Д-глюкопиранозы) сульфат бис(натрия хлорид).

Субстанция, состоящая из глюкозамина гидрохлорида, выделенного из природного сырья или полученного ферментацией, и натрия сульфата.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ПРОИЗВОДСТВО

Животные, являющиеся источником получения глюкозамина сульфата натрия хлорида, должны соответствовать требованиям к здоровью животных, подходящих для использования человеком.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО глюкозамина сульфата натрия хлорида [#]или спектр, представленный на рисунке #2447.-1[#].

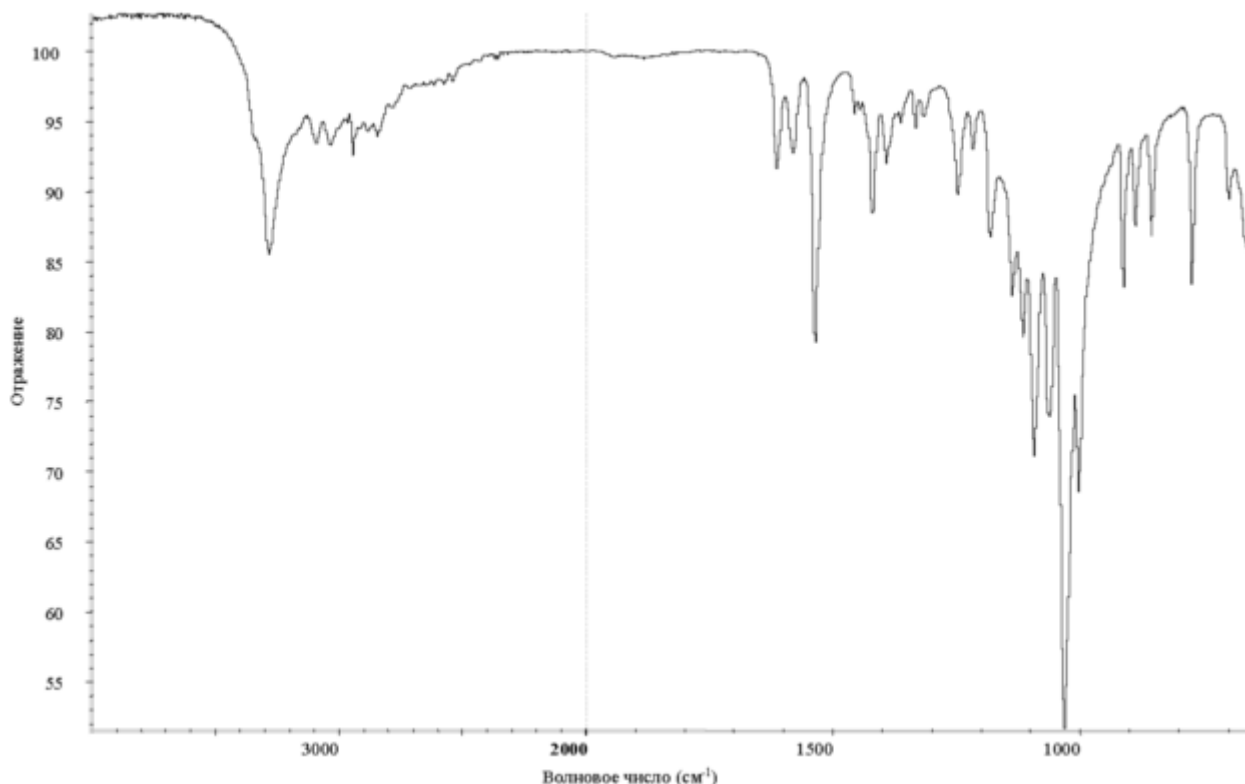


Рисунок #2447.-1. Инфракрасный спектр ФСО глюкозамина сульфата натрия хлорида

В. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

С. 1 мл раствора S, приготовленного как указано в разделе «Испытания», дает реакцию (а) на натрий (2.3.1).

Д. Испытуемый образец дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1).

Е. Испытуемый образец выдерживает испытание «Удельное оптическое вращение», как указано в разделе «Испытания».

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор S1. 5,0 мл раствора S доводят водой *P* до объема 25,0 мл.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

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

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +50,0 до +55,0 (в пересчете на сухое вещество). Измеряют оптическое вращение раствора S. Испытание проводят через 3 ч после приготовления раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. К 0,400 г испытуемого образца прибавляют 80 мл подвижной фазы и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры и доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (a). 25,0 мг ФСО 2-метилпиразина растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 15 мг ФСО глюкозамина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси В и С) растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 3 мкм;

– температура: 30 °С;

– подвижная фаза: 0,5 г натрия гептансульфоната *P* растворяют в воде для хроматографии *P*, прибавляют 0,5 мл кислоты фосфорной *P* и 4 мл раствора 56 г/л калия гидроксида *P* и доводят водой для хроматографии *P* до объема 1000 мл; к 1000 мл полученного раствора прибавляют 50 мл ацетонитрила *P1*;

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 195 нм;

– объем вводимой пробы: 20 мкл;

– время хроматографирования: 2-кратное время удерживания 2-метилпиразина.

Время удерживания: 2-метилпиразин – около 9 мин.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примесей В и С.

Предельное содержание примесей:

– неспецифицированные примеси (не более 0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного, не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неучитываемый предел (0,03 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Тяжелые металлы (2.4.8, метод H). Не более 0,0010 % (10 ppm).

Растворитель: вода *P*.

1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 1 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) *P*.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С в течение 2 ч.

Сульфатная зола (2.4.14). Не менее 23,5 % и не более 26,0 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

Микробиологическая чистота

ОКА: критерий приемлемости 10^3 КОЕ/г (2.6.12).

ОКГ: критерий приемлемости 10^2 КОЕ/г (2.6.12).

Escherichia coli: отсутствие (2.6.13).

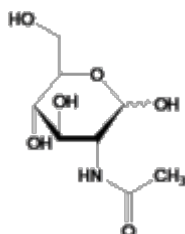
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл воды *P* и прибавляют 1,0 мл 0,1 *M* раствора кислоты хлористоводородной, затем титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксидом потенциметрически (2.2.20). Отмечают объем титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

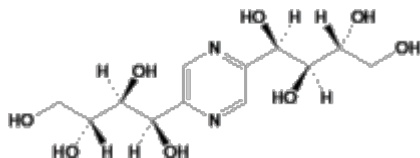
1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 28,67 мг $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5]_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{NaCl}$.

ПРИМЕСИ

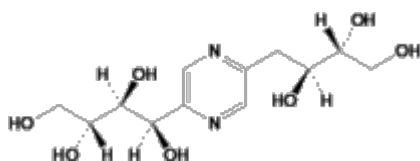
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): *A*, *B*, *C*, *E*.



A. 2-(Ацетиламино)-2-дезоксид-Д-глюкопираноза) (*N*-ацетил-глюкозамин).



B. (1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-1,1'-Пиразин-2,5-диилбис(бутан-1,2,3,4-тетрол) (фруктозазин).



C. (1*R*,2*S*,3*R*)-1-[5-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-Тригидроксibuтил]пиразин-2-ил]бутан-1,2,3,4-тетрол (дезоксифруктозазин).



Е. 5-(Гидроксиметил)фуран-2-карбальдегид (5-гидроксиметилфурфурол).

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (Д–И)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (К–Л)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (М–О)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (П–Т)

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования (У–Э)

Частные фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье